

О. Й. Міхедькіна, О. С. Пелипець, І. В. Перетятко, Д. Т. Кожич*, І. І. Мельник, О. В. Циганков, І. І. Клименко**, М. В. Василейко

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»
61002, м. Харків, вул. Кирпичова, 2. E-mail: elena.mikhedkina@gmail.com

* Біларуський державний технічний університет, м. Мінськ

** Інститут рослинництва імені В. Я. Юр'єва НААН України

Синтез полізаміщених тієнілпіролів і їх дослідження в якості регуляторів росту рослин

Мета роботи – розробка оптимального методу синтезу нових полізаміщених тієнілпіролів і їх дослідження в якості стимуляторів росту зернових культур.

Результати та їх обговорення. Шляхом ступінчастих реакцій були розроблені препаративні методики синтезу 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонової кислоти, 5-(5-карбокситіофен-2-іл)-2,4-диметил-1*H*-пірол-3-карбонової кислоти та етил-4-(4-аміно-5)-етоксикарбоніл(тіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбоксилату. Найбільш перспективною для дослідження рістстимулюючої активності на насінні зернових стала 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонова кислота.

Експериментальна частина. Були одержані 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонова та 5-(5-карбокситіофен-2-іл)-2,4-диметил-1*H*-пірол-3-карбонова кислоти, в яких в якості вихідних сполук використовували етил 4-ацетил-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбоксилат та етил 5-ацетил-2,4-диметил-1*H*-пірол-3-карбоксилат. Дією реагенту Вільсмайєра-Хаака на останні виділені відповідні піроли з хлорвінілкарбальдегідним фрагментом, пост-циклізація яких з етиловим естером тіогліколевої кислоти та наступним гідролізом приводить до утворення тієнілпіролдикарбонових кислот. Дослідження фізіологічної активності синтезованих сполук проводили на насінні різних сортів пшениці та ячменю.

Висновки. Шляхом послідовних реакцій синтезували невідомі раніше тієнілпіролкарбонові кислоти та їх естери. Виявлені особливості дослідження цих сполук в якості стимуляторів росту рослин.

Ключові слова: 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-пірол-2(3)-карбонові кислоти; етил 4(5)-ацетилпірол-2(3)-карбоксилати; регулятори росту рослин; циклоконденсація

O. I. Mikhedkina, O. S. Pelipets, I. V. Peretiakko, D. T. Kozhich*, I. I. Melnik, O. V. Tsygankov, I. I. Klimenko, M. V. Vasyleiko**

National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute"

** Belarusian National Technical University, Minsk*

*** Plant Production Institute named after V. Ya. Yuryev of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine*

The synthesis of polysubstituted thienylpyrroles and the study of their activity as plant growth stimulators

Aim. To develop the optimal method for the synthesis of new polysubstituted thienylpyrroles and study them as cereal growth stimulants.

Results and discussion. Preparative methods for the synthesis of 4-(5-carboxythiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid, 5-(5-carboxythiophen-2-yl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic acid and ethyl 4-(4-amino-5)-ethoxycarbonyl (thiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate have been developed by step reactions. 4-(5-Carboxythiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid is the most promising for the study of the growth-stimulating activity on grain seeds.

Experimental part. Using ethyl 4-acyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate and ethyl 5-acetyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate as starting compounds 4-(5-carboxythiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic and 5-(5-carboxythiophen-2-yl) 2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic acid were obtained. By the action of the Wilsmeier-Haack reagent on the latter the corresponding pyrroles with the chlorvinylcarbaldehyde fragment were isolated; their post-cyclization with ethyl ester of thioglycolic acid and the subsequent hydrolysis leads to the formation of thienylpyroldicarboxylic acids. The study of the physiological activity of the compounds synthesized was performed on seeds of different varieties of wheat and barley.

Conclusions. By means of sequential reactions the polysubstituted thienylpyrrolcarboxylic acids previously unknown and their esters have been synthesized. The features of the study of these compounds as plant growth stimulants have been revealed.

Key words: 4-(5-carboxythiophen-2-yl)-pyrrol-2(3)-carboxylic acids; ethyl 4(5)-acetylpyrrol-2(3)-carboxylates; plant growth regulators; cyclic condensation

Е. І. Михе́дькіна, О. С. Пелипец, І. В. Перетятко, Д. Т. Кожич*, І. І. Мельник, А. В. Цыганков, І. І. Клименко, М. В. Василейко**

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

** Белорусский государственный технический университет, г. Минск*

*** Інститут растениеводства имени В. Я. Юрьева НААН Украины*

Синтез полизамещённых тиенилпирролов и их исследование в качестве регуляторов роста растений

Цель работы – разработка оптимального метода синтеза новых полизамещённых тиенилпирролов и их исследование в качестве стимуляторов роста зерновых культур.

Результаты и их обсуждение. Путем ступенчатых реакций были разработаны препаративные методики синтеза 4-(5-карбокситиофен-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты, 5-(5-карбокситиофен-2-ил)-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты и этил4-(4-амино-5)-этоксикарбонил(тиофен-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата. Наиболее перспективной для исследования ростстимулирующей активности на семенах зерновых стала 4-(5-карбокситиофен-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота.

Экспериментальная часть. Были получены 4-(5-карбокситиофен-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-карбоновая и 5-(5-карбокситиофен-2-ил)-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоновая кислоты с использованием в качестве исходных соединений этил 4-ацетил-3,5 диметил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат и этил 5-ацетил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат. Действием реагента Вильсмайера-Хаака на последние выделены соответствующие пирролы с хлорвинилкарбальдегидным фрагментом, пост-циклизация которых с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты и последующим гидролизом приводит к образованию тиенилпирролдикарбоновых кислот. Исследование физиологической активности синтезированных соединений проводили на семенах различных сортов пшеницы и ячменя.

Выводы. Путем последовательных реакций синтезировали неизвестные ранее полизамещённые тиенилпирролкарбоновые кислоты и их эфиры. Выявлены особенности исследования этих соединений в качестве стимуляторов роста растений.

Ключевые слова: 4-(5-карбокситиофен-2-ил)-пиррол-2(3)-карбоновые кислоты; этил 4(5)-ацетилпиррол-2(3)-карбоксилаты; регуляторы роста растений; циклоконденсация

Згідно з сучасними уявленнями регулювання росту рослин здійснюється комплексом гормонів. Фітогормональною системою визначається характер процесів обміну, перерозподіл поживних речовин, накопичення біомаси рослиною в цілому і його окремими органами. У зв'язку з цим вплив на регуляторну систему, що забезпечує певні зміни в балансі тих чи інших метаболічних процесів, – це найбільш ефективний спосіб контролю за формуванням врожаю. Подібний ефект досягається введенням в рослину регуляторів росту, більшість з яких є аналогами природних сполук [1]. Відомо, що пірольні структури є компонентами багатьох біологічно важливих сполук, що беруть участь у життєзабезпечуючих реакціях в організмах. Великий інтерес до даних систем зумовлений їх доступністю і високою реакційною здатністю, що робить їх цінними вихідними сполуками в органічному синтезі. Похідні піролу виявляють широкий спектр біологічної дії, включаючи протипухлинну, протизапальну, антиоксидантну, цитотоксичну, знеболювальну та жарознижувальну активність [2-4], а також можуть бути регуляторами росту рослин [1].

Тіофеновий фрагмент є також важливою фармакофорною складовою структур багатьох речовин, які знайшли застосування в медицині [5-7] та в агрохімії [1]. Тому перспективними об'єктами для пошуку біологічно активних речовин можуть стати тієнілпіроли. **Метою** нашої роботи стала розробка зручних способів синтезу тієнілпіролкарбонових кислот та їх естерів на основі 4-аце-

тил-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбоксилату **1a** та 5-ацетил-2,4-диметил-1*H*-пірол-3-карбоксилату **1b** (схема 1).

Трансформацією ацетильної групи піролів **1a,b** в умовах реакції Вільсмайера-Хаака синтезовані вихідні піроли з хлорвинилкарбальдегідним фрагментом **2a** та **2b**, які за результатами спектральних досліджень відносяться до E-ряду [8, 9].

Відомо, що реакції хлорвинилальдегідів з естерами тиогликолевої кислоти проводять у середовищі піридину або триетиламіну з додаванням сильних основ, таких як калію гідроксид [10], у середовищі ДМФА – з поташем [11] або в абсолютному спирті – з етилатом натрію [12]. Проте при використанні таких підходів нами не було отримано задовільних результатів (виходи не перевищували 30 %). Тому нами були знайдені оптимальніші умови синтезу цільових етоксикарбонілтієнілпіролів **3a,b**. При кип'ятінні піролів **2a,b** з етиловим естером тиогликолевої кислоти в етанолі з додаванням каталітичної кількості триетиламіну тієнілпіроли **3a,b** були одержані з високими виходами.

Склад та будова синтезованих тієнілпіролів **3a** і **3b** підтверджені даними елементного аналізу, спектрів ЯМР ¹H, ІЧ- та мас-спектрометрії. У спектрах ЯМР ¹H замість двох дублетних сигналів метинового та альдегідного протонів хлорвинилкарбальдегідної групи спостерігаємо два дублетних сигнали ароматичних протонів тіофенового циклу при 7,06 і 7,78 м.д. для сполуки **3a** та при 7,28 і 7,77 м.д. для **3b** з КССВ близько 4 Гц, що не супе-

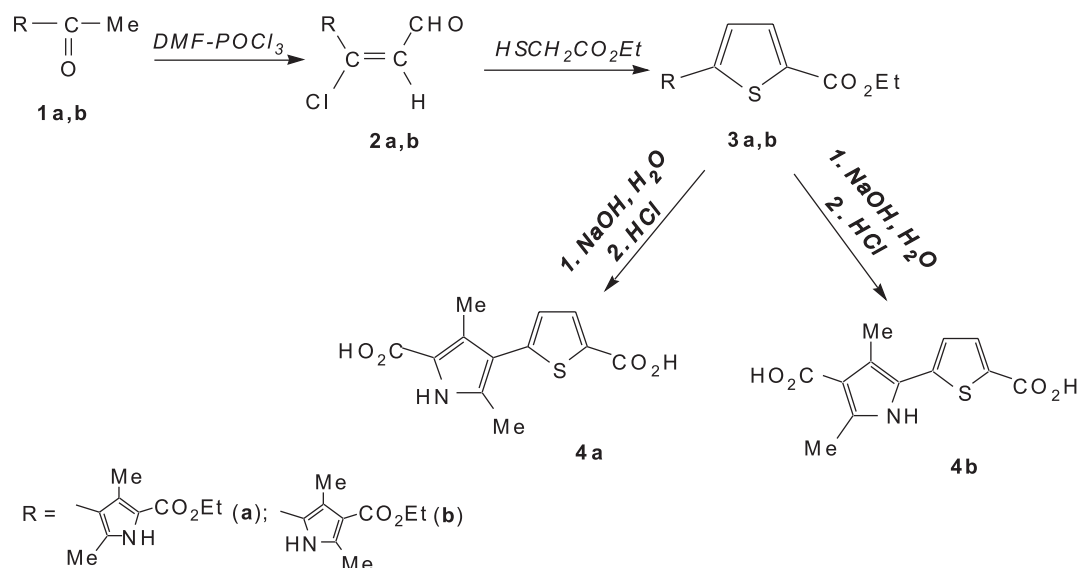
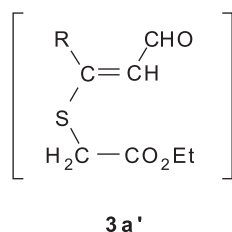


Схема 1

речить літературним даним для подібних структур [13, 14]. Також у спектрі спостерігаємо сигнали протонів, характерні для двох ефірних груп. У мас-спектрі величина максимального іона відповідає молекулярному іону $[M]^+ 321$.

Вірогідно, циклізація хлоровінилкарбальдегідних похідних піролу **2** з естером тіоглікової кислоти відбувається через утворення ациклічного інтермедіату **3a'**, продукту нуклеофільного заміщення атома хлору, відповідно до даних спектрів ЯМР ^1H неочищеного продукту **3a**.



Так, у спектрі ЯМР ^1H інтермедіату **3a'** спостерігаємо зміщення в область слабких полів двох дублетних сигналів протонів винільної та альдегідної груп, які проявляються при 6,16 м.д. та 9,05 м.д., відповідно, з КССВ 7,6 Гц та синглет двох протонів $-\text{SCH}_2-$ групи при 3,91 м.д.

Синтезовані сполуки **3a** і **3b** не розчиняються у воді, що створює перешкоди для достовірних досліджень їх стимулюючої дії на рослини, оскільки відомо, що природа розчинника теж впливає на біологічні процеси. Тому з метою підвищення розчинності об'єктів дослідження у воді ми гідролізували естери **3a** та **3b** до відповідних тієнілпіролдикарбонових кислот **4a** та **4b** з виходами 94 % та 64 %, відповідно. Чистота продуктів реакції дозволяла використовувати їх у подальших біологічних дослідженнях без додаткового очищення.

У спектрах ЯМР ^1H сполук **4a** та **4b** відсутні сигнали протонів обох ефірних груп, але при цьому

з'являються уширені сигнали протонів карбоксильних груп при 12,54 м.д. та 12,47 м.д., відповідно. Всі інші сигнали протонів пірольного та тієфенового циклів збереглися. За даними ІЧ-спектрів також спостерігаємо широкі смуги поглинання карбоксильних груп в області 3250-3450 cm^{-1} . В мас-спектрах величини максимальних іонів відповідають молекулярному іону $[M]^+ 265$. Всі ці дані свідчать про те, що гідроліз відбувся за обома ефірними групами, а отримані сполуки є двоосновними кислотами.

Відомо, що серед амінотієфенів є чимало сполук, які виявляють широкий спектр біологічної активності [15]. Тому з метою збільшення розчинності тієнілпохідних піролу у воді чи водно-спиртових сумішах нами розроблені зручні способи їх функціоналізації; за рахунок введення аміногрупи до тієнільного фрагменту нами синтезовано 4-(4-аміно-5-(етоксикарбоніл)-тієфен-2-іл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату **7** (схема 2).

В основі одного з багатьох методів синтезу тієфенів з аміногрупою в ядрі лежить реакція β -хлоровінілнітрилів з естерами тіоглікової кислоти. Нами розроблені дві методики синтезу етил 4-(1-хлор-2-ціановініл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату **6** із ацетилпіролу **1a** (схема 2).

Перша з них представляє собою однореакторну послідовну взаємодію ацетилпіролу **1a** з реагентом Вільсмайера-Хаака та наступним додаванням при нагріванні надлишку гідрохлориду гідроксиламіну до утвореної енімінієвої солі. Слід зазначити, що за цих умов вихід нітрилу не перевищував 36 %.

Будова нітрилу **6** була підтверджена даними елементного аналізу, спектрів ІЧ-, ЯМР ^1H та мас-спектрів. Так, у ІЧ-спектрі присутня інтенсивна смуга поглинання валентних коливань нітрильної групи при 2216 cm^{-1} . За даними спектра ЯМР ^1H

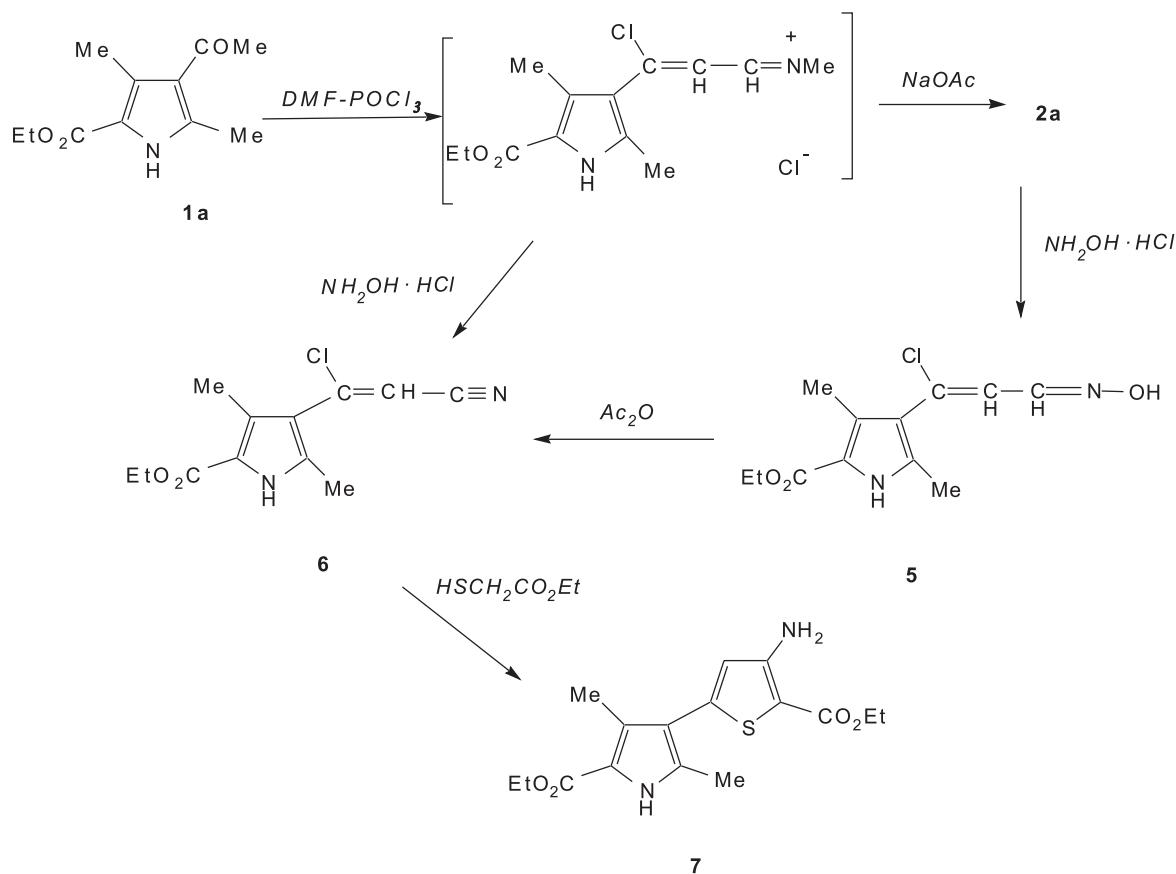


Схема 2

сполука **6** існує у вигляді суміші E- і Z-ізомерів у кількісному співвідношенні 63 : 37. Про це свідчить наявність синглетних сигналів протонів при подвійному зв'язку при 6,13 м.д. для E-ізомера та при 6,43 м.д. – для Z-ізомера [16].

Проте нами з'ясовано, що більш результативним є підхід, що передбачає трансформацію альдегідної групи в оксим **5** з подальшою дегідратацією останнього при кип'ятінні в середовищі оцтового ангідриду до відповідного нітрилу **6**. Останній є ідентичним за всіма фізико-хімічними характеристиками та спектральними даними сполуці **6**, яку отримано послідовною однореакторною взаємодією, і також представляє собою суміш E- і Z-ізомерів у кількісному співвідношенні 56 : 44.

У спектрі ЯМР ^1H етил 4-[1-хлор-3-(гідроксііміно)проп-1-ен-1-іл]-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату **5** спостерігаємо наявність двох дублетних сигналів протонів метинових груп при 6,32 та 8,06 м.д. з КССВ 9,5 Гц та відсутність сигналу протону альдегідної групи. Особливістю спектра є наявність синглетного сигналу протону іміногрупи при 11,65 м.д., що характерно для подібних оксимів [4, 17].

При кип'ятінні нітрилу **6** з естером тіоглікової кислоти в етанолі з додаванням каталітичної кількості триетиламіну був виділений 4-(4-аміно-5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат **7**. Про це свідчать дані спектрів ЯМР ^1H , ІЧ- та мас-спектрів. У спектрах

ЯМР ^1H замість синглетних сигналів протонів аліфатичної частини ізомерів хлоровінілнітрилу з'явився сигнал протону тіофенового циклу при 6,50 м.д. [18, 19]. Також у спектрі присутні сигнали протонів двох ефірних груп. В ІЧ-спектрі є смуги поглинання, характерні для первинних амінів. У мас-спектрі величина максимального іона відповідає молекулярному іону $[\text{M}]^+$ 336.

Фізіологічна активність

Дослідження фізіологічної активності були проведені на дослідній базі Інституту рослинництва ім. В. Я. Юр'єва НААН в лабораторії насінництва та насіннезнавства (м. Харків). Дана робота є продовженням досліджень похідних піролу в якості стимуляторів росту рослин. Раніше нами були проведені дослідження сполук пірольного ряду, таких як піролілхалкони, в якості стимуляторів проростання насіння ячменю, в тому числі досить застарілого насіння з фондів Національного центру генетичних ресурсів рослин України. Як показали дослідження, ці речовини проявляли стимулюючий ефект майже у всіх варіантах досліду також і за більшістю показників, що є перспективним для розробки нових речовин добре розчинних у воді і зручних для дослідження.

Попередньо ми дослідили фізіологічну активність розчинів різних концентрацій у воді динамічної солі сполуки **4a** на насінні ячменю сортів

Таблиця 1

Дані фізіологічної активності 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонової кислоти **4a** на насінні ячменю

Сорт ячменю	Умовна концентрація	Схожість, %	Зокрема % до контролю	Середня довжина проростків, мм	Зокрема % до контролю	Загальна маса 100 рослин, г	Зокрема % до контролю
Етикет	Контроль (вода)	39,5	100,0	78	100,0	8,77	100,0
	0,96	43,3	109,5*	84	108,0*	9,40	107,2*
	0,24	42,3	107,0*	82	104,8*	9,53	108,7*
	0,06	44,3	112,0*	83	106,1*	9,40	107,2*
Водограй	Контроль (вода)	24,0	100,0	86	100,0	9,53	100,0
	0,96	24,8	103,1	90	105,1	10,48	110,0*
	0,24	27,8	115,6*	95	110,8*	10,84	113,8*
	0,06	25,5	106,3*	95	111,0*	10,85	113,9*

Примітка: * – достовірно на 5 %-ому рівні значимості; ** – в експерименті сполука використовувалась у вигляді розчинів її динатрієвої солі, які готувались еквімолярною взаємодією дикарбонової кислоти з NaOH у водному середовищі.

«Етикет» та «Водограй» згідно з ДСТУ 4138-2002. Насіння різної життєздатності обробляли водними розчинами динатрієвої солі сполуки **4a** в діапазоні кількості діючої речовини від 0,06 до 0,96 г на 1 кг насіння. Насіння висівали по 100 зерен у пластмасових ростильнях, які розміщували в термостаті при температурі 20 °С. Повторність у дослідах чотирикратна. На сьомий день ростильні розміщували у приміщенні з природним освітленням. Облік результатів здійснювали на десятий день після закладки досліду (табл. 1).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу [20]. За результатами проведених лабораторних дослідів достовірно виявлено фізіологічну активність сполуки **4a**, яка залежить від специфіки сорту та вихідної життєздатності насіння. Досліджувані розчини динатрієвої солі 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонової кислоти чинили стимулюючий ефект майже в усіх варіантах досліду і за більшістю показників.

Двофакторний дисперсійний аналіз отриманих результатів підтвердив достовірність впливу фактора концентрації на фізіологічний розвиток насіння. При цьому біометричні показники (довжина проростків, маса рослин, зелених проростків і коренів) збільшувались під впливом різних концентрацій робочих розчинів сполуки **4a**, що обумовлює доцільність розширення синтезу сполук цього ряду та пошуку серед них активніших стимуляторів та регуляторів росту рослин.

Для розширення впливу сполуки тієнілпіролдикарбонової кислоти **4a** на інші види зернових культур ми вибрали в якості об'єктів дослідження насіння різних сортів пшениці ярої. Серед них

сортів пшениці м'якої: «Білиця», «Астет», «Альянс», «Василина» та твердої – «Харківська 23». Пшениця яра є однією з найцінніших продовольчих культур, але її насіння характеризується відносно низькими показниками проростання та схожості і відповідно невисоким рівнем урожайності. Тому одним зі шляхів реалізації біологічного потенціалу урожайності пшениці ярої поряд із селекційно-генетичними та біотехнологічними методами є застосування вискоелективних регуляторів росту рослин. Дослідження рістрегулюючої активності сполук **3a** та **4a** проведені за стандартною методикою [20]. Результати представлені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, характер дії структурно споріднених сполук **3a** і **4a**, в першу чергу, залежить від сортоспецифічної реакції на передпосівну обробку насіння розчинами даних сполук, а також від розчинника та концентрації діючої речовини.

При цьому встановлено, що дикарбонова кислота **4a** чинить виражену рістстимулюючу дію за всіма показниками, найкраще при оптимальній концентрації 0,48 г/кг, особливо за масою кореня, що досягає 140 % в порівнянні з контролем на всіх сортах пшениці. Вона помітно стимулює проростання та схожість насіння в залежності від сорту і концентрації, при цьому збільшилась середня довжина проростків та загальна маса рослин.

Аналізуючи результати досліджень, можна відмітити, що як тієнілпіролдикарбонова кислота **4a**, так і її естер **3a** в діапазоні використовуваних концентрацій підвищували показники маси зелених проростків та кореневої системи. Саме тому це відкриває перспективи модифікації сполук для подальших біологічних досліджень.

Таблиця 2

Дані фізіологічної активності етил 4-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбоксилату **3a** та динатрієвої солі 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1*H*-пірол-2-карбонової кислоти **4a** на насінні пшениці

Сорт	Сполука	Умовна концентрація, г/кг	Енергія проростання, %	Зокрема % до контролю	Схожість, %	Зокрема % до контролю	Середня довжина проростків мм	Зокрема % до контролю	Маса 100 рослин					
									загальна, г	зокрема % до контролю	зелених проростків, г	зокрема % до контролю	коренів, г	зокрема % до контролю
Білиця	3a	Контроль	46	100,0	50	100,0	48,0	100,0	5,8	100,0	2,0	100,0	1,2	100,0
		0,48	57	124	64	128,0	56,0	116,7	6,9	119,0	2,4	120,0	1,2	100,0
		0,12	56	122	63	126,0	53,0	110,4	7,0	120,7	2,1	105,0	1,2	100,0
	4a	Контроль	65	100,0	67	100,0	60,0	100,0	6,9	100,0	2,6	100,0	0,5	100,0
		0,48	73	112	78	116,4	72,0	120,0	9,7	140,6	3,7	142,3	1,2	240,0
		0,12	69	106	72	107,5	69,0	115,0	9,0	130,4	3,3	127,0	1,0	200,0
Астет	3a	Контроль	58	100,0	65	100,0	56,0	100,0	7,2	100,0	2,8	100,0	1,4	100,0
		0,48	57	98	60	95,4	56,0	100,0	6,5	90,3	2,2	78,6	1,1	78,6
		0,12	57	98	66	101,5	59,0	105,4	6,7	93,1	2,2	78,6	1,0	71,4
	4a	Контроль	53	100,0	55	100,0	73,0	100,0	7,1	100,0	2,6	100,0	0,5	100,0
		0,48	77	145	79	121,5	77,0	105,5	9,8	138,0	3,7	142,3	1,1	220,0
		0,12	73	138	80	145,5	64,0	88,0	9,0	126,8	3,0	115,4	0,73	146,0
Альянс	3a	Контроль	52	100,0	56	100,0	50,0	100,0	4,8	100,0	1,9	100,0	0,6	100,0
		0,48	54	104	58	103,6	60,0	120,0	6,1	127,0	2,0	105,3	1,1	183,3
		0,12	54	104	58	103,6	54,0	108,0	6,7	140,0	2,3	121,1	1,2	200,0
	4a	Контроль	61	100,0	67	100,0	68,0	100,0	6,2	100,0	2,7	100,0	0,4	100,0
		0,48	68	112	77	115,0	71,0	104,4	8,8	142,0	3,4	126,0	0,7	175,0
		0,12	67	110	70	104,5	68,0	100,0	8,2	132,3	3,0	111,1	0,7	175,0
Василина	3a	Контроль	72	100,0	78	100,0	58,0	100,0	8,5	100,0	3,4	100,0	1,6	100,0
		0,48	78	108	85	109,0	58,0	100,0	9,0	105,9	3,0	88,2	1,8	112,5
		0,12	77	107	79	101,3	57,0	98,3	8,5	100,0	3,0	88,2	1,3	81,0
	4a	Контроль	60	100,0	66	100,0	61,0	100,0	7,4	100,0	2,5	100,0	0,5	100,0
		0,48	73	122	79	119,0	72,0	118,0	10,6	143,2	4,1	164,0	1,4	280,0
		0,12	79	132	85	128,8	60,0	98,4	9,7	131,1	3,7	148,0	1,0	200,0
Харківська 23	3a	Контроль	28	100,0	30	100,0	95,0	100,0	6,5	100,0	2,1	100,0	1,2	100,0
		0,48	28	100	28	93,3	92,0	96,8	5,7	87,7	1,7	81,0	1,0	83,3
		0,12	28	100	28	93,3	73,0	76,8	4,4	67,7	1,4	67,0	0,7	58,3
	4a	Контроль	30	100,0	32	100,0	74,0	100,0	5,3	100,0	1,9	100,0	0,9	100,0
		0,48	26	87	23	72,0	66,0	89,2	2,7	51,0	1,0	52,6	0,4	44,4
		0,12	26	87	28	87,5	71,0	96,0	4,6	86,8	1,8	95,0	1,8	200,0

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на спектрометрі «Varian Mercury VX-200» з робочою частотою 200 МГц для розчинів у $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – TMS, у всіх випадках використовувалася δ -шкала хімічних зсувів. ІЧ-спектри зареєстровані на приборі SPEKTRUM ONE (Perkin Elmer) у таблетках KBr. Мас-спектри були зареєстровані на спектрометрі

«Varian 1200L» (прямий ввід проби в джерело, EУ, 70 eV). Хід реакцій контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol UV-254», елюент – хлороформ-етилацетат (7 : 3).

Синтез тієнілпіролкарбоксилатів 3a,b.
Загальна методика. Суміш 0,51 г (2 ммоль) хлорвінілкарбальдегіду, 0,24 г (2 ммоль) етилового естеру тіогліколевої кислоти, 0,5 мл триетиламіну та 7 мл етанолу кип'ятять зі зворотним холо-

дильником впродовж 10 год. До гарячої реакційної маси додають кілька крапель води до появи перших кристалів. Після охолодження суміші осад відфільтровують, промивають водою на фільтрі, висушують та перекристалізують із етанолу.

Етил 4-(5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат 3a. Вихід – 0,40 г (68 %), Т. пл. – 104 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,29 т (6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 2,32 с (3H, $3-\text{CH}_3$), 2,35 с (3H, $5-\text{CH}_3$), 4,25 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 4,29 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 7,06 д (1H, $3-\text{CH}$ тіофен, $J = 3,9$ Гц), 7,78 д (1H, $4-\text{CH}$ тіофен, $J = 3,9$ Гц), 11,74 с (1H, NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 752, 1096, 1280, 1432, 1656, 1696, 2904, 2984, 3288. Знайдено, %: С 59,91; Н 6,04; N 4,39. $[\text{M}] + 321$. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 59,79; Н 5,96; N 4,36. М 321,39.

Етил 5-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат 3b. Вихід – 0,52 г (88 %), Т. пл. – 131 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,27 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 1,29 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 2,39 с (3H, $4-\text{CH}_3$), 2,44 с (3H, $2-\text{CH}_3$), 4,18 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 4,28 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 7,28 д (1H, $3-\text{CH}$ тіофен, $J = 4,0$ Гц), 7,77 д (1H, $4-\text{CH}$ тіофен, $J = 4,0$ Гц), 11,66 с (1H, NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 747, 1087, 1246, 1300, 1464, 1670, 2914, 2977, 3341. Знайдено, %: С 59,87; Н 6,05; N 4,41. $[\text{M}] + 321$. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 59,79; Н 5,96; N 4,36. М 321,39.

Синтез тієнілпіролдикарбонових кислот 4a, b. Загальна методика. Суміш 0,18 г (20 ммоль) 3a, 0,10 г (25 ммоль) гідроксиду натрію, 6 мл води та 2 мл етанолу кип'ятять впродовж 2 год. Реакційну масу виливають у воду та нейтралізують крижаною оцтовою кислотою до появи кристалів (рН 7). Кристали відфільтровують, промивають на фільтрі водою, висушують та перекристалізують із етанолу.

4-(5-Карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбонова кислота 4a. Вихід – 0,14 г (94 %), Т. пл. – 178 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,31 с (3H, $3-\text{CH}_3$), 2,35 с (3H, $5-\text{CH}_3$), 7,02 д (1H, $3-\text{CH}$ тіофен, $J = 3,9$ Гц), 7,70 д (1H, $4-\text{CH}$ тіофен, $J = 3,9$ Гц), 11,59 с (1H, NH), 12,54 с уш. (2H, COOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 751, 1104, 1281, 1332, 1450, 1499, 1661, 3243, 3427. Знайдено, %: С 54,44; Н 4,27; N 5,32. $[\text{M}] + 265$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 54,33; Н 4,18; N 5,28. М 265,29.

5-(5-Карбокситіофен-2-іл)-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбонова кислота 4b. Вихід – 0,10 г (64 %), Т. пл. – 200-202 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,39 с (3H, $4-\text{CH}_3$), 2,44 с (3H, $2-\text{CH}_3$), 7,24 д (1H, $3-\text{CH}$ тіофен, $J = 4,0$ Гц), 7,69 д (1H, $4-\text{CH}$ тіофен, $J = 4,0$ Гц), 11,54 с (1H, NH), 12,47 с уш. (2H, COOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 749, 1107, 1278, 1316, 1454, 1498, 1657, 3425. Знайдено, %: С 54,43; Н 4,25; N 5,33. $[\text{M}] + 265$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 54,33; Н 4,18; N 5,28. М 265,29.

Етил 4-[1-хлор-3-(гідроксііміно)проп-1-ен-1-іл]-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат 5.

Суміш 2,56 г (10 ммоль) хлоровінілкарбальдегіду 2a, 0,76 г (11 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду, 2,12 г (20 ммоль) карбонату натрію, 10 мл води та 50 мл діетилового ефіру перемішують на магнітній мішалці при кімнатній температурі впродовж 4 год. Ефір випаровують, залишок розбавляють водою, а осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі водою, висушують та перекристалізують з етанолу. Вихід – 2,57 г (95 %), Т. пл. – 147-149 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,28 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 2,23 с (3H, $3-\text{CH}_3$), 2,26 с (3H, $5-\text{CH}_3$), 4,22 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 6,32 д (1H, $=\text{CH}-$, $J = 9,5$ Гц), 8,06 д (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $J = 9,5$ Гц), 11,46 с (1H, NH), 11,65 с (1H, OH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 336, 656, 704, 768, 976, 1096, 1280, 1440, 1608, 1672, 3304. Знайдено, %: С 53,33; Н 5,51; N 10,32. $[\text{M}] + 272$ (37Cl), 270 (35Cl). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 53,24; Н 5,58; N 10,35. М 270,71.

Етил 4-(1-хлор-2-ціановініл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат 6. Методика 1. До 6,4 мл охолодженого до +5 °С ДМФА додають при перемішуванні 4 мл POCl_3 з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не перевищувала 25 °С. Після цього суміш перемішують впродовж 20 хвилин та поступово додають до неї 4,2 г (10 ммоль) твердого ацетилпіролу 1a підтримуючи температуру реакційної маси ~25 °С. Потім додають 0,6 г гідроксиламіну гідрохлориду і витримують суміш 30 хвилин при 50 °С. Далі порціями додають ще 5,6 г гідроксиламіну гідрохлориду і витримують 1 годину при 160-170 °С. Суміш виливають у крижану воду. Осад відфільтровують, висушують та екстрагують гексаном в екстракторі Сокслета. Вихід – 1,3 г (36 %), Т. пл. – 106-117 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,29 т (3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 2,25 с (0,63.3H, $5-\text{CH}_3$), 2,27 с (0,63.3H, $3-\text{CH}_3$), 2,30 с (0,37.3H, $5-\text{CH}_3$), 2,31 с (0,37.3H, $3-\text{CH}_3$), 4,25 к (2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 6,13 с (0,63.1H (E), CH), 6,43 с (0,37.1H (Z), CH), 11,95 с (1H, 1-NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 773, 1199, 1281, 1424, 1672, 2216, 2921, 2982, 3267. Знайдено, %: С 57,16; Н 5,28; N 11,15. $[\text{M}] + 254$ (37Cl), 252 (35Cl). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 57,04; Н 5,19; N 11,09. М 252,70.

Методика 2. Суміш 0,5 г (1,8 ммоль) оксиму 3a та 10 мл оцтового ангідриду кип'ятять впродовж 6 год зі зворотним холодильником, оснащеним хлорокальцієвою трубкою. Реакційну масу виливають у колбу з 50 мл води. Кристали, що утворилися, відфільтровують, промивають на фільтрі водою, висушують та перекристалізують. Вихід – 0,36 г (77 %), Т. пл. – 106-117 °С (EtOH).

Етил 4-(4-аміно-5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл)-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат 7. Суміш 0,25 г (1 ммоль) нітрилу 6, 0,13 г (1,1 ммоль) етилового естеру тіогліколевої кислоти, 0,3 мл

триетиламіну та 10 мл етанолу кип'ять зворотним холодильником впродовж 8 год. Далі до гарячого розчину краплями додають воду до появи осаду. Розчин охолоджують, кристали, що випали, відфільтровують і промивають на фільтрі водою, висушують та перекристалізують. Вихід – 0,18 г (53 %), Т. пл. – 140-142 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,25 т (6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 2,31 с (3H, 4- CH_3), 2,34 с (3H, 2- CH_3), 4,22 к (4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7,1$ Гц), 6,50 с (1H, СН тіофен), 11,69 с (2H, NH_2), 11,84 с (1H, NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 768, 1092, 1277,

1373, 1440, 1596, 1667, 3286, 3355, 3444. Знайдено, %: С 57,20; Н 6,07; N 8,38. $[\text{M}] + 336$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вираховано, %: С 57,12; Н 5,99; N 8,33. М 336,41.

Висновки

Розроблені методики синтезу похідних тієнілпіролів з фармакофорними групами, перспективними для біологічних досліджень. Показано, що сполуки цього ряду проявляють високу рістстимулюючу активність на насінні зернових.

Конфлікт інтересів: відсутній

Перелік використаних джерел інформації

1. Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение / Н. Н. Мельников. – М. : Химия, 1987. – 712 с.
2. Gholap, S. S. Pyrrole : An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents / S. S. Gholap // Eur. J. of Med. Chem. – 2016. – Vol. 110. – P. 13–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.017>
3. Domagala, A. Living on pyrrolic foundations – Advances in natural and artificial bioactive pyrrole derivatives / A. Domagala, T. Jarosz, M. Lapkowski // Eur. J. of Med. Chem. – 2015. – Vol. 100. – P. 176–187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.009>
4. Pyrrole : a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics / V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot et al. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 15233–15266. <https://doi.org/10.1039/c4ra15710a>
5. Asif, M. Progress in synthesis, chemical properties and biological activity of biologically diverse thiophene derivatives / M. Asif // Int. J. of Curr. Res. in Appl. Chem. & Chem. Eng. – 2016. – Vol. 2. Issue 1. – P. 42–55.
6. Chaudhary, A. Biological Diversity of Thiophene : A Review / A. Chaudhary, K. K. Jha, S. Kumar // J. Adv. Sci. Res. – 2012. – Vol. 3, Issue 3. – P. 3–10.
7. Mishra, R. A Review on Synthesis and Medicinal Importance of Thiophene / R. Mishra, P. K. Sharmam // Int. J. of Eng. and Allied Sci. – 2015. – Vol. 1, Issue 1. – P. 46–59.
8. Новый способ получения пирролилацетиленов / Д. Т. Кожич, В. И. Василевский, А. Ф. Миронов и др. // Журн. орг. хим. – 1980. – Т. 16, № 4. – С. 849–855.
9. Взаимодействие этил-3,5-диметил-4-[(Е)-3-оксо-1-хлорпроп-1-енил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата с гидразинами / Е. И. Михедейкина, О. С. Былина, И. И. Мельник и др. // Журн. орг. хим. – 2009. – Т. 45, № 4. – С. 578–585.
10. Hauptmann, V. S. Zur Reaktion von 2-Chlorvinylcarbonylverbindungen mit Thioglycolsäureester / V. S. Hauptmann, E. M. Werner // J. Für Prakt. Chem. – 1972. – Vol. 314, Issue 3–4. – P. 499–506. <https://doi.org/10.1002/prac.19723140315>
11. Bhat, B. A Novel One-Step Synthesis of 2-Methoxycarbonylthieno[2,3-b]quinolines and 3-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-2,3-dihydrothieno[2,3-b]-quinolines / B. Bhat, A. P. Bhaduri // Synthesis. – 1984. – Vol. 8. – P. 673–676. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30929>
12. Iddon, B. Azoles. Part 7. A convenient synthesis of thieno[2,3-d]imidazoles / B. Iddon, N. Khan, B. L. Lim // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – Vol. 1. – P. 1457–1463. <https://doi.org/10.1039/p19870001457>
13. New thiophene derivatives as potential materials for nonlinear optics / Kirsch, G., Prim, D., Leising, F. et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1994. – Vol. 31, Issue 4. – P. 1005–1009. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310451>
14. Breitmaier, E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. – John Wiley&Sons, Ltd., 2002. – 258 p.
15. Компендиум 2001/2002. Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2001. – 1536 с.
16. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М. : Мир, 1976. – 541 с.
17. Benson, W. R. Aliphatic β -Chlorovinyl Aldoximes 1a. / W. R. Benson, A. E. Pohland // J. of Org. Chem. – 1965. – Vol. 30, Issue 4. – P. 1126–1129. <https://doi.org/10.1021/jo01015a043>
18. Hartmann, H. A Simple Method for the Synthesis of 5-Aryl-3-amino-2-alkoxycarbonylthiophenes / H. Hartmann, J. Liebscher // Synthesis. – 1984. – Vol. 3. – P. 275–276. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30808>
19. Синтез 2-ароіл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів / Ю. Д. Власенко, О. О. Пархоменко, С. М. Коваленко та ін. // Журн. орг. хим. – 2005. – Т. 3, № 4 (12). – С. 43–49.
20. Доспехов, Б. А. Методика полевого опыта / Б. А. Доспехов. – М. : Агропромиздат, 1985. – 351 с.

References

1. Melnikov, N. N. (1987). *Pesticidy. Khimiia, tekhnologiia i primeneniie*. Moscow : Khimiia, 712.
2. Gholap, S. S. (2016). Pyrrole : An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 110, 13–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.017>
3. Domagala, A., Jarosz, T., & Lapkowski, M. (2015). Living on pyrrolic foundations – Advances in natural and artificial bioactive pyrrole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 100, 176–187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.009>
4. Bhardwaj, V., Gumber, D., Abbot, V., Dhiman, S., & Sharma, P. (2015). Pyrrole : a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Advances*, 5 (20), 15233–15266. <https://doi.org/10.1039/c4ra15710a>
5. Asif, M. (2016). Progress in synthesis, chemical properties and biological activity of biologically diverse thiophene derivatives. *Int. J. of Curr. Res. in Appl. Chem. & Chem. Eng.*, 2 (1), 42–55.
6. Chaudhary, A., Jha, K. K., Kumar, S. (2012). Biological Diversity of Thiophene : A Review. *J. Adv. Sci. Res.*, 3 (3), 3–10.
7. Mishra, R., Sharmam, P. K. (2015). A Review on Synthesis and Medicinal Importance of Thiophene. *Int. J. of Eng. and Allied Sci.*, 1 (1), 46–59.
8. Kozhich, D. T., Vasilevskii, V. I., Mironov, A. F., Evstigneeva, R. P. (1980). *ZhOrKh*, 16 (4), 849–855.
9. Mikhed'kina, Ye. I., Bylina, O. S., Mel'nik, I. I., Kozhich, D. T. (2009). *ZhOrKh*, 45 (4), 578–585.
10. Hauptmann, S., & Werner, E.-M. (1972). Zur Reaktion von 2-Chlorvinylcarbonylverbindungen mit Thioglycolsäureester. *Journal Für Praktische Chemie*, 314 (3-4), 499–506. <https://doi.org/10.1002/prac.19723140315>

11. Bhat, B., Bhaduri, A. P. (1984). A Novel One-Step Synthesis of 2-Methoxycarbonylthieno[2,3-b]quinolines and 3-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-2,3-dihydrothieno[2,3-b]-quinolines. *Synthesis*, 8, 673–676. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30929>
12. Iddon, B., Khan, N., & Lim, B. L. (1987). Azoles. Part 7. A convenient synthesis of thieno[2,3-d]imidazoles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1457. <https://doi.org/10.1039/p19870001457>
13. Kirsch, G., Prim, D., Leising, F., & Mignani, G. (1994). New thiophene derivatives as potential materials for non linear optics. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 31 (4), 1005–1009. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310451>
14. Breitmaier, E. (2002). *Structure elucidation by NMR in organic chemistry*. John Wiley&Sons, Ltd., 258.
15. Kovalenko, V. N., Viktorova, A. P. (2001). *Kompendium. Lekarstvennyye preparaty*. Kyiv : MORION, 1536.
16. Gordon, A., Ford, R. (1976). *Sputnik khimika*. Moscow : Mir, 541.
17. Benson, W. R., & Pohland, A. E. (1965). Aliphatic β -Chlorovinyl Aldoximes1a. *The Journal of Organic Chemistry*, 30 (4), 1126–1129. <https://doi.org/10.1021/jo01015a043>
18. Hartmann, H., & Liebscher, J. (1984). A Simple Method for the Synthesis of 5-Aryl-3-amino-2-alkoxycarbonylthiophenes. *Synthesis*, 1984 (03), 275–276 <https://doi.org/10.1055/s-1984-30808>
19. Vlasenko, Yu. D., Parkhomenko, O. O., Kovalenko, S. M. (2005). *ZhOrKh*, 3 (4), 43–49.
20. Dospikhov, B. A. (1985). *Metodika polevogo opyta*. Moscow : Agropromizdat, 351.

Надійшла до редакції 17.04.2019 р.