

УДК 547.7+544.1+541.62/.636

Д.О. Мельник¹, О.Д. Мельник²

Синтез енамінів на основі дімедону та амінокислот і квантово-хімічні розрахунки їх електронної та просторової будови

¹Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна

²Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу,
вул. Карпатська, 15, м. Івано-Франківськ, 76019, Україна

Синтезовано нові енаміни на основі дімедону та амінокислот у мікрохвильовому полі нагріванням у воді. Синтезовані енаміни можуть бути використані в подальшому синтезі нових речовин. За допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджено утворення різних таутомерних форм у вакуумі та воді. На основі перерозподілу зарядів у енамінах показано їх здатність до циклізації з альдегідами.

Ключові слова: квантово-хімічні розрахунки, енамін, дімедон, амінокислоти.

D.O. Melnyk¹, O.D. Melnyk²

Synthesis of Enamines from Dimedone and Amino Acids and its Quantum-Chemical Calculations of Electronic and Dimensional Structure

¹Ivano-Frankivsk National Medical University,
2, Galytska Str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Technical University of Oil and Gas,
15, Karpatska Str., Ivano-Frankivsk, 76019, Ukraine

New enamines from dimedone and amino acids was synthesized in a microwave field and heating in water. Synthesized enamines can be used for further synthesis of new substances. By quantum-chemical calculations was investigated the possibility of different tautomeric forms formation in vacuum and water. Based on charge distribution in the enamines was shown their possibility to cyclization with aldehyde.

Key words: quantum-chemical calculations, enamines, dimedone, amino acids.

Стаття постуила до редакції 12.08.2013; прийнята до друку 30.09.2013.

Вступ

Реакції амінокислот із органічними молекулами, які мають різні види біологічної активності чи люмінесцентні властивості, уявляють собою практичну цінність у пошуку речовин, що можуть бути вбудовані в молекули білків і, тим самим, проявляти певні види активності або бути люмінесцентними маркерами.

Пошук нових ефективних лікарських препаратів приводить до необхідності розв'язання проблеми їх взаємодії в організмі людини з білковими молекулами. Амінокислоти є найбільш вдалим матеріалом, адже наявність в молекулі карбоксильної групи дозволяє їй вбудовуватися в N-кінець молекули білка і грати роль лікарського препарату пролонгованої дії, а при наявності в цій молекулі люмінесцентних властивостей бути люмінесцентним маркером білка. Важливе значення має засто-

сування квантово-хімічних розрахунків, які дозволяють проводити моделювання структури синтезованих речовин та виявляти закономірності їх будови і зв'язку з реальними властивостями.

Синтез продуктів взаємодії дімедону з гліцином здійснений Нейландом [1]. Halpern [2] отримав серію продуктів взаємодії дімедону із лейцином, аланіном, лізином у спиртовому розчині в присутності HCl і NaHCO_3 . Так як амінокислоти нерозчинні у спирті, то уже Граббе [3] було використано не самі амінокислоти, а метилові естери лейцину та аланіну. В подальшому, під час взаємодії нітрилів і трет-бутилових естерів амінокислот з дімедоном були отримані продукти циклізації в толуолі [4], в етанолі [5], в присутності основних каталізаторів, в *n*-толуолсульфокислоті і ацетонітрилі [6]. Синтези в етиленгліколі з аліфатичними альдегідами давали дещо більші виходи [7]. Дані про виявлену високу біологічну активність [8] енамів створюють підґрунтя для їх подальших досліджень.

I. Експериментальна частина

1. Метод А. Синтез енаміну із дімедону та гліцину. Наважку 1,4 г (0,01М) дімедону і 0,8 г (0,01М) гліцину помістили в колбу, добавили 20 мл води та нагріли в мікрохвильовій печі до кипіння. Нагрівали впродовж 5 хв. Через кожні 0,5 хв. перемішували суміш, підтримуючи мікрохвильове випромінювання на потужності 360 Вт. Після нагріву реакційну суміш охолодили і на наступний день отримали кристали світло-коричневого кольору. Кристали відфільтрували, промили водою і перекристалізували із спирту. В ПМР-спектрі отриманої сполуки містяться характерні сигнали метильної групи в ділянці 1 м.д. та три піки $-\text{NH}_2$ -групи в ділянці 2-2,5 м.д. Хромато-мас спектр підтвердив молярну масу отриманої сполуки (198 г/моль).

2. Метод Б. Синтез енаміну із дімедону та лізину. Наважку 1,4 г дімедону та 1,82 г лізин гідрохлориду розчинили під час нагрівання у 35 мл води. Після нагрівання за температури 368 К впродовж 4 год. розчин змінив колір з прозорого на світло жовтий. Реакція проходила під час постійного нагрівання і перемішування. На наступний день з розчину випали жовті кристали, які згодом відділили фільтруванням. Осад розчинили в етанолі та з упареного фільтрату випали кристали енаміну.

3. Метод В. Синтез енаміну на основі дімедону та глютамінової кислоти. Наважку 1,4 г (0,01М) дімедону та 1,47 г (0,01М) глютамінової кислоти розчинили під час нагрівання у 30 мл води. Під час нагрівання за 368 К впродовж 4 год. розчин змінив свій колір з прозорого на жовто-помаранчевий. Із розчину випали світло жовті кристали, які згодом відділили фільтруванням. Осад розчинили в етанолі і з упареного фільтрату випали кристали енаміну.

Спектри ЯМР ^1H зняті в ДМСО- d_6 на спектрометрі Varian Mercury – 400 з робочою частотою 400 МГц відносно ТМС (внутрішній стандарт).

4. Методи квантово-хімічного розрахунку. Обчислення проводилися на комп'ютері з робочою частотою 3,06 ГГц і об'ємом оперативної пам'яті 4 Гб за допомогою пакета програм HyperChem версії 8.0.9. При моделюванні геометрії для знаходження форми з мінімальною енергією застосовувався алгоритм розрахунку Полака-Рібера (Polak-Ribiere) та напівемпіричний метод AM1. Розрахунок електронних і енергетичних характеристик також проводився напівемпіричним методом AM1.

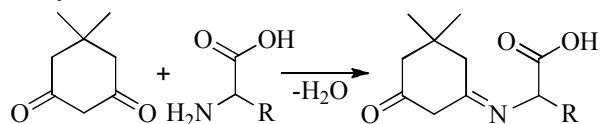
Спершу, за допомогою методу AM1, було змодельовано і оптимізовано геометрію всіх 18 молекул.

Для визначення енергії гідратації окремих форм було змодельовано їх оточення потрібною кількістю молекул води. Після чого проведено оптимізацію геометрії методом AM1 і обчислено енергетичні характеристики утвореної системи. У подальшому із моделі було видалено досліджувану молекулу з водного середовища та розраховано в одній точці тільки енергію молекул води. Різниця між загальною енергією та енергією молекул води і була загальною енергією гідратованої молекули.

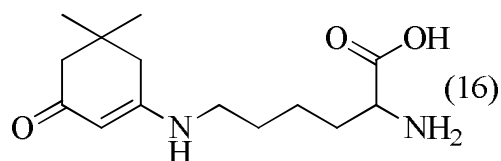
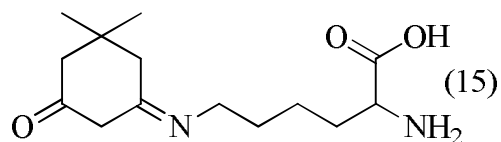
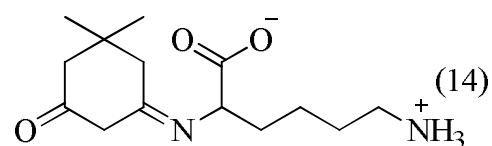
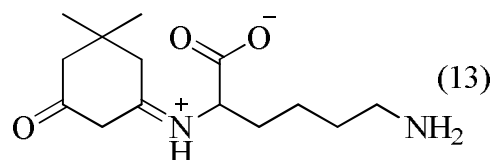
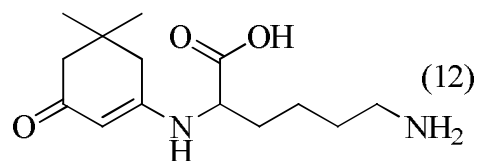
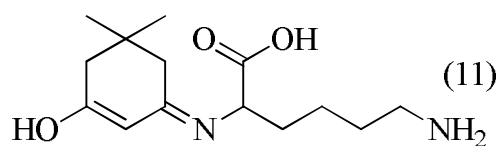
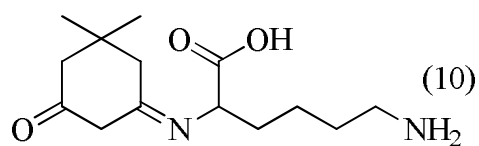
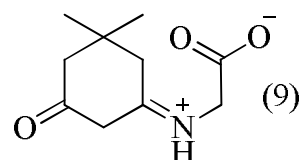
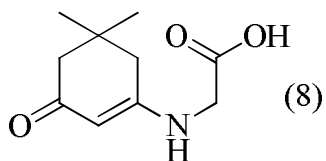
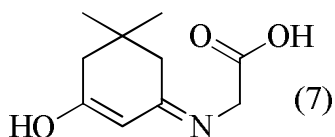
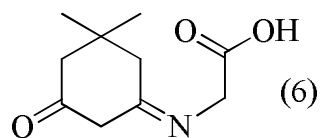
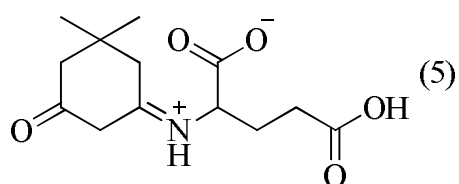
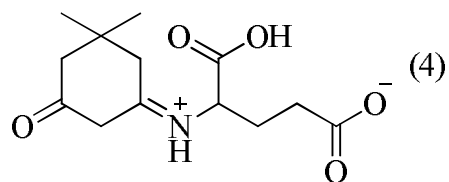
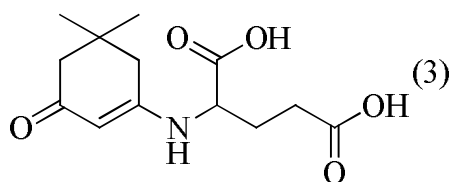
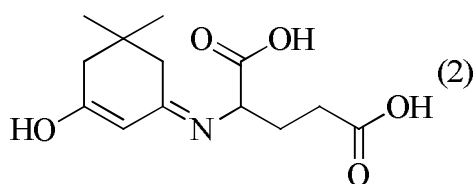
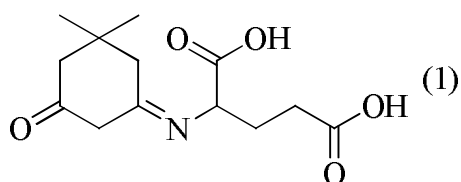
II. Результати та обговорення

2.1. Особливості синтезу енамів на основі дімедону та амінокислот. Синтези енамів на основі амінокислот і дімедону проводилися у різних розчинниках і за різних умов. Були синтезовані енаміни з представниками амінокислот: моноаміномонокарбонової – гліцину, діаміномонокарбонової – лізину, моноамінодикарбонової – глютамінової кислоти. Використання води, в якій під час нагрівання розчинялися як амінокислоти, так і дімедон, та нагрівання під дією мікрохвильового опромінювання, виглядав привабливо. В ході синтезу встановлено, що якщо дімедон з гліцином у цих умовах дають хороший вихід і досить чисті кінцеві продукти, то у випадку застосування лізину зіткнулися із можливістю різних напрямків протікання реакції, так як лізин містить дві аміногрупи. Синтез з глютаміновою кислотою давав низькі виходи в досліджуваних умовах і тому його потрібно було проводити довше.

Як відомо, аміногрупа здатна виступати в ролі нуклеофіла по відношенню до атома Карбону карбоксильної групи, тому цілком вірогідно, що в ході реакції амінокислоти з дімедоном можуть утворюватися іміни. Реакція проходить за наступною схемою:



Наявність у молекулі кетонної, імінної та карбоксильної груп приводить до того, що протон у молекулі здатний мігрувати до різних атомів Карбону або Нітрогену, за рахунок кето-енольної, амін-імінної таутомерій та утворення цвіттер-йонів. Для вибору найстійкішої структури за допомогою квантово-хімічних методів розраховано енергії шістнадцяти різних структур продуктів взаємодії дімедону з гліцином, лізином і глютаміновою кислотою:



2.2. Квантово-хімічні дослідження енамів на основі дімедону та амінокислот. Розрахунки просторових характеристик будови молекул і енергетичних параметрів різних форм проводилися напівемпіричним методом AM1 (табл. 1).

З наведених у табл. 1 даних можна зробити висновок, що у випадку взаємодії дімедону з глютаміновою кислотою найвигіднішою формою буде форма (1), гліцину з дімедоном – (8), лізину з дімедоном – (12) і (15). У випадку лізину було розглянуто приєднання за різними аміногрупами (α - і ϵ -). Форма (15) виявилася стабільнішою за відповідну їй форму (10), тому можна зробити припущення, що приєднання йтиме не за α -, а за ϵ -аміногрупою. Загальна тенденція вказує на те, що ви-

гіднішою формою існування утворених сполук у вакуумі є саме форма енамінів, а не імінів, винятком є лише продукт реакції глютамінової кислоти та дімедону.

У ході роботи також було розглянуто поведінку даних сполук у полярному розчиннику, зокрема, у воді. Для розгляду було взято енамін, одержаний взаємодією гліцину з дімедоном (8) і відповідний йому біполярний йон (9), глютамінової кислоти з дімедоном (5) і лізину з дімедоном (14). Розраховано їх енергію гідратації (табл. 2).

Таблиця 1
Енергетична характеристика різних форм енамінів (1)-(15)

Речовина	Загальна енергія, кДж/моль	Енергія зв'язування, кДж/моль	Теплота утворення, кДж/моль
(1)	-360550	-16087	-931
(2)	-360527	-16064	-908
(3)	-360531	-16068	-912
(4)	-360371	-15907	-752
(5)	-360401	-15938	-782
(6)	-256273	-12179	-538
(7)	-256258	-12164	-523
(8)	-256286	-12192	-551
(9)	-256114	-12020	-380
(10)	-337709	-17560	-625
(11)	-337692	-17543	-608
(12)	-337718	-17569	-634
(13)	-337562	-17413	-478
(14)	-337599	-17450	-515
(15)	-337724	-17575	-640
(16)	-337713	-17583	-648

Таблиця 2
Порівняння енергій досліджуваних речовин у вакуумі та у воді та їх енергій гідратації

Речовина	Сумарна енергія, кДж/моль	Енергія гідратації, кДж/моль
(5) у вакуумі	-360401	-
(5) у воді	-360794	-393
(8) у вакуумі	-256286	-
(8) у воді	-256484	-198
(9) у вакуумі	-256114	-
(9) у воді	-256524	-410
(14) у вакуумі	-337599	-
(14) у воді	-337962	-363

Як показало дослідження (табл. 2), енергія молекул у воді зменшується за рахунок гідратації. Зменшення енергії за рахунок гідратації у біполярному йоні (9) є більшим, ніж у формі енаміну (8) (табл. 2). У сполуках (5) і (14) енергія гідратації є також доволі значною, що підтверджує можливість перебування цих сполук у вигляді біполярних йонів.

Приєднання амінокислоти до дімедону іде лише за однією карбонільною групою за результатами хромато-мас спектрів. Для пояснення цього, були проведені розрахунки перерозподілу зарядів у молекулах утворених речовин (табл. 3). Для представлення зарядів на атомах пронумеруємо атоми в структурі фенамінів, як це показано на рис. 1.

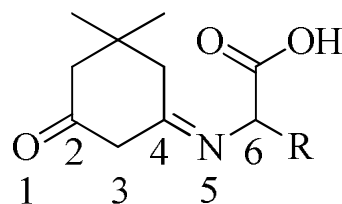


Рис. 1. Нумерація атомів у ланцюзі досліджуваних енамінів.

Таблиця 3
Заряди на атомах 1-6 у досліджуваних сполуках

Речовина	1-O	2-C	3-C	4-C	5-N	6-C
(1)	-0,276	0,238	-0,240	0,037	-0,213	-0,083
(2)	-0,249	0,119	-0,347	0,091	-0,236	-0,076
(3)	-0,303	0,277	-0,325	0,081	-0,285	-0,026
(4)	-0,245	0,242	-0,260	0,208	-0,118	-0,108
(5)	-0,250	0,233	-0,222	0,083	-0,036	-0,223
(6)	-0,281	0,234	-0,184	0,005	-0,168	-0,085
(7)	-0,254	0,086	-0,264	0,065	-0,195	-0,083
(8)	-0,313	0,287	-0,343	0,096	-0,297	-0,036
(9)	-0,249	0,235	-0,230	0,098	-0,044	-0,255
(10)	-0,279	0,240	-0,245	0,017	-0,177	-0,022
(11)	-0,254	0,114	-0,343	0,072	-0,200	-0,017
(12)	-0,310	0,277	-0,338	0,096	-0,289	0,025
(13)	-0,263	0,232	-0,230	0,169	-0,090	-0,163
(14)	-0,295	0,240	-0,237	-0,001	-0,167	-0,083
(15)	-0,288	0,240	-0,233	-0,009	-0,177	-0,098
(16)	-0,326	0,281	-0,363	0,111	-0,305	-0,040
(17)	-0,280	0,238	-0,272	0,238	-0,280	-
(18)	-0,301	0,273	-0,291	0,090	-0,247	-

