

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  $\beta$ -ТЕНОИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ  
 С НЕКОТОРЫМИ НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Г. В. ГРИГОРЯН и С. Г. АГБАЛЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

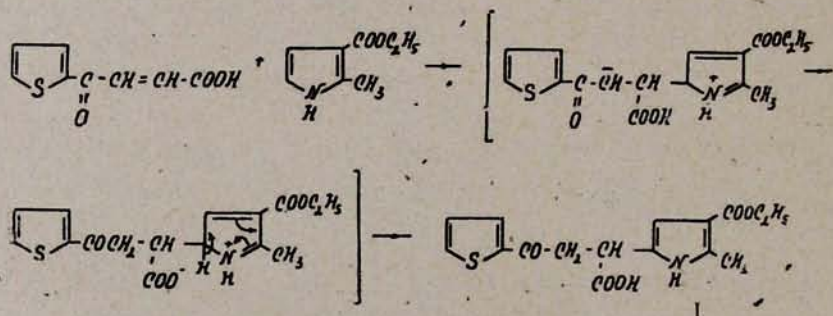
Поступило 11 VI 1980

Установлена  $\alpha$ -ориентация нуклеофильной атаки при взаимодействии  $\beta$ -теноилакриловой кислоты с производными индола, пиррола аммиаком и аминами различного строения.

Табл. 3, библи. ссылок 4.

Ранее нами была осуществлена [1] реакция нуклеофильного присоединения индола, его производных, не имеющих заместителей в положении 3, и замещенных пирролов со свободным  $\alpha$ -положением [2] к  $\beta$ -ароилакриловым кислотам, приводящая к образованию соответствующих  $\beta$ -ароил- $\alpha$ -замещенных пропионовых кислот. Поскольку предварительными испытаниями была установлена активность последних в качестве стимуляторов роста растений, исследования в этом направлении были продолжены. Синтезированы производные  $\beta$ -гетароилпропионовых кислот.

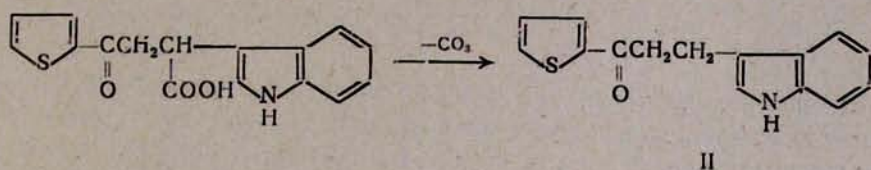
Данные квантово-химического расчета [3] свидетельствуют о том, что в гетароилакриловых, как и в ароилакриловых кислотах, центром нуклеофильной атаки должен быть  $\alpha$ -углеродный атом. Следовательно, реакцию  $\beta$ -теноилакриловой кислоты можно представить схемой



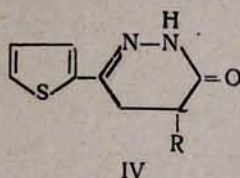
Нами показано, что  $\beta$ -теноилакриловая кислота при кипячении в бензоле в течение 24 час. с индолом, 2-метилиндолом и 2-метил-3-карбэтоксипирролом образует  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -замещенные пропионовые кислоты I с удовлетворительными выходами. Образование I подтверждено данными

элементного анализа и ИК спектроскопии. В спектрах имеются полосы поглощения, соответствующие кислому карбонилу при 1710 и карбонилу, сопряженному с гетероциклическим ядром при 1650  $\text{см}^{-1}$ .

$\alpha$ -Ориентация нуклеофильной атаки была установлена исследованием спектров ПМР кетонов, образующихся при декарбоксилировании кислот I. Так, нагреванием в вакууме при 190°/5 мм  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(индолил-3)пропионовую кислоту удалось декарбоксилировать в тиенил- $\beta$ -(индолил-3)этилкетон, в ИК спектре которого найдена полоса поглощения, характерная для сопряженного кетонного карбонила (1650  $\text{см}^{-1}$ ). Полоса поглощения, характерная для кислого карбонила, отсутствует. В ПМР спектре, снятом в пиридине, отсутствуют сигналы протонов метильной группы.

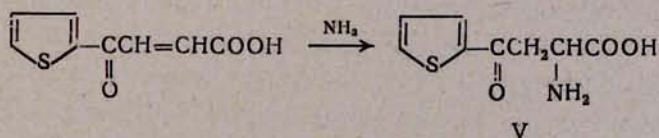


Синтезированные кислоты взаимодействием с 0,5% раствором хлористого водорода в метаноле были переведены в метиловые эфиры III. Конденсация же с гидразингидратом привела к образованию 6-тиенил-4-замещенных-2,3,4,5-тетрагидропиридазинов-3 (IV).

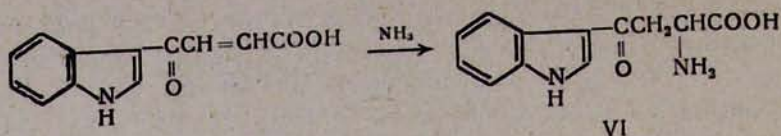


Осуществлена также реакция нуклеофильного присоединения аммиака и различных аминов к  $\beta$ -теноилакриловой кислоте, представляющая интерес для синтеза  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических аналогов аланина. Известно, что некоторые из них встречаются в природе. Так, 2-(фурил-2')аланин выделен из семян *Fagopyrum esculentum* Moench [4].

Взаимодействием  $\beta$ -теноилакриловой кислоты с водным аммиаком при комнатной температуре нами получен d,l 2-(теноил-2')аланин (V).

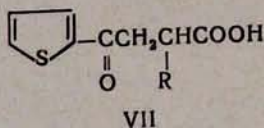


Аналогично реакцией индоилакриловой кислоты с аммиаком получен d,l 2-(индолил-3)аланин.

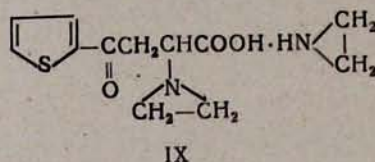
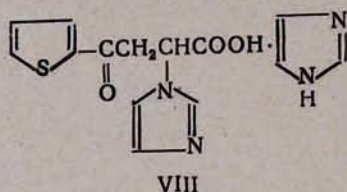


Строение образовавшихся  $\alpha$ -аминокислот подтверждено данными ПМР, ИК и УФ спектров, а также анализом масс-спектров.

Показано, что теноилакриловая кислота взаимодействует с первичными и вторичными аминами, образуя d,l  $\alpha$ -аминокислоты (VII).



В ИК спектрах последних не содержатся полосы поглощения, характерные для карбонила карбоксильной группы, однако наблюдаются полосы внутренних солей  $\alpha$ -аминокислот. В случае этиленimina и имидазола могут образоваться не только  $\alpha$ -аминокислоты, но и их соли с этими аминами.



### Экспериментальная часть

Спектр ПМР получен на спектрофотометре «Perkin-Elmer» 60 МГц, ИК спектры—на приборе UR-10 (КВг), УФ спектры—на «Spectord», масс-спектры—на MX-1303 (160°, ионизирующее напряжение 50 В, ток эмиссии 1,5 мА, прямой ввод образца в область ионизации).

**$\beta$ -Теноил- $\alpha$ -(индолил-3)пропионовая кислота (I).** Смесь 1,8 г (0,01 моля)  $\beta$ -теноилакриловой кислоты и 1,17 г (0,01 моля) индола в 10 мл сухого бензола кипятили 24 часа. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из метанола. ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650, 1680. Продукты конденсации с 2-метилиндолом —  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(2-метилиндолил-3)пропионовую кислоту (ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1710, 1640), и 2-метил-3-карбэтоксипирролом —  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(2-метил-3-карбэтоксипирролил-5)пропионовую кислоту (ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1650, 1680, 1710), получили аналогично (табл. 1).

**Тиенил- $\beta$ -(индолил-3)этилкетон (II).** 1,2 г (0,004 моля)  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(индолил-3)пропионовой кислоты нагревали в вакууме при 190°/5 мм. Образовавшийся вязкий продукт кристаллизуется при охлаждении. Кри-

сталлическую массу промыли щелочью, водой, высушили и перекристаллизовали из спирта. Выход 0,9 г (90%), т. пл. 105° ИК спектр,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C=O}$  1650. Найдено %: С 70,56; Н 5,67; N 5,41.  $C_{15}H_{13}NOS$ . Вычислено %: С 70,57; Н 5,73; N 5,48.

Таблица 1

$\beta$ -Теноил- $\alpha$ -замещенные пропионовые кислоты (I) и их эфиры (III)

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
Индолил-3	H	93	175	64,2	4,5	4,6	64,5	4,3	4,6
2-Метилиндолил-3	H	81	171	65,3	4,8	4,5	65,1	4,8	4,5
2-Метил-3-карбэтоксипирролил-5	H	64	154	57,4	5,2	4,4	57,3	5,1	4,2
Индолил-3	CH <sub>3</sub>	97	102—105	65,5	4,8	4,3	65,2	4,8	4,4
2-Метилиндолил-3	CH <sub>3</sub>	73	130—131	66,3	5,0	4,4	66,0	5,2	4,3
2-Метил-3-карбэтоксипирролил-5	CH <sub>3</sub>	70	137—139	58,3	5,5	4,1	58,4	5,4	4,0

Метилловые эфиры  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -замещенных пропионовых кислот (III). К 0,05 моля соответствующей кислоты I прибавили 10 мл 0,5% раствора хлористого водорода в метаноле и оставили при комнатной температуре на несколько суток. Растворитель испарили, а остаток перекристаллизовали из разбавленного метилового спирта (табл. 1). ИК спектр,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C=O}$  1730—1740, 1650.

6-Тиенил-4-R-2,3,4,5-тетрагидропиридазины-3 (IV). Смесь 0,005 моля соответствующей кислоты I и 4 мл 80% гидразингидрата нагревали на водяной бане 2—4 часа. Образовавшийся осадок промыли порячим спиртом, либо перекристаллизовали из спирта. ИК спектр,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C=O}$  1680 (табл. 2).

Таблица 2

6-Тиенил-4-R-2,3,4,5-тетрагидропиридазины-3 (IV)

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %	Вычислено, %
			N	N
Индолил-3	85	224	14,1	14,2
2-Метилиндолил-3	96	147	13,7	13,5
2-Метил-3-карбэтоксипирролил-5	63	177	14,8	14,8

d,l-2-(Теноил-2')аланин (V). Смесь 3,64 г (0,02 моля)  $\beta$ -теноилакриловой кислоты и 30 мл 15% водного раствора аммиака выдержали при комнатной температуре два дня. Упарили реакционную смесь на во-

дьяной бане. Образовавшуюся кристаллическую массу кипятили с этиловым спиртом, после охлаждения отфильтровали белый кристаллический осадок, промыли спиртом. Выход 3 г (75%), т. пл. 181—182°. ИК спектр,  $см^{-1}$ : 3220 (NH), 2600—2200 ( $-N^{\leftarrow}$ ), 1665 (сопряж. кетон), 1630, 1590, 1520, 1470—1420, 1405—1380 ( $COO^-$ ,  $NH_3^+$ , тиофеновое ядро). УФ спектр (вода),  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ): 265 (5,0792), 290 (4,9823). Спектр ПМР ( $D_2O$ , ТМС),  $\delta$ , м. д.: 3,66 д (2H,  $CH_2C=O$ ), 4,16 т (1H,  $CH_2CHCOOH$ ), 7,24 кв (1H, 4'H), 7,9 д (1H, 3'H) и 7,96 д (1H, 5'H). Масс-спектр: M 199.  $C_8H_9NO_3S$ . Найдено:  $m/e$  111 (теноил),  $m/e$  126 (M— $CHCOOH$ ) и  $m/e$  182 (M— $NH_3$ ). Найдено %: C 47,94; H 4,87;

||  
NH

N 6,81; S 16,00.  $C_8H_9NO_3S$ . Вычислено %: C 48,23; H 4,55; N 7,03; S 16,09. Гидрохлорид, т. пл. 225—226° (из спирта).

2-(Индоил-3)аланин (VI). Получили при 3-дневном выдерживании при комнатной температуре 2,15 г (0,01 моля)  $\beta$ -индоилакриловой кислоты с 20 мл 15% водного раствора аммиака. Образовавшийся раствор отфильтровали, затем упарили досуха на водяной бане, после чего многократно промыли горячим спиртом. Выход 1,77 г (71%), т. пл. 222—223°.

ИК спектр,  $см^{-1}$ : 3330—3100, 2650—2200 ( $-N^{\leftarrow}$ ), 1650 (сопряж. кетон), 1610, 1570, 1530 ( $COO^-$ , аром. кольцо  $NH_3^+$ ). УФ спектр (вода),  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ): 243 (5,0128), 262 (4,9138), 305 (5,0212). Спектр ПМР ( $NaOD-D_2O$ , ТМДС),  $\delta$ , м. д.: 3,65 д (2H,  $CH_2C=O$ ), 4,15 т (1H,  $CH_2CHCOOH$ ), 6,95—7,8 м (5H, аром. протоны и  $\alpha$ -протон индольного



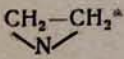

|  
NH<sub>2</sub>

ядра). Масс-спектр: M 232.  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ . Найдено:  $m/e$  132 (индоил),  $m/e$  159 (M— $CHCOOH$ ),  $m/e$  215 (M— $NH_3$ ). Найдено %: C 57,80; H 5,86; N 11,16.  $C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot H_2O$ . Вычислено %: C 57,60; H 5,64; N 11,20. Гидрохлорид, т. пл. 265—266° (из спирта).

$\beta$ -Теноил- $\alpha$ -аминопропионовые кислоты (VII). Смесь 0,005 моля теноилакриловой кислоты и 0,04 моля амина в 10 мл воды оставили при комнатной температуре на 3 суток. Избыток амина удалили на кипящей водяной бане. Вещество закристаллизовали, растирая густую массу в эфире (табл. 3). ИК спектр,  $см^{-1}$  2400—2800 ( $-N^{\leftarrow}$ ).

Имидазолевая соль  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(N-имидазол)пропионовой кислоты (VIII). Смесь 0,8 г (0,005 моля) теноилакриловой кислоты и 0,7 г (0,01 моля) имидазола в водной среде выдержали при комнатной температуре 3 дня. Реакционную смесь упарили на водяной бане. Твердый кристаллический осадок кипятили в сухом ацетоне, после охлаждения отфильтровали и промыли ацетоном, сушили. Выход 54%, т. пл. 175°. ИК спектр,  $см^{-1}$ : 1720, 1660 (C=O), 1530 (C=C гетероц. ядер). Найдено %: C 52,82; H 5,8; N 17,55.  $C_{14}H_{14}N_4O_3S$ . Вычислено %: C 52,82; H 5,4; N 17,60.

$\beta$ -Теноил- $\alpha$ -аминопропионовые кислоты (VII)

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %		
			C	H	N	C	H	N
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	86	100–103	50,7	5,6	6,3	50,5	5,6	6,5
	68	135–137	58,2	6,3	5,4	58,4	6,4	5,3
	67	117	53,4	5,6	5,4	53,5	5,6	5,2
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> * 	78	147	49,8	5,0	5,5	49,4	5,3	5,5
	76	139–140	49,0	4,2	10,0	49,2	4,5	10,4

\* Перекристаллизованы из ацетона. Моногидраты.

Азиридиниевая соль  $\beta$ -теноил- $\alpha$ -(*N*-азиридинил)пропионовой кислоты (IX). Получена аналогично. Выход 74%, т. пл. 180°. ИК спектр, см<sup>-1</sup>:  $\nu_{C=O}$  1710, 1660. Найдено %: C 53,56; H 5,9; N 10,34. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено %: C 53,72; H 6,0; N 10,4.

**β-ԹԵՆՈՒԼԱԿՐԻԼԱԹԹՎԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՄԻ ՔԱՆԻ ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ՀԵՏ**

Գ. Վ. ԳՐԻԳՐԻԱՆ և Ս. Գ. ԱԳԲԱԼԻԱՆ

Ինդոլի, պիրոլի ածանցյալների, ամոնիակի և տարբեր ամինների հետ  $\beta$ -թենոլակրիլաթթվի փոխազդեցության ժամանակ հաստատված է նուկլեոֆիլ հարձակման  $\alpha$ -օրիենտացիան:

**THE INTERACTION OF  $\beta$ -THENOYLACRYLIC ACIDS WITH  
SOME NUCLEOPHILIC REAGENTS**

G. V. GRIGORIAN and S. G. AGBALIAN

The direction of the nucleophilic attack during the interaction of  $\beta$ -thenoylacrylic acids with indole, pyrrole derivatives, ammonia and other amines has been established.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. С. Г. Агбалиян, Г. В. Григорян, А. А. Джанинյан, ХГС, 1974, 1079.
2. С. Г. Агбалиян, Г. А. Галоян, Г. В. Григорян, Арм. хим. ж., 27, 673 (1974).
3. Н. П. Чуркина, Н. П. Гамбарян, Д. А. Бочвар, С. Г. Агбалиян, Арм. хим. ж., 30, 370 (1977).
4. М. Коята, S. Sakatuna, Tetrah. Lett., 1973, 37.