

## Синтез на модифицирани D, L - 2 - аминокиселини на основа циклични β – дикетони и Cu ( II ) комплекси на тяхна основа

Н. Стоянов, М. Кашчиева, Р. Андросик, М. Маринов, С. Сали

**Synthesis of modified D, L - 2 - amino acids based on cyclic diketones and Cu ( II ) combinations on their basis:** 1,3 – indandiones ( diketones, perinaftindandiones and diphenones ) are combinations with various physiological effect. Some of them work as anticoagulant in human blood are also used in practice.

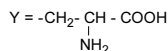
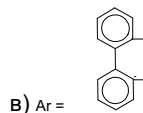
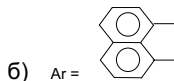
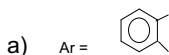
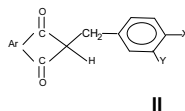
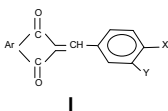
**Keywords :** amino acids; 1,3 – diketones; complex compound.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Изследвани са случаи за въвеждане на 1,3 – индандионите в молекулите на природни L – аминокиселини, като amidите са причакани amidно към C – края или към N – края на аминокиселините [ 1,2 ].

До сега в литературата няма данни за въвеждане на 1,3 – индандиони в остатъка на α – аминокиселините. Така и двете функционални групи на аминокиселината остават свободни, което предполага възможността за получаването на съединения с нови свойства, между които и комплекси с различни метални йони.

С оглед изучаването на отнасянията на тези съединения и търсенето на нови антикоагуланти си поставихме задачите да синтезираме такива аминокиселини, в остатъка на които са въведени 2- арил и 2 – арилиден ( 1,3 – индандиони-;1,3 - перинафтиндандиони и 1,3 – дифенони ).



### ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ

Използваните реактиви са с квалификация „ р.а. “. Температурите на топене са определени на Кофлеров микроскоп.

ИЧ – спектрите са снети на спектрофотометър „ Perkin Elmer FTIR 1600 ” в таблетки KBr. Съдържанието на азот бе извършено по метода на Келдал, след 12 часово изгаряне. Определянето на мед (II) беше извършено комплексометрично.

Хомогенността на съединенията е проверена чрез ТСХ на плочи DC – Alufolien – Kieselgel 60 F<sub>254</sub> ( Merck ) в елуентна система етилацетат : петролев етер = 2:1

1. 1,3 – индандион – получен по методика [ 8 ]
2. 1,3 – перинафтиндандион – получен по методика [ 9 ]
3. 1,3 – дифенон – получен по методика [ 10 ]

#### Получаване на алдехида 4

Към развора на натриев етилат, получен от 0,60 гр. ( 0,03г – а ) натрий в 60 мл. абс. етанол, се прибавят 6,51 гр. ( 0,03 М ) диетилов естер на ацетаминомалоновата киселина. Разтворът се загрява до 60 ° С и към него се прибавят 5,55 гр. 3 – хлорометил – 4 – метокси бензалдехид. Още в самото начало започва отделянето на натриев хлорид. На другия ден се кипи на обратен хладник в атмосфера, защитена от влагата на въздуха, на парафинова баня в продължение на 2 часа при температура 100 ° С. Още при поставянето на парафиновата баня продуктът кристализира, след което твърдият продукт се разтваря, като остава само натриев хлорид. След два часа разтворът се филтрува на горещо, утайката от натриев хлорид се смива с малко абс. етанол и полученият филтрат започва да кристализира като безветни игли – т.т. 136 – 7 ° С, добив – 75 %, анализ за азот : изчислен – 3,38 , намерен – 4,07,  $R_f^A = 0,37$

#### Получаване на продукти V

0,001 М от 1; 2; 3 и 0,001 М от алдехида 4 се разтварят в 4 мл. л.  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и сместа се нагрива до кипене в продължение на 8 – 10 минути. След охлаждане се прибавят 5 мл.  $\text{H}_2\text{O}$  , при което започват да кристализират крайните продукти.

#### Получаване на съединение ( VI ).

0,006 М от веществата ( IV ) се смесват с 1,5 мл. прясно дестилиран разтвор на TEAF ( триетиламониева сол на мравчената киселина ) . Сместа се нагрива в продължение на 3 часа на водна баня при 86 – 88 ° С. След охлаждане , реагираният продукт се екстрахира двукратно с 1М разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  и се подкислява с 4 N  $\text{HCl}$  и падналата маслообразна утайка се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши с  $\text{MgSO}_4$  и разтворителят се изпарява до сухо, след което се поставя в ексикатор за 24 часа под вакуум. За това време продукта кристализира и се прекристализира из  $\text{AcOEt}$  / ПЕ.

#### Синтезиране на продукти I и II.

Към 1 гр. от продуктите IV и V се прибавят 20 мл. 48 %  $\text{HBr}$ , при което веществата се разтварят още на студено и след това се нагриват при кипене на обратен хладник. Още в самото начало на нагриването , червено оцветеният разтвор става тъмновиолетово оцветен. Към продукта се прибавя равен обем ацетон, след което се охлажда, филтрува се и се мие с ацетон и диетилов етер. Получават се светлокафяви кристалчета от неприродните аминокиселини.

#### Получаване на комплекса на аминокиселината A с $\text{Cu} ( \text{II} ) ( \text{IX} )$ .

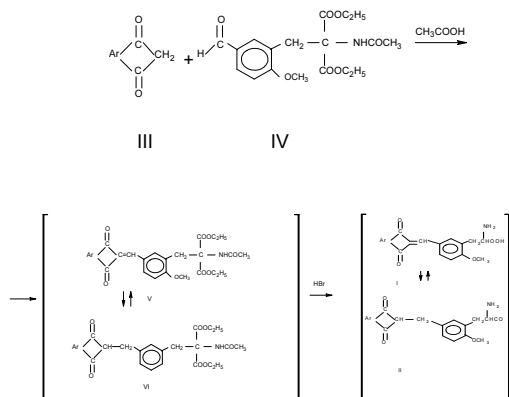
0,272 гр. от аминокиселината A се разтварят в 520 мл. абс. етанол. Към развора при постоянно разбъркване с магнитна бъркалка се прибавят 80 мл.  $4,9 \cdot 10^{-3}$  М разтвор на меден нитрат в продължение на 6 – 7 часа. Престоява едно денонощие и полученият краен продукт се филтрува и суши.

Добив – 50 %

Елементен анализ : изч. С – 61,66 % ; Н – 4,36 % ; N – 3,78 % ; Cu – 8,58 %  
нам. С – 61,46 % ; Н – 4,24 % ; N – 3,82 % ; Cu – 8,05

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

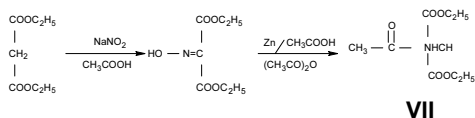
Синтезирането на съединение I осъществихме чрез кондензация на съответните циклични 1,3 – дикетони (III) и алдехида (IV) по следната реакционна схема :



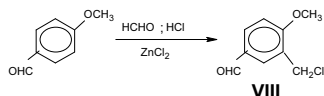
Естерите V и VI са описани в [ 5,6].

А алдехидът IV е синтезиран по следната схема:

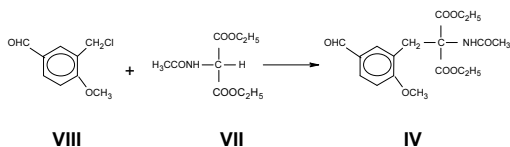
**а) Първо се получава диетиловия естер на ацетаминомалоновата киселина по методика [ 3 ]**



**б) Синтезира се алдехида (VIII) по следния реакционен път по методика [4]**

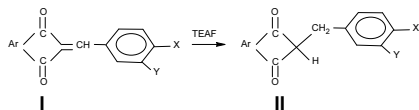


**в) Взаимодействие между ( VII ) и ( VIII ), при което се получава ( IV )**



Съответните аминокиселини I а, б, в са получени , както казахме чрез декарбосилиране със 48% HBr и замътане с ацетон.

Съединения II получихме при редукцията на съединения I с TEAF ( триетиламониев формиат ) при кипене по схемата .



Експериментално получаването на алдехида (IV) е описано в методика [7]. В инфрачервения спектър на алдехида (IV) се наблюдават ивици на абсорбция при  $1715\text{ cm}^{-1}$  и при  $1695\text{ cm}^{-1}$ , доказващи наличието на ароматна алдехидна група. В този спектър е налице абсорбционна ивица в областта  $1740 - 1730\text{ cm}^{-1}$ , която доказва присъствието на карбоксилни групи. В областта  $3300 - 3270\text{ cm}^{-1}$  и  $1685 - 1640\text{ cm}^{-1}$  наблюдавахме ивици, отнасящи се до връзките N – H и C = O от amidна и карбоксилна група. В спектъра съществуват и две ивици при  $3025$  и  $1620\text{ cm}^{-1}$ , характерни за ароматното ядро и за алифатната част при  $2980\text{ cm}^{-1}$ .

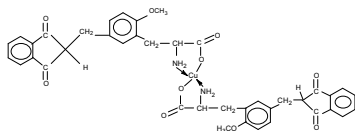
Таблица 1 ИЧ – спектри на съединения I а,б,в; II а,б,в; V а,б,в и VI а,б,в;

Съединение											
Ia	3050	3006	2985	1745	1716	1666	1612	1265			
б	3047	3012	2989	1735	1702	1654	1630	1602	1257		
в	3038	3014	2992	1748	1712	1658	1614	1234	750	730	
IIa	3065	3017	2995	1755	1725	1615	1716	1247			
б	3055	3009	2988	1747	1722	1630	1601	1243			
в	3061	3012	2985	1755	1785	1614	1705	1228	750	730	
Va	3333	3006	2986	1738	1728	1706	1686	1590	1512		
б	3347	3015	2983	1727	1707	1703	1635	1888	1218		
в	3354	3008	2985	1741	1738	1716	1691	1601	1225	753	736
VIa	3348	3016	2881	1745	1736	1716	1692	1585	1222		
б	3351	3010	2991	1748	1726	1706	1688	1635	1588	1235	
в	3366	3015	2987	1753	1741	1722	1699	1586	1225	758	735

Таблица 2 физикохимични параметри на съединения I а,б,в; II а,б,в; V а,б,в и VI а,б,в;

Съединение	т.т. °C	Добив %	Rf	Формула	изчислено / намерено		
					% C	% H	% N
I a	283 - 4	76	0,43	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N (351,5)	86,35 / 68,18	4,88 / 4,75	3,99 / 3,94
б	296 - 7	61	0,37	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N (401,4)	71,81 / 71,89	4,77 / 4,78	3,49 / 3,33
в	304 - 5	49	0,32	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (429,5)	72,71 / 72,63	4,93 / 4,84	3,26 / 3,16
II a	> 300	84	0,36	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N (353,5)	67,96 / 67,67	5,41 / 5,31	3,96 / 3,76
б	> 300	88	0,29	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (403,3)	71,45 / 71,25	5,25 / 5,01	3,47 / 3,37
в	> 300	84	0,31	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (431,5)	72,37 / 72,22	5,37 / 5,24	3,25 / 3,05
Va	121 - 2	64	0,57	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (495,5)	65,71 / 65,58	5,51 / 5,46	2,84 / 2,59
б	201 - 2	48	0,83	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (543,6)	68,50 / 68,64	5,38 / 5,13	2,58 / 2,43
в	225 - 6	39	0,64	C <sub>33</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (576,6)	69,83 / 69,72	5,15 / 4,98	2,47 / 2,26
VI a	126 - 7	72	0,28	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (495,5)	65,44 / 65,49	5,90 / 5,88	2,83 / 2,70
б	151 - 2	65	0,35	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N (546,6)	68,24 / 68,01	5,72 / 5,47	2,57 / 2,29
в	167 - 8	47	0,31	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N (569,6)	69,58 / 69,37	5,49 / 5,32	2,46 / 2,41

След като получихме аминокиселините II, синтезирахме комплекса на съединение IIa с Cu (II), което още веднъж доказва структурата на неприродната аминокиселина IIa.



IX

Комплекса IX получихме, като към алкохолен разтвор на аминокиселината IIa, прибавяхме в продължение на 6 – 7 часа, при непрекъснато разбъркване на магнитна бъркалка и температура 35 – 40 °С, воден разтвор на меден нитрат. След престояване около 24 часа сивозелените кристали се филтурват и се сушат.

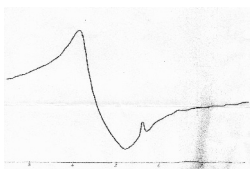
Елементният анализ на получения неутрален комплекс сочи състав със съотношение мед: лиганд = 1:2, т.е. CuL<sub>2</sub>.

Инфрачервените спектри показват, че цвтерийонната форма, която доминира в свободните лиганди при образуването на комплексите се разрушава, поради образуване на хелатния комплекс. Това следва от факта, че ивицата, характерна за амониевата група при 3036 – 3040 cm<sup>-1</sup> в свободните лиганди изчезва с времето в комплексите. Същевременно в комплексите ивиците при 1605 – 1610 cm<sup>-1</sup> и 1756 – 1750 cm<sup>-1</sup> променят своя интензитет спрямо свободния лиганд.

Всички честоти, характеризиращи индандионовия, перинафтининдандионовия и дифеноновия фрагмент, остават непроменени в спектъра на комплекса, което показва, че тези фрагменти не участват в комплексообразуването.

Измерванията за определяне на магнитния момент на комплексите показват, че тази характеристика има стойност  $\mu = 1,89$  BM IIa,  $\mu = 1,92$  BM за IIб и  $\mu = 1,83$  BM за IIв при стайна температура. Тези величини са типични за моноядрени комплекси на Cu (II), които обикновено са в границите 1,8 – 2,2 BM. Фактът, че магнитният момент не е по-нисък от чисто спиновата стойност  $\mu = 1,73$  BM, твърдо показва, че получените комплекси са моноядрени.

Получен бе и ЕПР спектъра на IIa комплекса в твърдо състояние (поликристалинна проба) при стайна температура (фиг.1).



Фиг.1 ЕПР спектър на IIa комплекса

Този спектър се състои от асиметрична синглетна ивица с  $g = 2,149 \pm 0,003$ . Асиметричният характер на синглета е в съгласие с данните от елементния анализ и ИЧ – спектрите, като показва отсъствие на високосиметричен октаедричен комплекс.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ :**

Получени са 12 неописани в литературата продукта и едно комплексно съединение, което предстои да бъде изпитано за неговата биологична активност и насоченост.

**ЛИТЕРАТУРА :**

- [ 1 ]. Б.Алексиев – докт. дисерт., ВХТИ ( 1975 )
- [ 2 ]. Ст. Минчев – канд.дисерт. , ВХТИ ( 1973 )
- [ 3 ]. A. Zambito, E. Howe., Org.Synt. 40,21 ( 1961 )
- [ 4 ]. D.Gobeluy, S Witek,I.Pract. Chem.322( 4 ), 536 ( 1980 )
- [ 5 ]. Авт. Свид. НРБ № 92569 / 30.07.1990 Н.Стоянов, Х.Недев, С.Минчев
- [ 6 ]. Авт.Свид. НРБ № 94183 / 02.04.1991 Х.Недев, С.Минчев, А.Дойчинов, Н.Стоянов
- [ 7 ]. Авт.Свид. НРБ 43437 / 04.01.1987 С.Минчев, Н. Софрониев, А.Ляпова
- [ 8 ]. Г. Ванаг „ Нитроиндандион” 10 ( 1954 )
- [ 9 ]. З. Гудринице, З. Дреймянис, Г. Ванаг – ЖОЖ, 1956, 26, 272
- [10]. Б.Алексиев, И.Начев, Докл. на БАН 30 ( 6 ) 855 ( 1977 )

**За контакти:**

Доц. д-р Нейко Стоянов, Катедра “ХХТ”, РУ „ Ангел Кънчев” – Филиал Разград, бул. „ Априлско въстание” №3, 7200 Разград, nstoianov@ru.acad.bg

**Докладът е рецензиран.**