

УДК 544.12:542.91/.97:547.393:547.233:631,811.98

Т.В. Хохлова^а, *Ю.А. Чертихина*^а, *Б.Ж. Муталиева*^б, *Д.Е. Кудасова*^б, *К.В. Янова*^а,
А.В. Просяник^а

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ РАСТЕНИЙ

^а ГБУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепр

^б Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауэзова, г. Шимкент

Разработаны методы синтеза производных аминифумаровой кислоты $RO_2CCH=C(NH_2)CO_2R$ ($R=Me, Et, Bu, C_{10}H_{21}$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2Me$ ($Me, Et, Bu, C_8H_{17}, C_{10}H_{21}, C_{15}H_{31}, PhCH_2$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2K$ ($R=H, Bu, C_8H_{17}, C_{10}H_{21}$), $RO_2CCH=C(NH_2)CONH_2$ ($R=Me, Et$) и $MeO_2CCH=C(NH_2)CONHR$ ($R=Me, HOCH_2CH_2$). Моноомыление и моноаммонолиз диэфиров происходит региоспецифично по α -сложноэфирной группе из-за пониженной электрофильности β -сложноэфирной группы вследствие эффективного сопряжения с аминогруппой, что подтверждено данными квантово-химического расчёта диметилового эфира аминифумаровой кислоты в приближении PBE/def2-TZVPP в рамках формализма NBO. Скрининговые испытания рострегулирующей активности синтезированных соединений на семенах пшеницы, люцерны, свеклы и гречихи показали, что наиболее эффективными стимуляторами развития корневой системы являются диметилловый эфир аминифумаровой кислоты и его моноамиды в концентрации $10^{-4}\%$. В высоких концентрациях производные аминифумаровой кислоты являются ретардантами. С увеличением длины алкильных заместителей у атома азота и в сложноэфирных группах стимулирующие свойства уменьшаются. Калиевые соли аминифумаровой кислоты способствуют развитию стеблей растений и, в меньшей степени, корневой системы.

Ключевые слова: производные аминифумаровой кислоты, региоспецифичность, квантово-химические расчеты, скрининговые испытания, рострегулирующая активность.

DOI: 10.32434/0321-4095-2018-121-6-91-98

Введение

Доля регуляторов составляет около 3% общего объема производства средств защиты растений, но их применение, в отличие от пестицидов (инсектицидов, фунгицидов и гербицидов), как правило, практически не влияет на экологию окружающей среды. Широкое применение регуляторов развития растений в принципе способно как повысить урожайность сельскохозяйственных культур, так и снизить экологическую нагрузку на окружающую среду, повысить качество производимой агропродукции. В этой связи важное значение приобретает поиск новых средств химической регуляции развития растений, отличающихся высокой эффективностью и экологической безопасностью.

Новыми регуляторами такого типа являются диметилловый эфир аминифумаровой кислоты и его функциональные производные – амид и калиевая соль *Z*-2-амино-3-метоксикарбониллакриловой кислоты [1–3]. Они отличаются высокой универсальностью – эффективны на всех культурах, независимо от способа внесения (предпосевная обработка семян и/или обработка вегетирующих растений); повышают всхожесть и энергию прорастания семян, ускоряют пробуждение и развитие глазков клубней, стимулируют корне- и каллусообразование; способствуют фотосинтезу за счет увеличения количества листьев и листовой поверхности растений; обладают криопротекторными свойствами; ускоряют регенерацию поврежденных рас-

тений; увеличивают сопротивляемость растений к грибковым заболеваниям и бактериозам; сокращают сроки созревания; улучшают качество продукции и значительно повышают урожайность сельскохозяйственных культур. Производные аминифумаровой кислоты являются перспективными регуляторами развития растений также вследствие экологической чистоты применения, обусловленной сверхмалыми дозами внесения (10–300 мг/га), низкой токсичностью для теплокровных (LD_{50} для крыс при внутрижелудочном введении 9375 ± 1520 мг/кг, отсутствует канцерогенное и мутагенное действие), насекомых и почвенных организмов, полным разложением в окружающей среде в течение двух недель с образованием нетоксичных продуктов, отсутствием накопления в почве, водоемах и растительных продуктах питания и возможным снижением расхода средств защиты растений.

Результаты и обсуждение

Настоящая работа посвящена систематическому изучению синтеза и рострегулирующей активности производных аминифумаровой кислоты с целью установления взаимосвязи между их структурой и влиянием на развитие растений для последующего целенаправленного поиска новых более эффективных регуляторов.

Необходимые для исследования диалкиловые эфиры аминифумаровой кислоты получены взаимодействием соответствующих эфиров 2,3-дибромянтарной кислоты с аммиаком (соединения I–IV, схема 1):

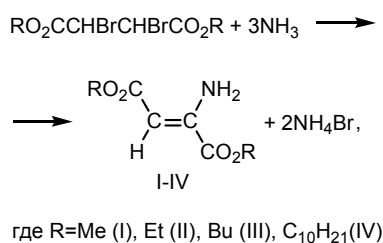


Схема 1

Аналогично получен диметиловый эфир N-метиламинифумаровой кислоты (соединение V, схема 2):

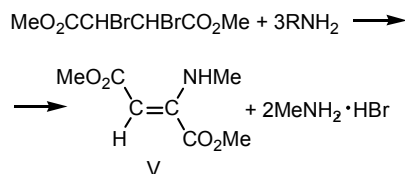


Схема 2

N-Алкилпроизводные диметилового эфира аминифумаровой кислоты получены взаимодействием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с соответствующими аминами (соединение VI–XI, схема 3):

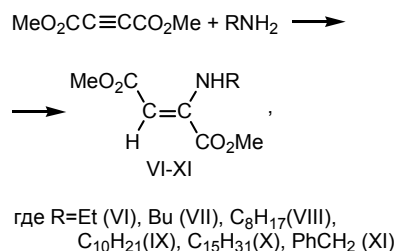


Схема 3

Омыление диметиловых эфиров аминифумаровых кислот спиртовым раствором KOH происходит региоспецифично с образованием соответствующих монокалийевых солей (соединения XII–XV, схема 4):

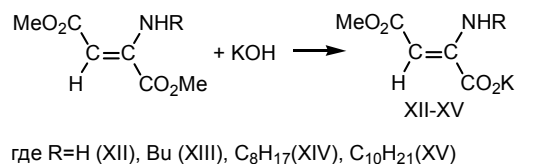


Схема 4

Аммонолиз диэфиров аминифумаровой кислоты избытком спиртового раствора аммиака или первичных аминов также происходит региоспецифично по α-сложноэфирной группе (соединения XVI–XVIII, схема 5):

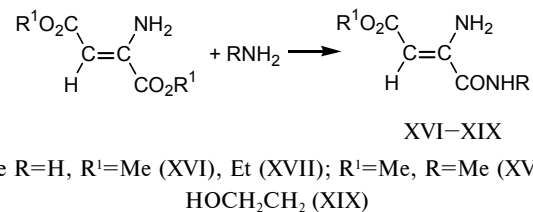


Схема 5

Z-Конфигурация монокалийевых солей (соединения XII–XV) и моноамидов (соединения XVI–XIX) следует из строения исходных производных аминифумаровой кислоты, так как в условиях омыления и аммонолиза не могут образовываться термодинамически менее выгодные E-изомеры – производные аминомалеино-

вой кислоты, в которых реализуется неблагоприятное пространственное взаимодействие объёмных сложноэфирных, карбоксилатных и амидных групп. Конфигурация соединений XII–XIX подтверждена наблюдающимися в спектрах ПМР химическими сдвигами винильных протонов, находящихся в области 4,94–5,01 м.д. (в CDCl_3), 4,30–4,92 м.д. (в CD_3OD) и 4,12–4,15 м.д. (в D_2O), поскольку для производных аминомалеиновой кислоты их химический сдвиг был бы значительно смещён в область более сильных полей – на 0,5 и более м.д.

Строгое доказательство конфигурации и региоспецифичности реакций моноомыления и моноамидирования получено исследованием спектров ЯМР ^{13}C соединений XII и XVII, соответственно, (δ , м.д., от ТМС, J, Гц) – $\text{C}^5\text{H}_3\text{O}_2\text{C}^4\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2(\text{NH}_2)\text{C}^1\text{O}_2\text{K}$ (CD_3OD): 33,98 (C^3 , $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 168,2), 50,72 (C^5 , $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 145,7), 156,76 (C^2), 169,68 (C^1 , $^3\text{J}_{\text{CH}}$ 4,0), 172,98 (C^4 , $^2\text{J}_{\text{CH}}$ 1,5, $^3\text{J}_{\text{COMe}}$ 3,8); $\text{C}^6\text{H}_3\text{C}^5\text{H}_2\text{O}_2\text{C}^4\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2(\text{NH}_2)\text{C}^1\text{O}_2\text{K}$ (CDCl_3): 14,96 (C^6 , $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 126,9, $^2\text{J}_{\text{CH}}$ 2,8), 60,25 (C^5 , $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 147,0, $^2\text{J}_{\text{CH}}$ 4,2), 84,58 (C^4 , $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 166,5), 171,58 (C^3 , $^3\text{J}_{\text{COCH}}$ 3,5, $^2\text{J}_{\text{C-CH=}}$ 1,4), 152,50 (C^2 , $^2\text{J}_{\text{C-CH=}}$ 1,3), 167,98 (C^1 , $^3\text{J}_{\text{C-C=CH}}$ 4,9) на основании анализа значений $\text{KCCB } ^2\text{J}_{\text{HC}}$ и $^3\text{J}_{\text{HC}}$. Таким образом, реакции протекают стереоспецифично по α -сложноэфирной группе.

С целью объяснения наблюдающейся региоспецифичности реакций омыления и амидирования эфиров аминифумаровой кислоты проведен квантово-химический расчёт основного состояния диметилового эфира аминифумаровой кислоты (соединение I) в приближении PBE/def2-TZVPP с использованием анализа полученной волновой функции в рамках формализма NBO [4]. Установлено, что наиболее выгодный конформер имеет α -s-транс, β -s-цис-расположение связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$ [5]. Теоретически реакции омыления и амидирования могут осуществляться как в условиях зарядового контроля, при котором неподелённые электронные пары атомов кислорода или азота атакуют более электроположительный атом углерода сложноэфирных групп, и в условиях орбитального контроля, при котором ВЗМО нуклеофила взаимодействует с НСМО электрофила. Полученные данные обнаруживают практически одинаковые заряды на атомах углерода обеих карбонильных групп (0,652 e и 0,674 e) [5], что должно обеспечивать равновероятное омыление или амидирование по сложноэфирным группам с небольшой предпочтительностью реакции по α -группе, что противоречит экспериментальным данным. Со-

ответственно, эти реакции не подчиняются зарядовому контролю.

Согласно теории возмущения молекулярных орбиталей (МО), орбитальный контроль реакции определяется эффективностью взаимодействия между дважды занятой МО и вакантной невырожденной МО, обратнопропорциональной энергетической щели (ΔE) между ними. Следовательно, региоспецифичность рассматриваемых реакций должна зависеть от величины ΔE между взаимодействующими орбиталями – МО $\pi^*\text{C}=\text{O}$ и неподелённой пары электронов нуклеофила (nN). Тогда α -метоксикарбонильная группа должна быть более реакционноспособной, поскольку энергия $\pi^*\text{MO}$ α -карбонильной группы (–135,5 кДж/моль) существенно меньше энергии $\pi^*\text{MO}$ β -карбонильной группы (–83,5 кДж/моль) и, соответственно, в первом случае должно наблюдаться меньшее значение ΔE между взаимодействующими МО. Этот факт объясняет наблюдающуюся региоспецифичность омыления и амидирования аминифумаратов в абсолютном метаноле при отсутствии основного катализа.

При изучении биологической активности соединений I–XVIII в качестве эталонов сравнения выбраны известные регуляторы развития растений – N-окись-2,6-диметилпиридина (ивин), повышающий урожайность овощных культур; индолил-3-уксусная кислота (ИУК), стимулятор развития корневой системы; 2-хлорэтилфосфоновая кислота (этрел), ускоряющий развитие корневой системы и созревание плодов; N,N-диметилпиперидинийхлорид (ПИКС), ингибитор линейного роста злаковых культур; хлорхолинхлорид (ТУР), ретардант злаковых культур (таблица). Тест-объектами для изучения рострегулирующих свойств с целью охвата различных видов растений выбраны пшеница (злаковые), люцерна (бобовые), свекла (кормовые) и гречиха (крупяные).

Анализ полученных данных показывает, что все испытанные соединения обнаруживают рострегулирующую активность, которая существенно зависит от типа культуры и структуры соединения. Так, диметиловый эфир аминифумаровой кислоты I стимулирует развитие корневой системы пшеницы, свеклы и люцерны и ингибирует её развитие в случае гречихи. Увеличение углеводородного радикала в диалкиловых эфирах II–IV приводит к ингибированию развития корневой и стеблевой систем пшеницы и люцерны и к их стимулированию для гречихи и свеклы. Уменьшение концентрации дей-

Рострегулирующая активность производных аминифумаровой кислоты I–XIX на растительных тест-объектах ^a

Концентрация, %	0,01		0,001		0,0001	
% к контролю						
№ соединения	корень	стебель	корень	стебель	корень	стебель
Пшеница (Гречиха)						
I	129 (73)	97 (50)	142 (73)	107 (50)	170 (91)	117 (75)
II	86 (67)	113 (75)	86 (98)	116 (79)	104 (93)	119 (83)
III	69 (90)	80 (86)	76 (102)	71 (81)	71 (137)	76 (91)
IV	70 (96)	74 (98)	71 (122)	66 (98)	71 (150)	72 (111)
V	78 (106)	79 (66)	87 (126)	88 (73)	99 (131)	95 (77)
VI	81 (87)	84 (100)	79 (95)	106 (96)	79 (100)	99 (95)
VII	79 (94)	101 (95)	80 (102)	102 (98)	79 (103)	101 (108)
VIII	78 (70)	98 (89)	87 (76)	99 (88)	102 (91)	105 (98)
IX	67 (74)	78 (77)	73 (88)	98 (92)	112 (99)	107 (101)
X	74 (85)	87 (98)	75 (81)	85 (91)	110 (98)	103 (100)
XI	81 (68)	110 (81)	130 (79)	95 (95)	185 (94)	87 (102)
XII	90 (72)	93 (129)	95 (74)	153 (121)	139 (136)	158 (143)
XIII	98 (105)	97 (109)	122 (116)	97 (105)	109 (95)	127 (128)
XIV	75 (60)	120 (95)	94 (69)	123 (95)	100 (76)	118 (105)
XV	72 (65)	115 (98)	90 (71)	120 (98)	95 (75)	77 (100)
XVI	74 (65)	57 (47)	92 (69)	66 (89)	113 (79)	130 (96)
XVII	92 (84)	106 (63)	155 (89)	106 (73)	155 (91)	124 (110)
XVIII	59 (100)	65 (91)	77 (100)	88 (145)	125 (161)	145 (190)
XIX	66 (105)	89 (94)	81 (100)	94 (151)	87 (152)	97 (182)
Ивин	98 (86)	99 (89)	102 (103)	104 (95)	112 (116)	124 (106)
ИУК	16 (26)	32 (40)	32 (29)	45 (60)	75 (74)	87 (81)
Этрел	22 (30)	31 (40)	28 (32)	76 (67)	58 (60)	89 (88)
Пикс	67 (80)	70 (100)	82 (122)	71 (100)	96 (159)	73 (100)
Тур	71 (69)	59 (91)	96 (86)	75 (95)	98 (133)	74 (98)
Свекла (Люцерна)						
I	205 (100)	77 (113)	214 (100)	78 (133)	250 (167)	85 (200)
II	189 (103)	57 (122)	211 (133)	71 (200)	256 (134)	80 (167)
III	224 (70)	64 (87)	257 (75)	70 (95)	286 (112)	79 (121)
IV	212 (67)	70 (76)	244 (70)	78 (90)	275 (102)	85 (108)
V	87 (63)	67 (86)	81 (69)	80 (91)	97 (85)	96 (98)
VI	91 (105)	71 (97)	85 (118)	94 (104)	112 (118)	100 (116)
VII	76 (107)	87 (95)	88 (116)	87 (108)	98 (120)	105 (116)
VIII	95 (95)	98 (103)	87 (107)	99 (104)	112 (126)	102 (112)
IX	70 (89)	68 (60)	85 (60)	81 (78)	96 (98)	100 (112)
X	71 (91)	64 (105)	95 (115)	87 (111)	102 (124)	108 (115)
XI	89 (98)	97 (89)	96 (87)	103 (90)	112 (100)	121 (117)
XII	90 (133)	92 (133)	110 (134)	100 (189)	120 (187)	111 (250)
XIII	88 (127)	84 (142)	153 (130)	98 (170)	153 (139)	98 (171)
XIV	92 (78)	88 (97)	96 (98)	108 (107)	100 (112)	116 (120)
XV	98 (70)	101 (91)	100 (76)	110 (100)	120 (104)	111 (118)
XVI	200 (106)	69 (86)	350 (114)	103 (104)	483 (124)	136 (104)
XVII	94 (100)	95 (100)	106 (133)	109 (111)	171 (167)	175 (122)
XVIII	160 (67)	125 (122)	200 (100)	188 (133)	300 (146)	225 (133)
XIX	96 (95)	97 (98)	99 (99)	102 (102)	106 (106)	110 (109)
Ивин	96 (98)	88 (95)	105 (104)	99 (103)	128 (120)	122 (125)
ИУК	19 (20)	43 (41)	26 (40)	52 (54)	70 (56)	84 (76)
Этрел	35 (38)	46 (50)	43 (44)	60 (75)	54 (45)	71 (81)
Пикс	98 (100)	79 (111)	200 (86)	82 (114)	248 (90)	97 (120)
Тур	57 (97)	73 (99)	138 (100)	76 (112)	176 (105)	94 (114)

Примечание: ^a – экспериментальная погрешность меньше 1%.

ствующих веществ, как правило, способствует повышению стимулирующего (снижению ингибирующего) влияния на развитие растений (таблица).

Введение алкильной группы к атому азота диметилового эфира аминифумаровой кислоты (соединения V–X) приводит к ингибированию развития проростков всех исследуемых видов семян. Лишь в концентрации $10^{-4}\%$ наблюдается незначительное стимулирование корневых систем растений. В случае N-бензилпроизводного (соединение XI) при использовании минимальной концентрации наблюдается стимулирование развития корневой системы пшеницы и, в меньшей степени, свеклы. Соответственно, N-алкилпроизводные диэфиров аминифумаровой кислоты не представляют интереса для потенциального применения; исключение составляет соединение XI, являющееся мощным стимулятором развития корневой системы пшеницы (таблица).

Монокалийная соль XII по сравнению с соответствующим диэфиром I способствует снижению стимулирования развития корневой системы и усиленному развитию стеблей. Аналогичные закономерности наблюдаются и для солей XIII–XV по сравнению с соответствующими диэфирами VII, VIII и XI. Таким образом, монокалийные соли по стимулирующему эффекту менее эффективны, чем соответствующие диэфиры.

Моноамиды XVI–XVIII, как правило, являются наиболее эффективными стимуляторами развития корневой системы исследуемых тест-объектов и представляют наибольший интерес для дальнейшего изучения. Их стимулирующая активность значительно превышает влияние на развитие корневой системы стандартных стимуляторов. В то же время, наличие в амидной группе остатка моноэтаноламина, значительно повышающего растворимость амида XIX, приводит к практическому нивелированию стимулирующих свойств за исключением развития стеблей гречихи.

Экспериментальная часть

Производные аминифумаровой кислоты получены по следующим методикам.

Диметиловый эфир аминифумаровой кислоты (I)

К смеси 14,4 г (0,1 моль) диметилового эфира малеиновой кислоты и 0,2 г эфирата трёхфтористого бора при температуре 90–100°C прибавили 16,8 г (0,1 моль) брома, реакцию массу выдержали при этой температуре в течение

8 ч, охладили, добавили при перемешивании и охлаждении (30–40°C) раствор 5,1 г (0,3 моль) аммиака в 100 мл метанола. Выдержали 12 ч, метанол удалили при пониженном давлении, остаток экстрагировали толуолом, осадок отфильтровали. Из фильтрата при пониженном давлении удалили толуол, остаток перегнали в вакууме. Выход 99,8 г (62%). $T_{\text{кип.}}$ 76–78°C/0,5 мм рт. ст. $T_{\text{пл.}}$ 32°C [6].

Аналогично получены:

Диэтиловый эфир аминифумаровой кислоты (II)

Выход 52%. $T_{\text{кип.}}$ 105–110°C/2–3 мм рт. ст. [6].

Дибутиловый эфир аминифумаровой кислоты (III)

Выход 46%. $T_{\text{кип.}}$ 179–181°C/3 мм рт. ст. Найдено, %: C 59,05; H 8,62; N 5,69. $C_{12}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C 59,24; H 8,70; N 5,76.

Дидециловый эфир аминифумаровой кислоты (IV)

К смеси 174,0 г (0,44 моль) дидецилового эфира малеиновой кислоты и 1,0 г эфирата трёхфтористого бора при постоянном перемешивании и температуре 90–100°C в течение 3 ч добавили 70,4 г (0,44 моль) брома. Реакционную массу выдержали при комнатной температуре в течение 12 ч, добавили при перемешивании и охлаждении (30–40°C) раствор 23,1 г (1,36 моль) аммиака в 250 мл изопропанола. Выдержали 24 ч, осадок отфильтровали. Из фильтрата при пониженном давлении удалили растворитель, к остатку добавили 200 мл ацетонитрила, 44,5 г (0,44 моль) триэтиламина, кипятили 8 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, осадок отфильтровали, остаток экстрагировали толуолом, толуол удалили при пониженном давлении, выпавший осадок кристаллизовали из изо-пропилового спирта. Выход 11,5 г (63%). $T_{\text{пл.}}$ 42–43°C. Найдено, %: C 69,98; H 15,58; N 3,36. $C_{24}H_{45}NO_4$. Вычислено, %: C 70,07; H 15,62; N 3,41.

Диметиловый эфир N-метиламинифумаровой кислоты (V)

К смеси 14,4 г (0,1 моль) диметилового эфира малеиновой кислоты и 0,2 г эфирата трёхфтористого бора при постоянном перемешивании и температуре 90–100°C прибавили 16,8 г (0,1 моль) брома. Реакционную массу выдержали при этой температуре в течение 8 ч, охладили, добавили раствор 3,1 г (0,1 моль) метиламина и 20,2 г (0,2 моль) триэтиламина в 100 мл метанола. Кипятили 50 ч, метанол удалили при пониженном давлении. Остаток экстрагирова-

ли эфиром, осадок отфильтровали, эфир удалили, остаток перегнали в вакууме. Выход 10,3 г (60%). $T_{\text{кип.}}$ 82°C/2 мм рт. ст. [6].

Диметиловый эфир N-этиламинофумаровой кислоты (VI)

К раствору 14,2 г (0,1 моль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в 50 мл абсолютированного эфира при охлаждении льдом прибавили раствор 4,5 г (0,1 моль) этиламина в 100 мл эфира. Реакционную массу выдержали при 20°C в течение 1 ч, эфир удалили при пониженном давлении. Остаток перегнали в вакууме. Выход 14 г (75%). $T_{\text{кип.}}$ 81–83°C/1–2 мм рт. ст. [6].

Аналогично получены:

Диметиловый эфир N-бутиламинофумаровой кислоты (VII)

Выход 81%. $T_{\text{кип.}}$ 111–113°C/0,8–1 мм рт. ст. [6].

Диметиловый эфир N-октиламинофумаровой кислоты (VIII)

Выход 55,5%. $T_{\text{кип.}}$ 165–167°C/3 мм рт. ст. Найдено, %: С 62,14; Н 8,90; N 5,27. $C_{14}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: С 62,20; Н 8,95; N 5,18.

Диметиловый эфир N-дециламинофумаровой кислоты (IX)

Выход 55%. $T_{\text{пл.}}$ 31°C (из метанола). Найдено, %: С 64,81; Н 8,72; N 4,69. $C_{16}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: С 64,86; Н 8,78; N 4,73.

Диметиловый эфир N-пентадециламинофумаровой кислоты (X)

Выход 49%. $T_{\text{пл.}}$ 32°C (из смеси метанол:эфир 6:1). Найдено, %: С 68,25; Н 10,41; N 3,68. $C_{21}H_{39}NO_4$. Вычислено, %: С 68,29; Н 10,56; N 3,79.

Диметиловый эфир N-бензиламинофумаровой кислоты (XI)

Выход 89%. $T_{\text{кип.}}$ 142–145°C/2 мм рт. ст. [6].

Z-Изомер калиевой соли 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XII)

К раствору 15,9 г (0,1 моль) диметилового эфира аминофумаровой кислоты в 50 мл метанола при охлаждении и перемешивании постепенно добавили раствор 7,3 г (0,13 моль) КОН в 10 мл метанола, выдержали 5 ч при 20°C, выпавший осадок отфильтровали, промыли 20 мл метанола, двумя порциями эфира по 50 мл, высушили в вакуум-эксикаторе и кристаллизовали из смеси изо-пропанол:вода 10:1. Выход 9,9 г (54%). $T_{\text{пл.}}$ 239–240°C [6].

Аналогично получены:

Z-Изомер калиевой соли 2-(N-бутиламино)-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XIII)

Выход 94%. $T_{\text{пл.}}$ 188–190°C (из смеси изо-

пропанол:вода 10:1). Найдено, %: С 45,10; Н 5,64; N 5,72. $C_9H_{14}NO_4K$. Вычислено, %: С 45,12; Н 5,90; N 5,86.

Z-Изомер калиевой соли 2-(N-октиламино)-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XIV)

Выход 96%. $T_{\text{пл.}}$ 171–173°C (из смеси изо-пропанол:вода 15:1). Найдено, %: С 62,11; Н 9,41; N 5,22. $C_{13}H_{22}NO_4K$. Вычислено, %: С 62,33; Н 9,28; N 5,16.

Z-Изомер калиевой соли 2-(N-дециламино)-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XV)

Выход 85%. $T_{\text{пл.}}$ 195–200°C (из смеси изо-пропанол:вода 10:1). Найдено, %: С 61,58; Н 8,87; N 4,27. $C_{15}H_{26}NO_4K$. Вычислено, %: С 61,64; Н 8,96; N 4,32.

Z-Изомер амида 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XVI)

К раствору 4,8 г (0,03 моль) диметилового эфира аминофумаровой кислоты в 2 мл метанола при охлаждении и перемешивании постепенно добавили 6 мл 20%-го раствора аммиака в метаноле, выдержали 3 суток при 5°C, выпавший осадок отфильтровали и кристаллизовали из изопропанола. Выход 97%. $T_{\text{пл.}}$ 161–162°C [6].

Аналогично получен:

Z-Изомер амида 2-амино-3-этоксикарбонилакриловой кислоты (XVII)

Выход 67%. $T_{\text{пл.}}$ 117°C (из изо-пропанола). Найдено, %: С 45,63; Н 6,42; N 117,65. $C_6H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: С 45,57; Н 6,37; N 17,71.

Z-Изомер метиламида 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XVIII)

К раствору 27 г (0,17 моль) диметилового эфира аминофумаровой кислоты в 50 мл эфира при охлаждении и перемешивании постепенно добавили раствор 6,4 г (0,21 моль) метиламина в 30 мл эфира. Выдержали 5 суток при 8–10°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли двумя порциями эфира по 15 мл. Выход 45%. $T_{\text{пл.}}$ 79–80°C. Найдено, %: С 45,53; Н 6,44; N 17,59. $C_6H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: С 45,57; Н 6,37; N 17,71.

Z-Изомер 2-оксиэтиламида 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (XIX)

К раствору 31,8 г (0,2 моль) диметилового эфира аминофумаровой кислоты в 100 мл трет-бутилового спирта при охлаждении и перемешивании постепенно добавили 12,2 г (0,2 моль) моноэтаноламина. Выдержали 1 сутки, добавили 100 мл пентана, выдержали 7 суток. Выпавший осадок отфильтровали и кристаллизовали из смеси изопропанол:вода 10:1. Выход 16,5 г (44%). $T_{\text{пл.}}$ 76°C. Найдено, %: С 44,52; Н 6,35; N 14,76. $C_7H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 44,68;

Н 6,38; N 14,89.

Лабораторные испытания на рострегулирующую активность соединений I–XVIII проводили следующим образом. В чашки Петри на фильтровальную бумагу вносили по 5 мл водных растворов испытуемых соединений определённой концентрации и равномерно распределяли семена по поверхности фильтровальной бумаги с расчётом, чтобы в чашке находилось 10–30 семян. Контролем служил вариант опыта в чистой воде. Повторность опытов трёхкратная. Учёт результатов проводили на седьмые сутки после закладки опытов.

Выводы

Разработаны методы синтеза производных аминифумаровой кислоты. Квантово-химическими расчётами в приближении PBE/def2-TZVPP в рамках формализма NBO, доказано, что региоспецифичное моноомыление и моноаммонолиз диэфиров по α -сложноэфирной группе обусловлено пониженной электрофильностью β -сложноэфирной группы вследствие эффективного сопряжения с аминогруппой.

Установлено, что наиболее эффективными стимуляторами развития корневой системы являются диалкиловые эфиры аминифумаровой кислоты (в первую очередь, диметиловый эфир) и моноамиды в концентрации $10^{-4}\%$. Остальные производные аминифумаровой кислоты в высоких концентрациях являются ретардантами. Увеличение длины алкильных остатков в сложноэфирных группах и у атома азота, как правило, снижает стимулирующие (повышает ретардантные) свойства производных аминифумаровой кислоты. Монокалийевые соли моноэфиров аминифумаровой кислоты по сравнению с соответствующими диэфирами способствуют развитию стеблей растений и уменьшению стимулирования развития корневой системы. Наибольший практический интерес представляют эфиры аминифумаровой кислоты и, особенно, моноамиды, обладающие повышенной химической стабильностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Новые* высокоэффективные экологически чистые регуляторы роста растений широкого диапазона действия / А.В. Просяник, Н.Ю. Кольцов, О.В. Зеленская, А.С. Москаленко, Т.В. Хохлова и др. // *Химический мутагенез и задачи сельскохозяйственного производства*. М.: Наука, 1993. – С.215-223.
2. *Пат. 78910 Украины*, МПК А01Н 15/00, А01G 1/04.

Способ выращивания мицелия гриба *Pleurotus Ostreatus* // О.В. Кузнецова, Н.В. Заколесник, А.В. Просяник. – № а200507834; Заявл. 08.08.2005; Опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. – 3с.

3. *Пат. 103398 Украины*, МПК А01Н 35/08, А01Н 35/06, А01Р 23/00. Применение производных дегидроаминокислот в качестве средств повышения морозо- и холодоустойчивости растений // Т.В. Хохлова, А.В. Просяник, М.В. Бурмистр. – № а201200478; Заявл. 16.01.2012; Опубл. 10.10.2013, Бюл. № 19. – 7с.

4. *NBO 5.G/E.D.* Glendening, J.K. Badenhop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold – Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2012.

5. *3-Аминопиррол-2,5-дионы*. 9. Синтез 1,4-диалкил-3-аминопиррол-2,5-дионов / Лебедь О.С., Чепышев С.В., Панасюк Н.В., Просяник А.В. // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2012. – № 5. – С.12-21.

6. *Лебедь О.С., Чепышев С.В., Просяник А.В.* 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 8. Реакции аминов с производными аминно-1,2-этилендикарбоновых кислот // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2012. – № 5. – С.25-36.

Поступила в редакцию 26.10.2018

ПОХІДНІ АМІНОФУМАРОВОЇ КИСЛОТИ: СИНТЕЗ І ВПЛИВ НА РОЗВИТОК РОСЛИН

Т.В. Хохлова, Ю.А. Чертихіна, Б.Ж. Муталієва, Д.Е. Кудасова, К.В. Янова, О.В. Просяник

Розроблені методи синтезу похідних амінофумарової кислоти $RO_2CCH=C(NH_2)CO_2R$ ($R=Me, Et, Bu, Dec$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2Me$ ($R=Me, Et, Bu, Oct, Dec, C_{15}H_{31}, Bz$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2K$ ($R=H, Bu, Oct, Dec$), $RO_2CCH=C(NH_2)CONH_2$ ($R=Me, Et$) і $MeO_2CCH=C(NH_2)CONHR$ ($R=Me, HOCH_2CH_2$). Моноомілення та моноаммоноліз дієстерів відбувається регіоспецифічно за α -естерною групою через знижену електрофілільність β -естерної групи внаслідок ефективного супряження з аміногрупою, що підтверджено даними квантово-хімічних розрахунків диметилового естеру амінофумарової кислоти в наближенні PBE/def2-TZVPP у рамках формалізму NBO. Скринінгові випробування рістрегулюючої активності синтезованих сполук на насінні пшениці, люцерни, буряка та гречки показали, що найбільш ефективними стимуляторами кореневої системи є диметилловий естер амінофумарової кислоти і його моноаміди в концентрації $10^{-4}\%$. У високих концентраціях похідні амінофумарової кислоти є ретардантами. Зі збільшенням довжини алкільних замісників при атомі Нітрогену і в естерних групах стимулюючі властивості зменшуються. Калієві солі амінофумарової кислоти сприяють розвитку стебла рослин і, меншою мірою, кореневої системи.

Ключові слова: похідні амінофумарової кислоти, регіоспецифічність, квантово-хімічні розрахунки, скринінгові випробування, рістрегулююча активність.

AMINOFUMARIC ACID DERIVATIVES: SYNTHESIS AND INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF PLANTS

T.V. Khokhlova ^a, Yu.A. Chertihina ^a, B.Zh. Mutaliev ^a,
D.E. Kudasova ^b, K.V. Yanova ^a, A.V. Prosyaniuk ^a

^a Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

^b M. Auezov South Kazakhstan State University, Shymkent, Kazakhstan

The methods of the synthesis of aminofumaric acid derivatives $RO_2CCH=C(NH_2)CO_2R$ ($R=Me, Et, Bu, Dec$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2Me$ ($R=Me, Et, Bu, Oct, Dec, C_{15}H_{31}, BzI$), $MeO_2CCH=C(NHR)CO_2K$ ($R=H, Bu, Oct, Dec$), $RO_2CCH=C(NH_2)CONH_2$ ($R=Me, Et$) and $MeO_2CCH=C(NH_2)CONHR$ ($R=Me, HOCH_2CH_2$) have been developed. The monosaponification and monoammonolysis of diesters are regiospecific and occur with the participation of α -ester group. This is due to low electrophilicity of the β -ester group because of its effective conjugation with amino group, which is confirmed by the computational data for dimethyl ester of aminofumaric acid using DFT method (PBE/6-311+G(d,p) in terms of NBO. Screening tests of the growth-regulating activity of the synthesized compounds on the seeds of wheat, alfalfa, beet and buckwheat showed that dimethyl ester of aminofumaric acid and its monoamides at the concentration of $10^{-4}\%$ are the most effective stimulators of root system development. The aminofumaric acid derivatives in high concentrations are retardants. With an increase in the length of the alkyl substituents at the nitrogen and in the ester groups, stimulating properties diminish. The potassium salts of aminofumaric acid promote the development of plant stems and, to a lesser extent, the development of root system.

Keywords: aminofumaric acid derivatives; regiospecificity; quantum-chemical calculations; screening tests; growth-regulating activity.

REFERENCES

1. Prosyaniuk A.V., Kol'tsov N.Yu., Zelenskaya O.V., Moskalenko A.S., Khokhlova T.V., *Novye vysokoeffektivnye ekologicheski chistye regul'yatory rosta rastenii shirokogo diapazona deistviya* [New highly effective environmentally friendly plant growth regulators of a wide range of action]. In: *Khimicheskii mutageniz i zadachi sel'skokhozyaistvennogo proizvodstva*. Nauka Publishers, Moscow, 1993, pp. 215-223. (in Russian).
2. Kuznetsova O.V., Zakolesnik N.V., Prosyaniuk A.V., *Sposob vyrashchivaniya mitseliya griba Pleurotus Ostreatus* [The method of growing mycelium fungi *Pleurotus Ostreatus*]. Patent UA, no. 78910, 2007. (in Ukrainian).
3. Khokhlova T.V., Prosyaniuk A.V., Burmistr M.V., *Primenenie proizvodnykh degidroaminokislot v kachestve sredstv povysheniya moroz- i kholodoustoichivosti rastenii* [The use of dehydroamino acid derivatives as a means of increasing the frost and cold tolerance of plants]. Patent UA, no. 103398, 2013. (in Ukrainian).
4. Glendening, J.K. Badenhop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, *NBO 5.G/E.D*. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2012.
5. Lebed' O.S., Chepyshev S.V., Panasyuk N.V., Prosyaniuk A.V. 3-Aminopirrol-2,5-diony. 9. Sintez 1,4-dialkil-3-aminopirrol-2,5-dionov [3-Aminopyrrole-2,5-diones. 9. Synthesis of 1,4-dialkyl-3-aminopirrole-2,5-diones]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2012, no. 5, pp. 12-21. (in Russian).
6. Lebed' O.S., Chepyshev S.V., Prosyaniuk A.V. 3-Aminopirrol-2,5-diony. 8. Reaktsii aminov s proizvodnymi amino-1,2-etilendikarbonovykh kislot [3-Aminopyrrole-2,5-diones. 8. Reactions of amines with derivatives amino-1,2-etilendikarboxylic acids]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2012, no. 5, pp. 25-36. (in Russian).