

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК 547.33:631.811.98

ХОХЛОВА

ТЕТЯНА ВІТАЛІЇВНА

**ПОХІДНІ ДЕГІДРОАМІНОКИСЛОТ:**

**СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**

02.00.03.- органічна хімія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Дніпропетровськ - 1997 р.

547

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00751832 (Q)

Дисертація є рукопис  
Робота виконана в Українському Державному  
хіміко-технологічному університеті

Науковий керівник:  
доктор хімічних наук професор ПРОСЯНИК ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ

Офіційні опоненти:

Доктор хімічних наук професор Кремльов Михайло Михайлович  
Кандидат хімічних наук доцент Глушко Лариса Петрівна

Провідна організація: Харківський Державний університет,  
кафедра органічної хімії

Захист відбудеться 22.03 1997 р. о 13 годині

на засіданні спеціалізованої Вченої ради К 03.05.05. в  
Українському Державному хіміко-технологічному університеті  
за адресою 320005, м. Дніпропетровськ, пр. Гагаріна, 8.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Українського  
Державного хіміко-технологічного університету

Автореферат розісланий "27" лютого 1997 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат хімічних наук доцент

Шапка В.Х.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одним із основних напрямків в вирішенні питання забезпечення населення продуктами харчування є розвиток сучасних технологій виробництва сільськогосподарської продукції. Загальноновизаним перспективним засобом сучасної агротехнології є застосування регуляторів росту рослин (PPR), бо подальша інтенсифікація виробництва неможлива без застосування засобів хімічної регуляції розвитку рослин. На цей час відомо більше 5000 тисяч хімічних сполук, здатних впливати на розвиток рослин, але впроваджені в виробництво лише десятки з них, тому що більшість не відповідає вимогам, висунутим до сучасних регуляторів росту рослин, а саме: абсолютній екологічній безпеці, широкому спектру біологічної дії та технологічності. Крім того, в дійсний час Україна не має змоги купувати за кордоном сучасні PPR, а власні - практично відсутні. У зв'язку з цим, пошук нових регуляторів росту рослин, відповідаючих сучасним вимогам - одна з найважливіших практичних задач органічної хімії.

В основу пошуку нових засобів хімічної регуляції розвитку рослин найчастіше кладуть принципову подібність хімічної будови потенційного регулятора і відомих ендогених фітогормонів. Але такий шлях вимагає отримання величезної кількості похідних, не гарантуючи при цьому отримання принципово нових регуляторів. Так, серед сотень, якщо не тисяч синтезованих похідних індолів (індол - основа гетероауксину) знайдено фактично лише один новий регулятор - 3-індолілмасляну кислоту.

На наш погляд, в основу пошуку доцільніше покласти фрагмент будови фітогормону, який в дійсності і відповідає за біологічну дію препарату. Але спочатку треба знайти цей фрагмент. Наприклад, можливо за біологічну активність того ж гетероауксину - 3-індолілоцтової кислоти - відповідає присутній в ньому дегідроамінокислотний залишок, і, таким чином, саме дегідроамінокислоти і їх похідні можливо є новими регуляторами росту рослин. Літературний пошук частково підтверджує цей висновок, а попередні дослідження показали, що диметилловий ефір амінофумарової кислоти є ефективним стимулятором калусо- та коренеутворення винограду. З іншого боку, методи синтезу та хімічні властивості дегідроамінокислот, в тому числі і похідних амінофумарової кислоти, практично не вивчені і їх дослідження має самостійне значення.

**Мета роботи** - розробка нових високоефективних регуляторів росту рослин класу карбонільних енамінів шляхом вивчення методів синтезу, дослідження хімічних властивостей та встановлення зв'язку між будовою активованих енамінів та їх біологічною активністю.

**Наукова новизна.** Розроблені методи синтезу та вивчені хімічні властивості похідних амінофумарової кислоти. Встановлено, що омилення та амоноліз амінофумарата відбуваються стереоспецифічно по  $\alpha$ -алкоксикарбонільній групі.

Вперше здійснено систематичний синтез похідних 2,3-дегідроамінокислот.

Досліджена взаємодія метилпропіолата з первинними амінами та ізо-пропіловими ефірами природних амінокислот. Методом динамічного ПМР вивчена E,Z-ізомеризація N-алкіламінометилакрилатів і встановлені бар'єри обертання навколо зв'язку C=C.

Розроблено метод синтезу 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонільбутадієнів-1,3 шляхом термічного та каталітичного перегрупування N-алкіламінометилакрилатів.

Здійснено синтез N-алкіламіно-5-метоксикарбонільпіридонів-2 термолізом 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонільбутадієнів-1,3.

Встановлено, що сполуки, які мають у своїй структурі фрагменти  $O=C-C=C-NH$  (s-транс чи s-цис),  $-C=C(CO)NH-$  або їх комбінацію, являють собою новий клас регуляторів розвитку рослин, які, вірогідно, за механізмом дії є промоторами біосинтезу ендогенних фітогормонів.

**Практична цінність.** Синтезовані нові регулятори росту рослин з широким спектром біологічної дії - похідні дегідроамінокислот. Найбільш ефективні з них, досліджені у польових випробуваннях у різних кліматичних регіонах і на різних культурах, запропоновані до практичного використання у сільському господарстві. Встановлені закономірності дозволяють прогнозувати рістрегулюючу активність нових хімічних сполук. За результатами досліджень розроблена промислова технологія виробництва диметилового ефіру амінофумарової кислоти.

#### **На захист виносяться:**

1. Методи синтезу похідних амінофумарової кислоти та знайдені особливості їх хімічних властивостей.
2. Закономірності взаємодії метилпропіолату з первинними амінами.
3. Методи синтезу 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонільбутадієнів-1,3 і N-алкіламіно-5-метоксикарбонільпіридонів-2.

4. Положення, що сполуки, які мають у своїй структурі фрагменти  $O=C-C=C-NH$  (s-транс чи s-цис),  $-C=C(CO)NH$  або їх комбінацію, являють собою новий клас регуляторів розвитку рослин, які, вірогідно, за механізмом дії є промоторами біосинтезу ендогенних фітогормонів.

Дисертаційна робота виконувалася у відповідності з науково-технічною програмою СРСР 0.51.09 та програмою 0.7405 (04.Н) РАН N 10103-987 "Створення нових мутагенів, стимуляторів росту рослин, інактиваторів вірусів і дезінфектантів та організація їх виробництва", а також надходила до комплексного плану АН УРСР розділу "Кінетика та механізми реакцій".

**Апробація роботи.** Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на науково-технічних конференціях: республіканських "Розробка та впровадження високоефективних ресурсооберігаючих технологій, устаткування і нових видів продуктів у харчову та перероблюючу галузі АПК (м.Київ, 1991р.), "Біотехнологія отримання кормового білку, екологічно чистих препаратів, підвищуючих урожайність, преміксів, ферментів і вітамінів кормового призначення" (м.Дніпропетровськ, 1989 р.), регіональний "Єнаміни в органічному синтезі" (м.Пермь, 1991 р.), обласний "Здоров'я людини інтенсивної промислової зони, комплекс санітарно-гігієнічних та соціально-економічних заходів з оптимізації умов праці та зміцнювання здоров'я працівників (м. Дніпропетровськ, 1989 р.), VI з'їзді фармакологів України "Фармакологія - становище та перспектива досліджувань" (м. Харків, 1995 р.), XVII Українській конференції з органічної хімії (м.Харків, 1995 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 друкованих робіт.

**Декларація особистого внеску дисертанта.** Особистий внесок дисертанта полягає у самостійному аналізі літературних даних, виконанні експериментальної частини роботи, обробці даних експерименту та формулюванні висновків роботи.

**Характеристика методології і методів дослідження об'єкта.** Роботу виконано з використанням таких методологічних методів, як логічний аналіз, наукове прогнозування та цілеспрямований експеримент. Структура синтезованих сполук і їх конфігурація доведені за допомогою методів спектроскопії ЯМР  $^{13}C$  і  $^1H$ , мас- та ІК-спектроскопії і елементного аналізу.

**Структура та об'єм дисертації.** Дисертація складається з

вступу, 5 розділів, висновків, переліку літератури, двох додатків. Робота викладена на 200 сторінках, містить 37 таблиць та 4 малюнки. Бібліографічний перелік містить 232 найменування.

У вступі подано обґрунтування актуальності проблеми, викладені мета та головні напрямки досліджень.

У першій частині першого розділу зроблено аналіз літературних даних з існуючих регуляторів росту рослин, які містять у своїй будові фрагмент  $-C=C-N-$ . Виявлено, що клас похідних 2,3-дегідроамінокислот не вивчався на рістрегулюючу активність. Тому у другій частині першого розділу дано аналіз літературних даних з методів синтезу  $\alpha$ -дегідроамінокислот, а також стислий літературний огляд найбільш доцільних методів синтезу  $\beta$ -карбонільмісних енамінів.

У другому розділі описано синтез та дослідження структури  $\beta$ -карбонільмісних енамінів, в тому числі похідних амінофумарової і аміноакрилової кислот, N-ацетилдегідроамінокислот та енамінів на основі ацетоцетового ефіру, ацетилацетону і дімедону. Наведені дані спектрів синтезованих сполук, параметри термічної E/Z-ізомеризації  $\beta$ -алкіламінометилакрилатів.

Третій розділ присвячено аналізу скрінінгових випробувань синтезованих сполук і дослідженню механізму дії регуляторів росту рослин.

У четвертому розділі докладається практична цінність роботи.

У п'ятому розділі приведені методики експериментальних досліджень.

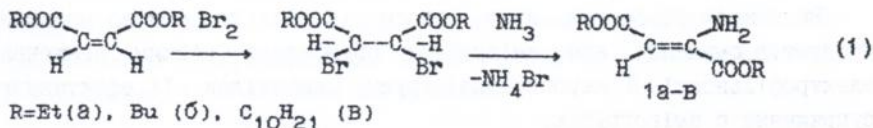
## ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

### 2. Синтез дегідропохідних амінокислот

#### 2.1. Похідні амінофумарової кислоти

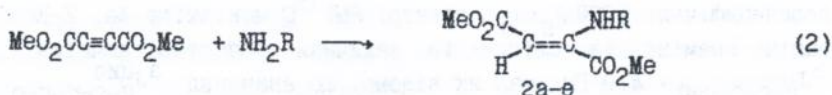
З метою дослідження впливу природи замісника в карбоксильних та аміній групам амінофумарової кислоти нами отримано ряд їх похідних.

Діалкілові ефіри амінофумарової кислоти синтезовані бромованням відповідних ефірів maleїнової кислоти з послідууючою взаємодією утворюючихся ефірів 2,3-дибромянтарної кислоти з аміаком.



Аналогічно одержано диметилловий ефір N-метиламінофумарової кислоти.

Інші N-алкіламінофумарати отримані взаємодією диметилового ефіру ацетилендикарбонової кислоти з відповідними амінами.

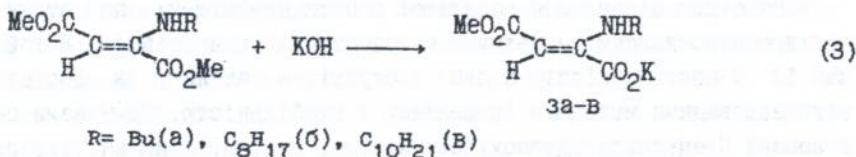


R = Et (a), Bu (б), C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (B), C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (Г), C<sub>15</sub>H<sub>31</sub> (Д), PhCH<sub>2</sub> (e)

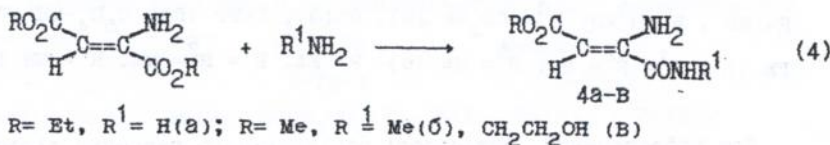
Віднесення конфігурації синтезованих похідних амінофумарової кислоти здійснено на основі хімічних зсувів олефінових протонів в спектрах ПМР, які знаходяться в межах 5,05-5,60 м.д., тоді як у похідних аміномалеїнової кислоти хімічні зсуви цих протонів знаходяться у значно сильнішому полі - в межах 4,49-4,77 м.д.

Крім того, конфігурація отриманих сполук 5-10 впливає з відомого транс-стереоспецифічного приєднання амінів до ацетилендикарбонового ефіру.

Взаємодія N-алкіламінофумаратів з спиртовим розчином KOH відбувається стереоспецифічно з утворенням монокалієвих солей.



Амоноліз похідних амінофумарової кислоти надлишком спиртового розчину аміака або первинних амінів також проходить стереоспецифічно з утворенням лише відповідних моноамідів.



Виняткове утворення лише одного із двох теоретично можливих продуктів омилення або амідування обумовлено різким зниженням електрофільності  $\beta$ -карбонільної групи, внаслідок її ефективного спряження с аміногрупою.

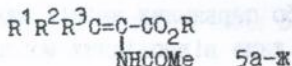
Z-Конфігурація енамінів 1-4 впливає із будови вихідних сполук, оскільки в умовах реакцій не можуть утворюватися термодинамічно менш вигідні E-ізмери, в яких повинна реалізуватись несприятлива просторова взаємодія об'ємних алкоксикарбонільних груп.

Конфігурація отриманих моноамідів доведена за допомогою стереоспецифічних КССВ  $J_{\text{H}^{13}\text{C}}$  в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  моноаміда 4а. Z-Конфігурація енаміна 4а слідує із величини спостережуваної КССВ  $^3J_{\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{O}} = 4,9$  Гц, так як відомо, що значення  $^3J_{\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{O}}^{\text{цис}}$  знаходяться в межах 4-10 Гц, тоді як  $^3J_{\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{O}}^{\text{транс}}$  - в межах 9,5-16 Гц. З іншого боку, наявність у вуглеці алкоксикарбонільної групи КССВ  $^2J_{\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{O}} = 1,4$  Гц свідчить про гемінальне розташування олефінового протону та складноєфірної групи, і, таким чином, про проходження амонілізу по іншій складноєфірній групі.

В скрінінгових дослідях всі синтезовані похідні амінофумарової (2,3-дегідраспарагінової) кислоти проявляють рістрегулюючу активність вищу, ніж промислово використовуючися РРР. На основі цього факту виникло припущення, що, можливо, дегідропохідні інших природних амінокислот також матимуть рістрегулюючі властивості.

## 2.2. Ефіри N-ацетилдегідроамінокислот

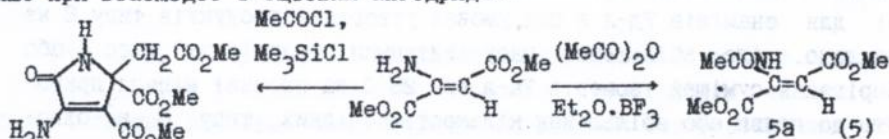
Найбільш цікаві для подальшої роботи незаміщені по атому N дегідроамінокислоти синтетично малодоступні та нестійкі. В той же час їх N-ацетилпохідні більш доступні в зв'язку з достатньо відпрацьованими методами їх синтезу і стабільністю. Тому нами синтезовані N-ацетилдегідропохідні аланіна, валіна, лейцина, тірозіна, треоніна та амінокоричної кислоти загальної формули:



R = Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>= CO<sub>2</sub>Me (а), H (б), 1-Pr (в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH (г), Ph (д); R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= Me, R<sup>3</sup>= Me (е). R = Et, R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= Me, R<sup>3</sup>= OH (ж).

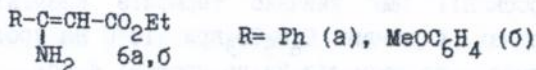
Для забезпечення можливості порівняльного вивчення рістрегу-

люючої активності N-ацетилдегідроамінокислот потрібен був N-ацетиламінофумарат. Але безпосереднє ацетилювання амінофумарату хлористим ацетилом не приводить до бажаної сполуки; вона утворюється лише при взаємодії з оцтовим ангідридом.



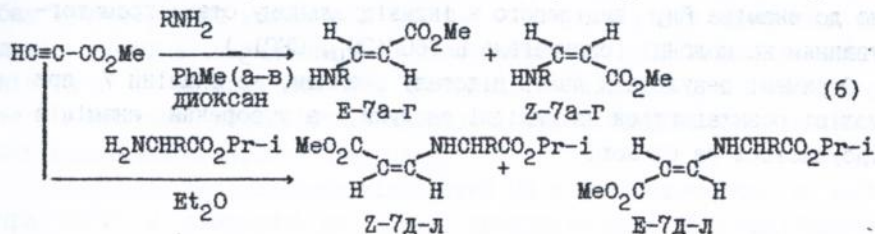
Скрінінгові іспити синтезованих сполук 5а-ж на основних сільськогосподарчих культурах виявили, що ці сполуки мають рістрегулюючі властивості. Таким чином, нами вперше показано, що дегідропохідні α-амінокислот являють собою PPP, а введення N-ацетильної групи не приводить до втрати їх рістрегулюючих властивостей. Відповідно, слід очікувати, що і інші сполуки, які містять у своїй структурі фрагмент C=C(NH)-C=O також являються PPP.

З іншого боку, амінофумарова кислота являє собою водночас як α- так і β-амінокислоту, тому можливо, що дегідропохідні і β-амінонокислот можуть бути PPP. Дійсно, порівняльні скрінінгові іспити синтезованих нами похідних β-амінокоричної (6а,б) і α-амінокоричної (6д) кислот виявили, що вони мають порівняну рістрегулюючу активність.



### 2.3. Похідні β-аміноакрилової кислоти.

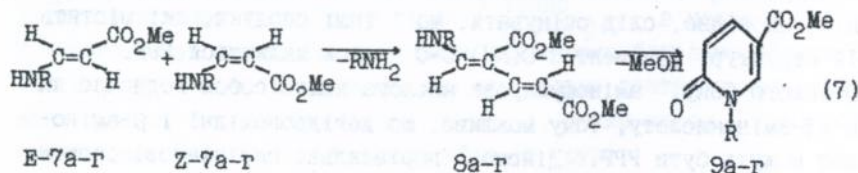
З метою підтвердження попереднього висновку, що дегідропохідні β-амінокислот являють собою PPP, нами синтезовано ряд доступних похідних β-аміноакрилової кислоти взаємодією первинних амінів з метилпропіолатом (МП). Встановлено, що в реакції еквімолярних кількостей реагентів на протязі 1 год. при температурі < 10 С виключно утворюється суміш E- і Z-ізомерів β-алкіламінометилакрилатів в співвідношенні 3:1 незалежно від розміру алкільної групи:



R = Me (а), Ph (б), Vz (в), HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (г), H (д), Me (е), 1-Pr (ж),

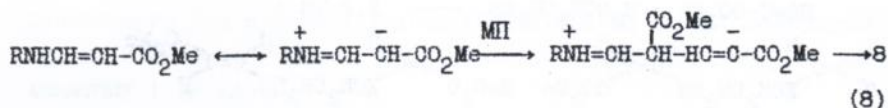
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMе (з), Vz (и), n-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (к), CH<sub>2</sub>OH (л).

При витримці реакційних сумішей 7а-г на протязі доби при 20 С в продуктах реакції по спектрам ПМР реакційних мас з'являються похідні 1-аміно-2,4-диметоксикарбонілбутадієну-1,3 (8 а-г) (схема 7); для енамінів 7д-л в цих умовах утворення продуктів типу 8 не виявлено. Але збільшення часу витримки реакційних мас або зберігання сумішей ізомерів 7а-л при 20°С на протязі місяця приводить до появи або збільшення кількості похідних типу 8 з одночасним зростанням вмісту Z-ізомерів. Більш того, при спробі хроматографічного розділення енамінів 7а-г і 8а-г (силикагель L 160/100 μ, CHCl<sub>3</sub>) спостерігається значне зростання вмісту енамінів 8а-г і виникнення N-похідних 5-метоксикарбонілпіридону-2 (9а-г), тобто фактично відбувається перетворення енамінів 7а-г в сполуки 8а-г.



З метою підтвердження можливості перетворення за схемою 7 методом спектроскопії ПМР вивчено термоліз енамінів 7а-в, д в відкритих ампулах в розчині C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CD<sub>3</sub> при 110°С на протязі 4-16 год. Встановлено, що термоліз 7а на протязі 4 год. приводить до його повного розкладу з утворенням енаміну 8а і, переважно, продукту циклізації 9а. В той же час термоліз енамінів 7б, в на протязі 8 год. дає рівноважну суміш вихідних сполук з енамінами 8б, в в співвідношенні 3,5:1 із незначним вмістом піридонів 9б, в. Подальший термоліз на протязі ще 8 год. практично не впливає на співвідношення продуктів реакції. Термоліз же енаміна 7в на протязі 4,5 год. приводить до суміші E-7в:Z-7в:8в в співвідношенні 2:5:3; збільшення часу термолізу до 15 год. приводить майже виключно до енаміна 8в, виділеного в індивідуальному стані хроматографуванням на колонці (силикагель L 160/100 μ, CHCl<sub>3</sub>).

Отримані результати дають підставу вважати, що енаміни 7 при термолізі розкладаються на вихідні сполуки, а утворення енамінів 8 відбувається за схемою:



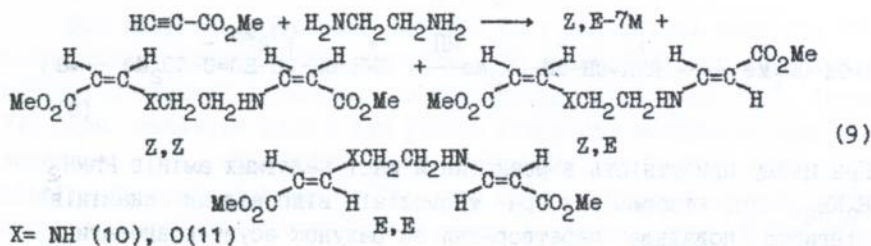
При цьому присутність в реакційній масі нелетких амінів  $\text{PhNH}_2$  і  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$ , які утворюються при термолізі відповідних енамінів 7б, в інгибує подальше перетворення за рахунок зсуву рівноваги в бік ресинтезу вихідних енамінів, тоді як видалення з сфери реакції леткого  $\text{MeNH}_2$  (із енаміну 7а) і здатного до дикетопіперізації в умовах реакції  $i\text{-PrO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2$  (із енаміну 7е) приводить до повного перетворення вихідних енамінів в продукти реакції. Відповідно, взаємодія енаміну 7в з невеликим надлишком МП з  $\text{PhMe}$  при  $110^\circ\text{C}$  приводить до кількісного утворення енаміну 8в з урахуванням того, що останній частково циклізується в піридон 9в.

Вивчення впливу природи розчинника на утворення енамінів 8 при взаємодії МП з ізо-пропиловими ефірами аланіна та серіна на протязі 48 год. при  $20^\circ\text{C}$  виявило, що вихід енамінів 8е, л зменшується із зростанням полярності розчинника в ряду  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ . Проведення реакції в  $\text{MeCN}$  взагалі не супроводжується утворенням енамінів 8е, л.

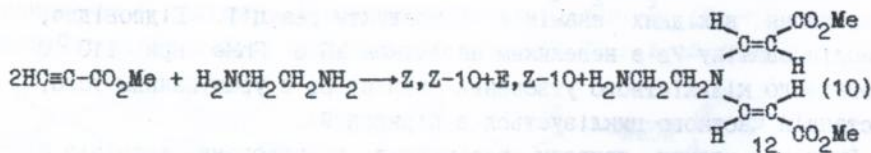
Таким чином, нами вперше розроблено синтез енамінів 8 і доведено, що утворення цих енамінів відбувається за рахунок безпосередньої взаємодії енамінів 7 з метилпропіолатом.

Відносна хімічна стійкість енамінів 7д-л дозволила оцінити їх конфігураційну стабільність. Так, нагрівання розчину енаміна 7е в  $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$  на протязі 13 год. 5 хв. при  $56^\circ\text{C}$  приводить до зміни співвідношення E/Z-ізомерів від 70,8/29,2 до рівноважного 28,8/71,2. Розраховані по рівнянню для оборотної реакції 1-го порядку константи швидкості ізомеризації прямого (E→Z) та зворотнього (Z→E) процесів відповідно дорівнюють  $6,4 \times 10^{-6}$  і  $2,6 \times 10^{-6} \text{ c}^{-1}$ , а бар'єри обертання навколо зв'язку C=C - 113,4 і 115,9 кДж/моль. Ці дані, поряд з викладеним вище зростанням вмісту Z-ізомерів енамінів 7а-л із збільшенням часу витримки, свідчать про їх відносну термодинамічну вигідність внаслідок стабілізації за рахунок внутрішньомолекулярного H-зв'язку.

Взаємодія еквімолярних кількостей МП з етилендіаміном в  $\text{MeCN}$  при  $20^\circ\text{C}$  в приводить до суміші продуктів моноі біс-алкілювання (схема 9):



В реакції етилендіаміну з подвійною кількістю МП переважно утворюється суміш Z,Z- і E,Z-ізомерів, а також E,E-ізомер 12:



Аналогічно, в реакції МП з моноетаноламіном в  $\text{C}_6\text{H}_6$  чи  $\text{Et}_2\text{O}$  при  $0-+5^\circ\text{C}$  поряд з Z- і E-ізомерами 7г утворюються продукти N,O-біс-алкілування 11 (схема 9).

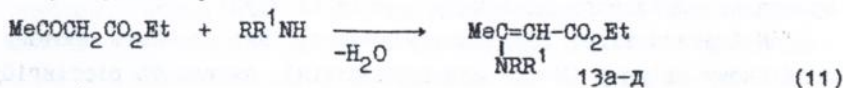
Будова синтезованих сполук з'ясована за допомогою даних спектрів ПМР. Z- і E-конфігурації енамінів 7а-м встановлені на основі значень віцинальних КССВ  $^3\text{J}_{\text{транс}} > ^3\text{J}_{\text{цис}}$ , які відрізняються на 5-9 Гц і знаходяться для E-ізомерів в межах 13,0-13,5 Гц, для Z-ізомерів - в межах 8,0-8,4 Гц. Таке віднесення конфігурацій підтверджується виконанням відомого співвідношення значень хімічних зсувів олефінових протонів ( $\delta_{\text{HC}} = \text{Z-ізомера} < \delta_{\text{HC}} = \text{E-ізомера}$ ). E-Конфігурація акрилового фрагменту енамінів 8а-г слідує із значень  $^3\text{J}_{\text{НСН}}$  тоді як Z-конфігурація енамінового фрагменту - із значень  $^3\text{J}_{\text{НСНН}}$ : 13,0-13,4 Гц для Z-ізомерів і 7,3-8,5 Гц для E-ізомерів енамінів 7а-м.

Скрінінгові дослідження синтезованих  $\beta$ -алкіламінометилакрилатів 7а-м виявили наявність їх рiстрегулюючої активності. Таким чином, присутність в молекулах фрагменту  $\text{HN}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}$  вказує на їх потенційне використання в якості PPP.

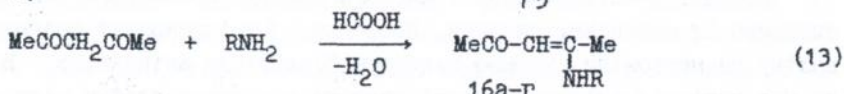
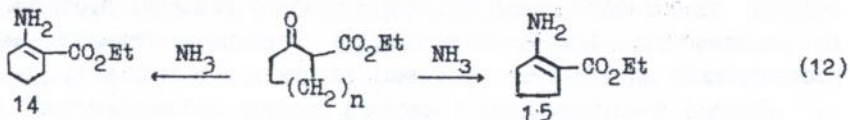
#### 2.4. Похідні $\beta$ -карбонілвмісних енамінів.

З метою подальшої перевірки припущення, що всі сполуки, які мають в своїй будові фрагмент  $\text{NH}-\text{C}=\text{C}-\text{O}$ , являють собою PPP, нами

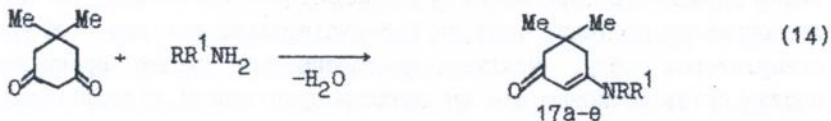
синтезовано ряд β-карбонільмисних енамінів на основі ацетоцтового ефіру, 2-циклопентанон-1 і 2-циклогексанонкарбонієвих ефірів, ацетилацетону і димедону.



R=H; R<sup>1</sup>= H (а), Me (б), Bz (в), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (г); R=R<sup>1</sup>=(Et)<sub>2</sub> (д).



R= H (а), Me (б), Bz (в), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (г).



R=H, R<sup>1</sup>= H (а), Me (б), Bz (в), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (г). R=R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (д).

Всі синтезовані сполуки в скрінінгових іспитах виявили високу рiстрегулюючу активність.

### 3. Вивчення рiстрегулюючої активності похідних класу дегiдроамінокислот

На основі даних широкомасштабних лабораторних, вегетаційних та польових дослідів синтезованих сполук на основних сільськогосподарських культурах (злакових - пшениця, ячмінь, овес, рис, круп'яних - гречка, бобових - люцерна, технічних - соняшник, кормових - буряк та інших) нами встановлені слiдуючі залежності їх рiстрегулюючої активності від будови.

Збільшення алкільних залишків в алкоксикарбонільних групах дієфірів амінофумарової кислоти або введення алкільного залишку до аміногрупи знижує рiстстимулюючу активність практично на всіх (крім гречки) досліджених культурах.

При переході від дієфірів амінофумарової кислоти до відповідних монокалієвих солей та моноамідів спостерігається зростання рiстстимулюючої активності; введення алкільних залишків до аміног-

рупи знижує рістстимулюючу активність. Для моноамідів амінофумарової кислоти має місце збільшення рістстимулюючої активності при переході від амиду до метиламиду з послідуочим її зниженням при зростанні алкільного замісника в амідній групі.

N-Ацетилпохідні дегідроамінокислот, які не мають протону при подвійному зв'язку (N-ацетилдегідровалін), виявляють рістінгібуючі властивості, в той час як N-ацетилпохідні дегідроаланіну, дегідролейцину та амінофумарової кислоти - яскраво виражені рістстимулюючі властивості. Інші N-ацетилпохідні дегідроамінокислот, мають рістрегулюючу активність, знак якої залежить від типу культури.

Похідні  $\beta$ -аміноакрилової кислоти являють собою ефективні РРР, особливо їх кореневої системи. Введення в  $\beta$ -аміноакрилат фрагментів валіну та метіоніну суттєво підвищує біологічну активність. В той же час похідні  $\beta$ -амінокротонової кислоти виявляють слабку рістрегулюючу активність, при цьому  $\beta$ -амінокротоонат являється інгібітором пророщування насіння, тоді як N- $\beta$ -оксіетильне похідне - ефективним стимулятором росту. Можливо, це пояснюється кращою проникливістю сполук крізь оболонку сім'ян завдяки присутності гідрофільної групи.

В цілому на основі вивчення рістрегулюючої активності синтезованих сполук можна зробити деякі загальні висновки.

1. Присутність в органічних сполуках фрагментів  $C-C(NH)C=O$ ,  $NH-C-C-CO$  або їх комбінації є достатньою умовою для проявлення ними рістрегулюючих властивостей.

2. Незаміщені по атому N похідні карбонільмісних енамів, як правило, мають найбільшу рістрегулюючу активність.

3. Введення замісника до атому N аміногрупи переважно знижує рістстимулюючу активність сполуки і може навіть приводити до зміни її знака, перетворюючи в інгібітор пророщування насіння. В той же час введення бензильного чи оксіетильного замісника ніколи не приводить до інверсії знака рістрегулюючої активності.

4. Введення арильного замісника до атому N аміногрупи чи вуглецю подвійного зв'язку, як правило, зменшує рістстимулюючу активність сполуки.

5. Підвищення розчинності сполук у воді збільшує їх рістстимулюючу активність.

Розширені польові випробування підтвердили високу рістрегулюючу активність похідних  $\alpha, \beta$ -дегідроамінокислот. Встановлено, що обробка вегетуючих рослин похідними дегідроамінокислот на різних

етапах органогенезу приводить до покращення тієї формуючої врожай ознаки, яка є вирішальною на даному етапі розвитку рослини. Оскільки формування тієї чи іншої ознаки підпорядковано різним ендогенним фітогормонам, можна припустити, що універсальна дія карбонільмісних енамів пояснюється тим, що вони можливо являються промоторами біосинтезу різноманітних фітогормонів. В підтвердження цього припущення нами проведено біотестування похідних дегідроамінокислот на ауксинову та гіберелінову активності, а також вивчена взаємодія цих похідних з ендогенним та екзогенним ауксином і їх вплив на ріст та розвиток проростків рослин. Показано, що застосування похідних дегідроамінокислот дозволяє стимулювати ті фізіологічні програми розвитку рослини, які потрібні їй на даному етапі. Крім того, діючі концентрації похідних дегідроамінокислот є значно нижчими ніж концентрації, при яких діють звичайні регулятори росту рослин і знаходяться на рівні діючих концентрацій фітогормонів. Отже, у даному випадку ми можливо маємо справу з промоторами біосинтезу ендогенних фітогормонів.

Одна з синтезованих сполук - Фумар - зареєстрована Укрдержхімкомісією в якості стимулятора розвитку пшениці, ячміння, рису, соняшнику, картоплі, винограду, троянди, лаванди та яблуні (повідчення Б N 00082) і знаходить використання в сільському господарстві.

#### ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу та вивчені хімічні властивості похідних амінофумарової кислоти. Встановлено, що омилення та амоноліз амінофумарата відбуваються стереоспецифічно по  $\alpha$ -алкоксикарбонільній групі;

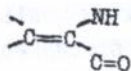
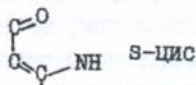
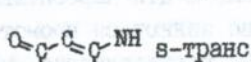
2. Досліджена взаємодія метилпропіолата з первинними амінами. Вперше встановлено, що в залежності від умов проведення реакції (тривалість, температура) поряд з Z- і E-ізомерами N-алкіламіноакрилатів утворюються 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонілбутадієни-1,3;

3. Доказано, що 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонілбутадієни-1,3 утворюються внаслідок термічного чи каталітичного перегрупування алкіламінометилакрилатів; термоліз 1-алкіламіно-2,4-диметоксикарбонілбутадієнів приводить до N-алкіл-5-метоксикарбонілпіридонів-2;

4. Методом динамічного ЯМР вивчена термічна E,Z-ізомеризація  $\beta$ -алкіламінометилакрилатів, встановлені бар'єри обертання навколо

зв'язку C-C рівняються 113,4 кДж/моль і 115,9 кДж/моль.

5. У лабораторних, вегетаційних та польових дослідах вивчена рiстрегулююча активнiсть синтезованих сполук. Встановлено, що сполуки, якi мiстять у своїй будовi фрагменти



або їх комбiнацiю, як, наприклад, в похiдних диметилового ефiру аミノфумарової кислоти являють собою новий клас високоефективних унiверсальних регуляторiв розвитку рослин, якi вiрогiдно по механiзму дiї є промоторами бiосинтезу ендогенних фiтогормонiв.

6. Розроблена технологiя виробництва та виготовлена дослiдно-промислова партiя диметилового ефiру аミノфумарової кислоти; 1% і 10% розчини у диметилсульфоксидi дозволенi для використання в якостi стимулятора передпосадочної обробки картоплi, сiмян рису, пшеницi, ячмiню, соняшнику, а також стимулятора калусо- та коренеутворення на живцях винограду, яблунi, лаванди та рози. Препарат зареєстровано пiд торговою маркою Фумар в Укрдержiмкомiсiї 24 сiчня 1997 року N 281.

Основний змiст дисертацiї опублiковано у таких роботах:

1. Новые высокоэффективные экологически чистые регуляторы роста растений широкого диапазона действия/ А.В.Просьяник, Н.Ю. Кольцов, О.В.Зеленская, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова// Химический мутагенез и задачи сельскохозяйственного производства. -М.: Наука, 1993. -с. 215.

2. Хохлова Т.В., Просьяник О.В. Реакцiї метилпропіолату з первинними аминами// Хiмiчна промисловiсть України.-1997.-N2.-С.4-9

3. Просьяник О.В., Хохлова Т.В., Москаленко О.С. Похiднi аинофумарової кислоти// Хiмiчна промисловiсть України.-1997.-N2.-С.25

3. Патент SU 1700805, МКИ А01 33/04, 43/44. Регулятор роста растений люцерны/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Н.Ю.Кольцов, Т.В.Хохлова, Р.Г.Костяновский и др. -Заявка 4771968, заявл. 20.10.89.

4. Патент SU 1695534, МКИ А01 33/04. Стимулятор сеянцев сосны обыкновенной/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов и др. -Заявка 4771880, заявл.20.12.89.

5. Патент SU 1640954, МКИ С07С 225/20, А01 33/08. N-Замещенные 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она в качестве стимуляторов роста при прорастивании семян сахарной свеклы/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов и др. -Заявка 4751850, заявл.

20.10.89.

6. Патент SU 1822523, МКИ А01 N 35/06. Средство для предпосевной обработки семян бобовых культур/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов и др. -Заявка 4751355, заявл. 20.10.89.

7. Патент SU 1836817, МКИ А 01 N 37/06. Средство для обработки клубней картофеля перед посадкой/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов и др. -Заявка 4648111, заявл. 13.10.92.

8. А.С. 1741303, МКИ А01 N 37/44. Регулятор роста растений/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов. -Заявка 4771807, заявл. 20.12.89.

9. А.С. 1772913, МКИ А01 N 37/32. Регулятор роста клевера/А.В. Просьяник, А.С.Москаленко, Н.Ю.Кольцов, Т.В.Хохлова и др. -Заявка 4750672, заявл. 20.10.89.

10. А.С. 1765929, МКИ А 01 N 37/44. Стимулятор роста растений/ А.В.Просьяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Н.Ю.Кольцов и др. -Заявка 4771968, заявл. 20.12.89.

11. Патент України 11669, МКИ А01 33/04. Стимулятор росту сіянців сосни звичайної/ О.В.Просьяник, О.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, М.Ю.Кольцов та ін. -Заявка 4771880, заявл. 20.10.1989.

12. Патент України 11664, МКИ С07С 225/20, А01 33/08. N-заміщені 3-аміно-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-ону в якості стимуляторів росту при пророщенні насіння цукрового буряка/ О.В. Просьяник, О.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, М.Ю. Кольцов та ін. -Заявка 47518506, заявл. 20.10.89.

13. Патент України 11045, МКИ А 01 N 37/44. Регулятор росту рослин/ О.В.Просьяник, О.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, М.Ю.Кольцов, Г.І. Третьяков, В.В.Вакуленко, Р.Г.Костяновський. -Заява 94311469, заявл. 31.08.93.

14. Стимуляторы урожайности бахчевых и огородных культур/ Хохлова Т.В., Москаленко А.С., Кольцов Н.Ю., Просьяник А.В.// Республиканская конференция "Биотехнология получения кормового белка, экологически чистых препаратов, повышающих урожайность премиксов, ферментов и витаминов кормового назначения. Тез. докл. г. Днепропетровск, 1990. -С.90.

15. Синтез производных ряда 1-алкиламино-2,4-дикарбметоксибутиадина/ Москаленко А.С., Хохлова Т.В., Просьяник А.В., Костяновский Р.Г.//II Региональная конференция "Енаminy в органическом синтезе". Тез. докл. -Пермь, 1991. -С.102.

16. Новые экологически безопасные стимуляторы урожайности

сельскохозяйственных культур/ Просяник А.В., Хохлова Т.В., Москаленко А.С// Республиканская научно-техническая конференция "Разработка и внедрение высокоэффективных ресурсосберегающих технологий, оборудования и новых видов пищевых продуктов в пищевую и перерабатывающие отрасли АПК". Тез. докл.-г.Киев:КТИП. -1991.-С.109.

17.Похідні 1-алкіламіно-2,4-дикарбметоксибутадієна/ Просяник О.В., Хохлова Т.В., Зеленська О.В., Алексєнко В.А.// XVII Українська конференція з органічної хімії. Тез.доп.-Харків,1995.-С.148.

Хохлова Т.В. Производные дегидроаминокислот. Синтез, свойства и применение. Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03.- органическая химия. Украинский Государственный химико-технологический университет, г.Днепропетровск, 1997 г.

С целью поиска новых высокоэффективных регуляторов роста растений осуществлен целенаправленный синтез производных  $\alpha, \beta$ - дегидроаминокислот. Разработаны методы синтеза производных аминифумаровой кислоты и изучены химические свойства. Установлены закономерности нуклеофильного присоединения первичных аминов к метилпропиолату и изучена кинетика процесса Z/E-изомеризации, рассчитаны барьеры вращения вокруг связи C=C. Изучена рострегулирующая активность синтезированных соединений и показано, что соединения, содержащие в своей структуре фрагмент C=C-NH, представляют собою новый класс PPP, которые предположительно по механизму действия являются промоторами эндогенных фитогормонов.

Hohlova T.V. For the purpose of search of new regulators of plant's growth the directed synthesis of derivatives of  $\alpha, \beta$ -degidroamino acids is realized. The methods of synthesis of derivatives of aminophumare acid are developed and chemical properties are investigated. The laws of nycleoptyhic connection of primary amins to methylpropyolate are established and a kinetic of process E/Z-isomerization is investigated. The barriers of rotation around C=C bond are estimated. The growthregulation activity of compounds which have been synthesed is investigated and it is shown, that the compounds which contain in the structure a fragment C=C-NH are represent a new class of regulators of plant's growth.

Єнаміни, 2,3-дегідроамінокислоти, синтез, хімічні властивості, E,Z-ізомери, спектроскопія ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , 1-аміно-2,4-диметоксикарбонілбутадієни, N-алкіл-5-метоксикарбонілпіридон-2, пістрегулююча активність



AB 37.028

Підписано до друку 27.01.97р.

Формат 60x84/16. Тираж 100 ека. Заказ 157