



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46050** (13) **U**
 (51) **МПК (2009)**
C07D 409/00
A01N 43/00
A01N 43/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
 І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
 відповідальність
 власника
 патенту

(54) 5-R-ТІОФЕН-2-КАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРОЛЬНИЙ ЦИКЛ

1

2

(21) u200905497

(22) 01.06.2009

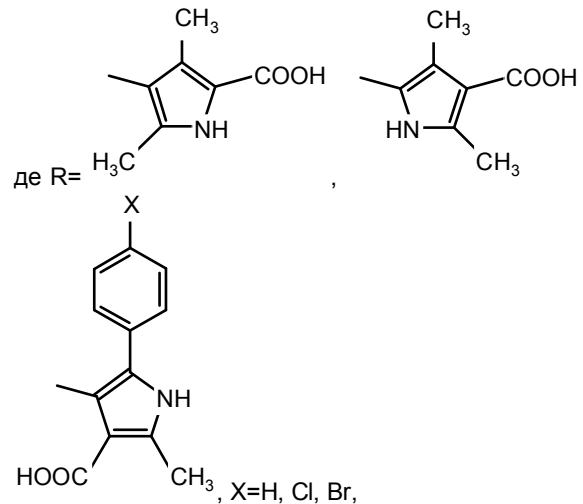
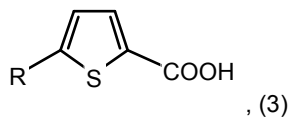
(24) 10.12.2009

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ПЕЛИПЕЦЬ ОЛЬГА СЕРГІЙВНА, МІХЕДЬКІНА
 ОЛЕНА ЙОСИПІВНА, БІБІК ОЛЕНА ВОЛОДИМИ-
 РІВНА, ДІНДОРОВО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ,
 ЛУЦЕНКО ЛЮДМИЛА АНДРІВНА, КОЖИЧ ДМИТ-
 РО ТИМОФІЙОВИЧ, КРАМАРЕНКО СВІТЛАНА
 СЕРГІЙВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 "ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ"

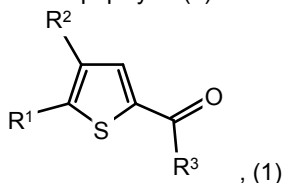
(57) 5-R-тіофен-2-карбонові кислоти, що містять
 пірольний цикл, загальної формули:



які **відрізняються** тим, що у положенні 5 тіофен-2-карбонової кислоти міститься гетероциклічний фрагмент, що являє собою пірольний цикл з різними замісниками, один з яких є карбоксильною групою.

Корисна модель, що пропонується, відноситься до області органічної хімії, а саме до створення нових органічних сполук. Корисна модель може бути використана як вихідна речовина для синтезу нових цінних органічних сполук і має супутні корисні властивості, такі як стимуляція росту рослин.

Відомі деякі похідні тіофенкарбонових кислот загальної формули (1):

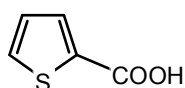


де R¹=C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄; R²=H, CH₃, C₆H₅;
 R³=C₂H₅O, NHC₆H₅.

Ці сполуки можуть використовуватись у органічному синтезі для отримання нових цінних органічних сполук, а також мають деякі супутні корисні властивості, наприклад, середню антимікробну активність по відношенню до мікобактерій туберкульозу H₃₇R_v [1].

Відома тіофен-2-карбонова кислота формули (2), що може бути використана як вихідна речовина для синтезу багатьох органічних сполук [2]. Недоліком тіофен-2-карбонової кислоти є її мала розчинність у воді при кімнатній температурі, що потребує для виявлення її впливу на такі біологічні об'єкти як, наприклад, насіння і рослини сільськогосподарських культур, великої кількості речовини.

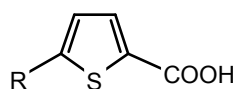
(19) **UA** (11) **46050** (13) **U**



(2)

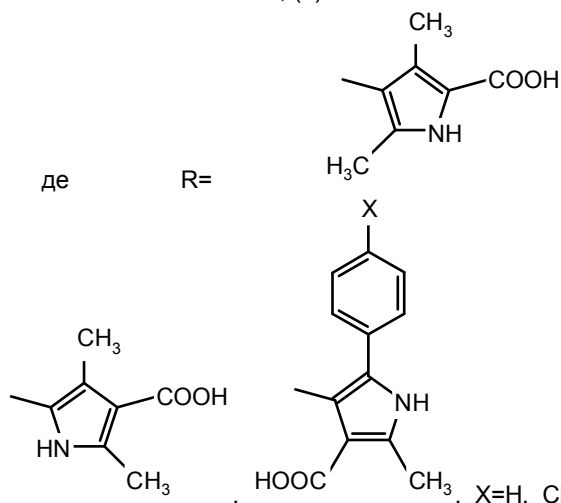
В основу корисної моделі покладена задача розробки нових речовин, які є аналогами тіофен-2-карбонової кислоти і мають розчинність у воді при кімнатній температурі. Розроблені сполуки можуть бути використані як вихідні речовини для синтезу багатьох інших органічних сполук і мають супутні корисні властивості, такі як стимуляція росту рослин.

Поставлена задача вирішується тим, що у положенні 5 тіофен-2-карбонової кислоти міститься гетероциклічний фрагмент, що представляє собою пірольний цикл з різними замісниками, один з яких є карбоксильною групою. Літературні дані свідчать, що наведені сполуки типу (3) не були отримані раніше:



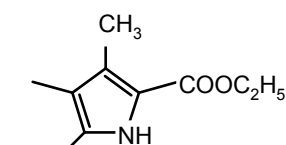
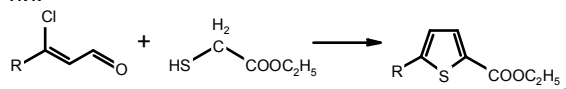
(3)

де R=

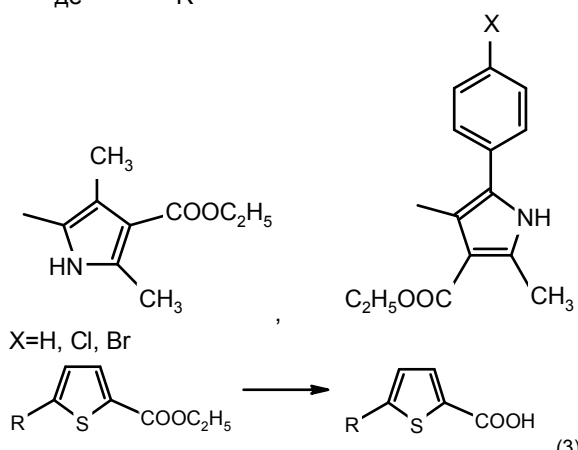


Br

Синтез 5-R-тіофен-2-карбонових кислот здійснюють реакцією гетероциклізації 3-хлор-3-R-пропеналу з етил 2-меркаптоетаноатом з наступним гідролізом ефірної групи в тіофеновому циклі. Для отримання сполук типу (3) корисної моделі використовують 3-хлор-3-R-пропеналь, де R - гетероциклічний фрагмент, що представляє собою пірольний цикл з різними замісниками, один з яких є етоксикарбонільною групою. На першій стадії отримують бігетероциклічну структуру з двома етоксикарбонільними групами, які при наступному гідролізі перетворюються на дві карбоксильні групи.

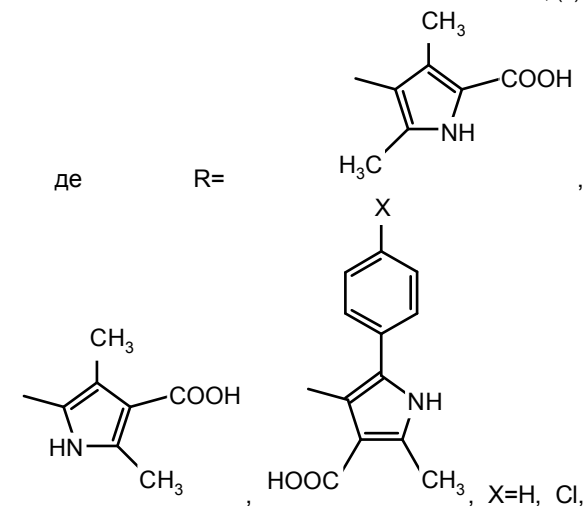


де R=



(3)

де R=



Br

Винахід ілюструється наступними прикладами:
Приклад 1.

Стадія 1: отримання етил 4-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату.

Суміш 0,47 г етил 3,5-диметил-4-(2-форміл-1-хлорвініл)-1H-пірол-2-карбоксилату, 0,24 г етил 2-меркаптоетаноату, 0,56 мл триетиламіну та 7 мл етанолу кип'ятили 10 годин. До гарячої реакційної маси додали кілька крапель води до появи помутніння. Після охолодження кристали відфільтрували та промивали водою на фільтрі. Вихід етил 4-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату 0,40 г (68 %), температура плавлення 104 °C (з етанолу).

Знайдено, %:			
C - 59,91	H - 6,04	N - 4,39	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S.
Вираховано, %:			
C - 59,79	H - 5,96	N - 4,36	M 321.39.

Структура сполук, що заявляють, підтверджується спектрами ЯМР ^1H , знятими на приладі Varian Mercury VX-200 (200 МГц) для розчинів в DMCO-d_6 , (внутрішній стандарт - ТМС), та мас-спектрами, знятими на приладі Varian 1200L (пряме введення проби в джерело, ЕУ, 70 еВ).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 1.29 т (6Н, $-\text{CH}_3$, J 7.1 Гц), 2.32 с (3Н, $3-\text{CH}_3$), 2.35 с (3Н, $5-\text{CH}_3$), 4.25 к (2Н, $-\text{CH}_2-$ пірол, J 7.1 Гц), 4.29 к (2Н, $-\text{CH}_2-$ тіофен, J 7.1 Гц), 7.06 д (1Н, C^3H тіофен, J 3.9 Гц), 7.78 д (1Н, C^4H тіофен, J 3.9 Гц), 11.74 с (1Н, NH). $[\text{M}]^+ 321$.

Знайдено, %:			
С - 54,44	Н - 4,27	Н - 5,32	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$.
Вирахувано, %:			
С - 54,33	Н - 4,18	Н - 5,28	М 265.29.

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.31 с (3Н, $3-\text{CH}_3$), 2.35 с (3Н, $5-\text{CH}_3$), 7.02 д (1Н, C^3H тіофен, J 3.9 Гц), 7.70 д (1Н, C^4H тіофен, J 3.9 Гц), 11.59 с (1Н, NH), 12.54 с уш. (2Н, COOH). $[\text{M}]^+ 265$.

Приклад 2.

Стадія 1: отримання етил 5-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилату.

Суміш 0,47 г етил 2,4-диметил-5-(2-форміл-1-хлорвініл)-1Н-пірол-3-карбоксилату, 0,24 г етил 2-

Знайдено, %:			
С - 59,87	Н - 6,05	Н - 4,41	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$.
Вирахувано, %:			
С - 59,79	Н - 5,96	Н - 4,36	М 321.39.

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 1.27 т (3Н, $-\text{CH}_3$ пірол, J 7.1 Гц), 1.29 т (3Н, $-\text{CH}_3$ тіофен, J 7.1 Гц), 2.39 с (3Н, $4-\text{CH}_3$), 2.44 с (3Н, $2-\text{CH}_3$), 4.18 к (2Н, $-\text{CH}_2-$ пірол, J 7.1 Гц), 4.28 к (2Н, $-\text{CH}_2-$ тіофен, J 7.1 Гц), 7.28 д (1Н, C^3H тіофен, J 4.0 Гц), 7.77 д (1Н, C^4H тіофен, J 4.0 Гц), 11.66 с (1Н, NH). $[\text{M}]^+ 321$.

Стадія 2: отримання 5-(5-карбокситіофен-2-іл)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти.

Суміш 0,18 г етил 5-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилату, 0,10 г

Знайдено, %:

С - 54,43

Н - 4,25

Н - 5,33

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$.

Вирахувано, %:

С - 54,33

Н - 4,18

Н - 5,28

М 265.29.

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.39 с (3Н, $4-\text{CH}_3$), 2.44 с (3Н, $2-\text{CH}_3$), 7.24 д (1Н, C^3H тіофен, J 4.0 Гц), 7.69 д (1Н, C^4H тіофен, J 4.0 Гц), 11.54 с (1Н, NH), 12.47 с уш. (2Н, COOH). $[\text{M}]^+ 265$.

Приклад 3. Лабораторні дослідження рістрегулюючої дії 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти.

Дія 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти вивчалась на насінні ячменю сортів Етикет та Водограй 2008 року врожаю згідно ДСТУ 4138-2002 [3]. Для обробки насіння ячменю готували розчини динатрієвої солі 4-

Стадія 2: отримання 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти.

Суміш 0,18 г етил 4-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилату, 0,10 г гідроксиду натрію, 6 мл води та 2 мл етанолу кип'ятили 2 години. Реакційну масу виливали до 50 мл води. В отриманий розчин повільно додавали по краплям крижану оцтову кислоту до появи кристалів (рН \approx 7). Кристали відфільтровували та промивали водою на фільтрі. Вихід 4-(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 0,14 г (94 %), температура плавлення 178 °С.

меркаптоетаноату, 0,56 мл триетиламіну та 7 мл етанолу кип'ятили 10 годин. До гарячої реакційної маси додали кілька крапель води до появи помутніння. Після охолодження кристали відфільтровували та промивали водою на фільтрі. Вихід етил 5-[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилату 0,52 г (88 %), температура плавлення 131 °С (з етанолу).

гідроксиду натрію, 6 мл води та 2 мл етанолу кип'ятили 2 години. Реакційну масу виливали до 50 мл води. В отриманий розчин повільно додавали по краплям крижану оцтову кислоту до появи кристалів (рН \approx 7). Кристали відфільтровували та промивали водою на фільтрі. Вихід 5-(5-карбокситіофен-2-іл)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 0,10 г (64 %), температура плавлення 201 °С.

(5-карбокситіофен-2-іл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти відповідних концентрацій шляхом розчинення еквівалентної кількості самої кислоти та гідроксиду натрію у відповідній кількості води. Сухе насіння ячменю обробляли розчинами динатрієвої солі кислоти та висівали по 100 зерен у пластмасових ростильнях, які розміщували в термостаті при температурі 20 °С. Повторність у дослідах чотириохкратна. На сьомий день ростильні розміщували у приміщенні з природним освітленням. Облік результатів здійснювали на десятій

день після закладки досліду. Отримані експериментальні дані представлені в таблиці.

Наведені в таблиці дані свідчать про високу рiстстимулюючу дiю 4-(5-карбокситiофен-2-iл)-3,5-диметил-1Н-пiрол-2-карбонової кислоти у широкому дiапазонi концентрацiй.

Таким чином, корисна модель, що пропонується, має перевагу в порiвняннi з вiдомою тiофен-2-карбоною кислотою. Основна перевага запропонованих 5-R-тiофен-2-карбонових кислот, що мiстять пiрольний цикл, полягає в тому, що розширюється на їх основi можливiсть синтезу нових сполук з широким спектром бiологiчної активностi, та цiнним є їх розчиннiсть у водi при кiмнатнiй температурi у виглядi динатрiєвих солей. 5-R-

тiофен-2-карбоновi кислоти, що мiстять пiрольний цикл, можуть використовуватись у сiльському господарствi у якостi стимуляторiв росту рослин, так як на цей час у країнi актуальною є проблема пiдвищення життєздатностi насiння.

Джерела iнформацiї:

1. Шведов В.И., Сафонова О.А. //Химико-фармацевтический журнал. - 1978. - Т. 12. - №11. - С.53-56.

2. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. - Изд-во Ростовского Университета, 1988. - С.32.

3. ДСТУ 4138-2002. Насiння сiльськогосподарських культур. Методи визначення якостi. - Киiв: Держспоживстандарт України, 2003.

Таблиця

Результати лабораторних дослiджень впливу 4-(5-карбокситiофен-2-ил)-3,5-диметил-1Н-пiрол-2-карбонової кислоти на насiння ячменю сортiв Етикет та Водограй

Сорт ячменю	Кiлькiсть кислоти на 1 кг насiння, розчинена у виглядi динатрiєвої солi у 12 мл води (г)	Схожiсть (%)	Середня довжина проросткiв (%)	Маса зелених проросткiв (%)
Етикет	Контроль (вода)	100,0	100,0	100,0
	0,96	109,5*	108,0*	107,2*
	0,24	107,0*	104,8*	108,7*
	0,06	112,0*	106,1*	107,2*
Водограй	Контроль (вода)	100,0	100,0	100,0
	0,96	103,1	105,1	110,0*
	0,24	115,6*	110,8*	113,8*
	0,06	106,3*	111,0*	113,9*

Примiтка. Рiзниця достовiрна на 5 %-ному рiвнi значимостi