

ХІМІЯ

УДК 547.781 + 547.869 + 547.79

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-1>

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Елла КАДИКАЛО

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-5613-1662

Роман ШАНДРУК

аспірант кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

Олександр ПРИЙМАЧУК

аспірант кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

Богдан ЛУКАШЕВИЧ

аспірант кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

Ірина МАЗУРЕНКО

вчитель хімії Волинського наукового ліцею Волинської обласної ради, вул. Селищна, 2-В, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43006

Михайло ВОВК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Сливка, Н., Салієва, Л., Кадикало, Е., Шандрук, Р., Приймачук, О., Лукашевич, Б., Мазуренко, І., Вовк, М. (2023). Скринінг потенційних інгібіторів росту *Cisutis sativus* серед похідних (імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 3–11, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-1>

**СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ РОСТУ
CUCUMIS SATIVUS СЕРЕД ПОХІДНИХ
(ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]-ТІАЗИН-6-ІЛ)-1,2,3-ТРИАЗОЛО-5-КАРБОКСИЛАТІВ**

Робота присвячена дослідженню отриманих взаємодією 6-азидо-2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину та 3-азидо-3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину з ацетиленкарбоксилатами відповідних алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів та продукту їх гідролізу – 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти на ріст регулюючи активність, оцінюючи вплив різних концентрацій даних речовин та їх будови на особливості раннього росту і розвитку рослинного організму *Cucumis sativus* на стадіях проростання насіння та формування проростків.

За результатами проведеного експерименту встановлено, що перебіг фізіологічних процесів у рослинному організмі носить різноплановий характер. Однаковий результат характерний лише при замочування насіння *Cucumis sativus* в 0,01–0,001 % розчинах, де усі сполуки показали сильну інгібуючу дію, яка спричинила повну ембріональну загибель насіння. В цілому найвищою пригнічуючою дією володіє 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота **4a**, інгібуюча дія якої характеризується зниженням показника маси і довжини проростка відповідно на 52,5 та 70,4% в порівнянні з контролем.

Аналізуючи будову досліджуваних сполук, встановлено, що замісники *Me*, *Et*, *t*-*Vi* в карбоксильній групі сприяють послабленню інгібуючої дії (імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів, а присутність двох фенільних груп у імідазольному фрагменті спричиняє посилення пригнічуючого ефекту на ріст і розвиток проростків *Cucumis sativus*.

Ключові слова: алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилати, 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота, ріст регулююча дія, пригнічуючий ефект, інгібуюча активність.

Nataliia SLYVKA

Ph.D., docent, Head of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Senior Lecturer of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Ella KADYKALO

Ph.D., Senior Lecturer of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-5613-1662

Roman SHANDRUK

graduate student of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Oleksandr PRYIMACHUK

graduate student of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Bohdan LUKASHEVYCH

graduate student of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Iryna MAZURENKO

chemistry teacher of the Volyn Scientific Lyceum of the Volyn Regional Council, 2v Selyshchna str., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43006

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Head of the Department of Mechanisms of Organic Reactions, Director of Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, 5 Akademia Kukharia str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Slyvka, N., Saliyeva, L., Kadykalo E., Shandruk, R., Pryimachuk, O., Lukashevich, B., Mazurenko, I., Vovk, M. (2023). Skryyninh potentsiinykh inhibitoriv rostu Cucumis sativus sered pokhidnykh (imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazyn-6-il)-1,2,3-tryazolo-5-karboksylativ [Screening of potential Cucumis sativus growth inhibitors among (imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1,2,3-triazolo-5-carboxylate derivatives]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 3–11, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-1>

**SCREENING OF POTENTIAL CUCUMIS SATIVUS
GROWTH INHIBITORS AMONG (IMIDAZO[2,1-*b*][1,3]-THIAZIN-6-YL)-
1,2,3-TRIAZOLE-5-CARBOXYLATE DERIVATIVES**

The work is devoted to the study of 6-azido-2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine and 3-azido-3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine with acetylene carboxylates of the corresponding alkyl 1-[(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylates and their hydrolysis product – 1-(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid on the growth-regulating activity, evaluating the influence of different concentrations of these substances and their structure on the features of the early growth and development of the plant organism *Cucumis sativus* at the stages of seed germination and seedling formation.

According to the results of the conducted experiment, it was established that the course of physiological processes in the plant organism has a multifaceted nature. The same result is characteristic only when *Cucumis sativus* seeds are soaked in 0.01–0.001% solutions, where all compounds showed a strong inhibitory effect, which caused complete embryonic death of the seeds. In general, 1-(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid **4a** has the highest inhibitory effect, the inhibitory effect of which is characterized by a decrease in seedling mass and length by 52.5 and 70.4%, respectively, compared to the control.

Analyzing the structure of the studied compounds, it was established that Me, Et, *t*-Bu substituents in the carboxyl group help to weaken the inhibitory effect of (imidazo[2,1-*b*][1,3]-thiazin-6-yl)-1,2,3-triazolo-5-carboxylates, and the presence of two phenyl groups in the imidazole fragment increases the inhibitory effect on the growth and development of *Cucumis sativus* seedlings.

Key words: alkyl 1-[(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl]-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylates, 1-(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid, growth regulating effect, suppressive effect, inhibitory activity.

Тенденції останнього часу пов'язані із реалізацією підходів до створення нових гетероциклічних структур, на основі яких отримано значну кількість біоперспективних сполук та розроблено комерційно доступні лікарські препарати та засоби захисту рослин. Імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини займають чільне місце серед наявного масиву гетероциклічних сполук завдяки своїй синтетичній значимості та широкому спектру біологічної дії. Системи, які містять у своїй будові такий фрагмент, проявляють антиоксидантну, протівірусну, протитуберкульозну, холестеринемічну активності, цитоток-

сичну активність відносно неракових (F2408) та ракових (5RP7) клітин [1-5]. Імідазотіазино-вий цикл є важливою фармакоформною групою антагоністів канабіноїдних рецепторів GPR18 та GPR55 [6] та сполук, що зв'язують бензодіазепінові рецептори [7].

Не менш цікавими з позицій пошуку біологічно активних молекул є похідні 1,2,3-триазолу для яких характерна антибактеріальна, протигрибкова, гіпоглікемічна, антигіпертензивна, знеболювальна, протизапальна, протипухлинна, протівірусна активності [8-12]. Відомим є той факт, що похідні з 1,2,3-триа-

зольним циклом входять до найбільшої групи фунгіцидів. Дані препарати можуть застосовуватися для обробки рослин на ранніх фазах розвитку захворювання плодівих і овочевих культур або для профілактичних обробок [13]. Узагальнення літературних джерел вказує на перспективність використання в ролі об'єктів дослідження саме 1,2,3-триазольних структур, які інкорпоровані в імідазотіазинові цикли. Такого роду хімічне поєднання може позитивно впливати на наявність різноманітної біологічної дії нових гібридних сполук. Саме тому вдалось обґрунтованим провести оцінку ристрегулюючої активності низки вперше синтезованих молекул, які б містили у своїй структурі фармакофорні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий та 1,2,3-триазольний цикли.

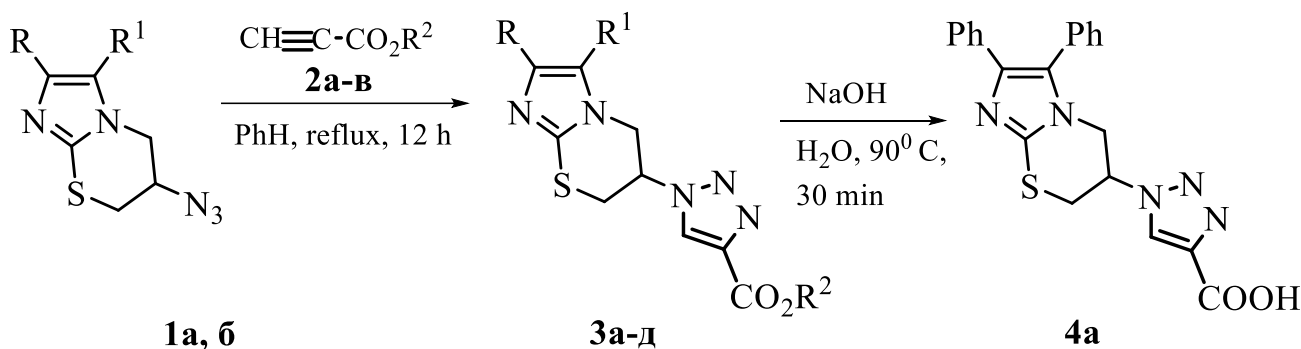
Для реалізації поставленого завдання, як модельні об'єкти дослідження, були обрані алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилати **3а-д** та 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота **4а**. Синтез карбоксилатів **3а-д** здійснювали взаємодією азидо(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1а, б** із ацетилен-карбоксилатами **2а-в** в умовах реакції Хьюзена, а карбонову кислоту **4а** було одержано лужним гідролізом відповідних 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів **3а-в** (схема 1) [13, 14].

Скринінг інгібуючої активності одержаних алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл-

1*H*)-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів **3а-д** та 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти **4а** проводили, оцінюючи вплив різних концентрацій даних речовин та їх будови на особливості раннього росту і розвитку рослинного організму *Cucumis sativus* на стадіях проростання насіння та формування проростків.

В результаті проведених досліджень виявлено, що досліджувані сполуки **3а-д** та **4а** проявляють різноплановий вплив на особливості розвитку проростків *Cucumis sativus*. Однаковий результат показало лише замочування насіння в 0,01–0,001 % розчинах, де для усіх сполук була відзначена сильна інгібуюча дія, яка спричинила повну ембріональну загибель насіння. Щодо контрольного варіанту, то показник схожості коливався в межах 98,3–100 %, тобто не було виявлено суттєвої статистичної різниці між варіантами досліджень (таблиця 1).

Аналіз результатів досліджень у розрізі відповідних сполук свідчить, що за замочування насіння у розчинах (2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбокси кислоти **4а** спостерігається, як зазначалось, повна загибель рослинних організмів. Обробка проростків (імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл)-1,2,3-триазол-5-карбоновою кислотою **4а** викликала негативний вплив на ріст і розвиток рослинного організму зі значною інтенсивністю, причому зафіксовано, що зниження концентрації сприяло зменшенню прояву інгібуючого ефекту. При цьому значення



3а R = R¹ = Ph, R² = Me; **б** R = R¹ = Ph, R² = Et; **в** R = R¹ = Ph, R² = *t*-Bu;

г RR¹ = (CH=CH)₂, R² = Et; **д** RR¹ = (CH=CH)₂, R² = *t*-Bu;

Схема 1. Синтез алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів **3а-д** та відповідної 1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти **4а**

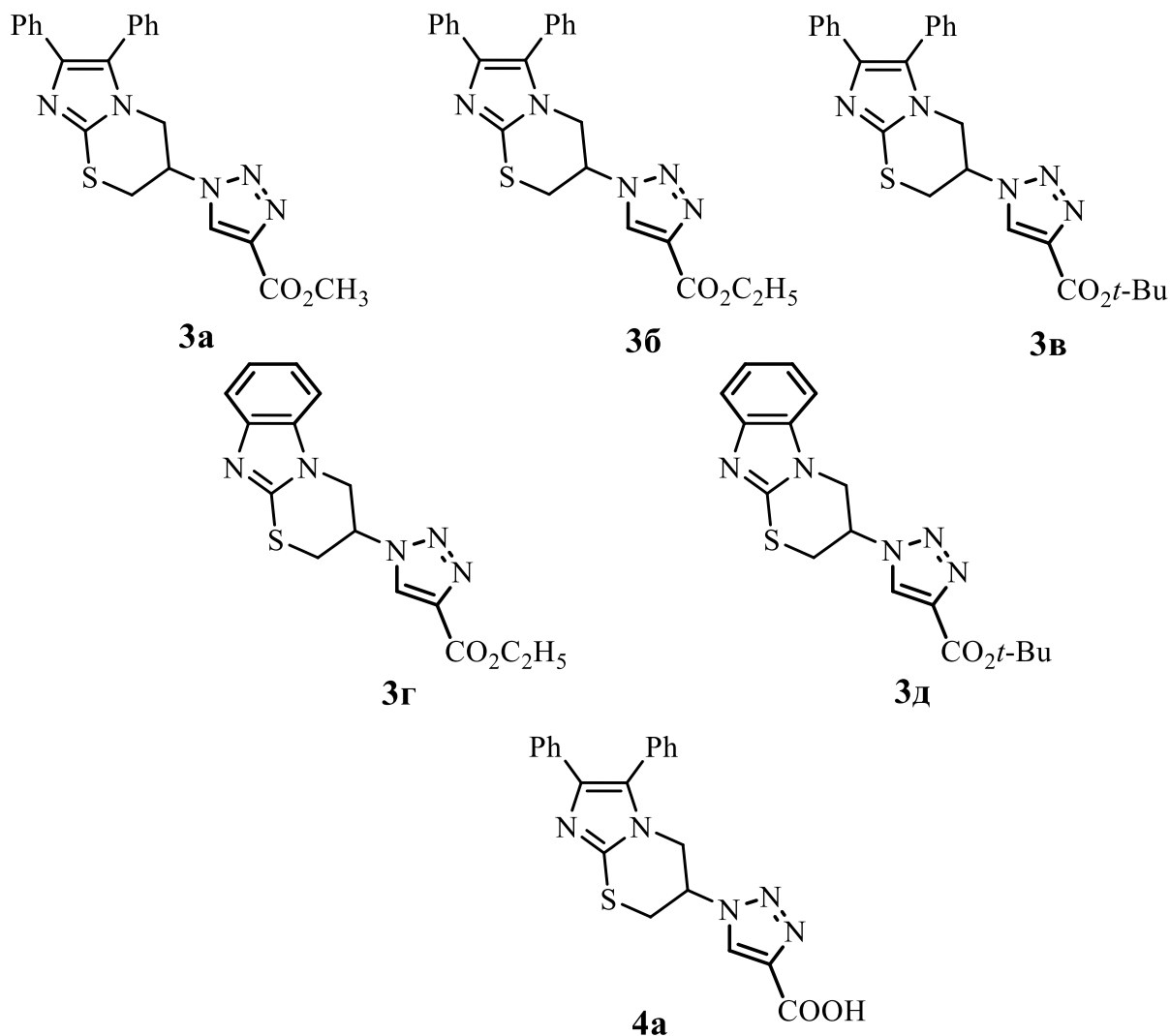


Рис 1. Сполуки, які досліджувалися на рістінгібуючу активність

показника життєздатності коливалось у межах 92,67–97,3 %. Відповідно за використання 0,1 %–0,0001 % концентрацій робочих розчинів показник маси проростка коливався від 0,021 г до 0,033 г та довжини – від 2,71 см до 3,81 см, що відповідно було нижче контролю на 0,019–0,007 г та 1,14–0,04 см. За умов обробки дистильованою водою (контроль) маса проростків становила 0,040 г, довжина – 3,85 см.

Близьким за дією характеризувався вплив на ріст і розвиток проростків *Cucumis sativus* сполук трет-бутил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату **3в** та метил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату **3а**. Замочування насіння у їх 0,01–0,001 % розчинах викликало загибель рослинного організму. Проте під час оцінки впливу

цих сполук на біометричні параметри зафіксовано певну закономірність їх дії. Так, під час оброблення 0,1–0,001 % розчинами сполуки **3в** показники маси проростка коливались у межах 0,048–0,052 г, довжини – 5,34–7,03 см. А під час оброблення сполуки **3а** 0,1–0,001 % розчинами показники маси проростка знаходились у межах 0,049–0,056 г, довжини – 4,86–6,57 см, тобто характеризувались майже однаковою силою росту і розвитку. У обох варіантах за використання сполук в концентрації 0,0001% спостерігалось пониження інтенсивності вияву інгібуючого ефекту, що забезпечило формування паростків масою 0,052 г та довжиною 7,03 см у **3в** й паростків масою 0,056 г та довжиною 6,57 см у **3а**. У контексті взаємозв'язку «структура – інгібуюча активність» слід зауважити, що особливістю досліджених сполук **3а**, **3в** є наявність метильного і трет-бутильного замісни-

Вплив (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів на основні параметри *Cucumis sativus* на ранніх етапах органогенезу

Сполука	Показник	Варіант досліджу										НІР ₀₅
		Оброблення насіння					Оброблення проростка					
		дист. вода	0,1 %	0,01 %	0,001 %	0,0001 %	дист. вода	0,1 %	0,01 %	0,001 %	0,0001 %	
3а	Схожість/Життєздатність, %	100	–	–	–	–	100	96,7	97,3	98,3	100	3,12
	Маса одного проростка, г	0,058	–	–	–	–	0,058	0,049	0,051	0,053	0,056	0,02
	Довжина одного проростка, см	7,52	–	–	–	–	7,52	4,86	5,62	6,15	6,57	0,22
3б	Схожість/Життєздатність, %	100	–	–	–	–	100	96,7	96,7	97,3	97,3	3,35
	Маса одного проростка, г	0,078	–	–	–	–	0,078	0,067	0,078	0,081	0,082	0,01
	Довжина одного проростка, см	5,84	–	–	–	–	5,84	4,52	4,20	4,86	5,64	0,15
3в	Схожість/Життєздатність, %	98,3	–	–	–	–	98,3	97,3	97,3	97,3	100	3,04
	Маса одного проростка, г	0,054	–	–	–	–	0,054	0,048	0,049	0,051	0,052	0,02
	Довжина одного проростка, см	7,25	–	–	–	–	7,25	5,34	6,25	6,84	7,03	0,22
3г	Схожість/Життєздатність, %	100	–	–	–	–	100	97,3	98,0	98,3	99,3	3,43
	Маса одного проростка, г	0,086	–	–	–	–	0,086	0,076	0,081	0,079	0,084	0,01
	Довжина одного проростка, см	5,95	–	–	–	–	5,95	4,36	5,25	5,54	5,94	0,15
3д	Схожість/Життєздатність, %	100	–	–	–	–	100	92,0	92,67	94,0	96,0	3,57
	Маса одного проростка, г	0,094	–	–	–	–	0,094	0,084	0,086	0,087	0,093	0,01
	Довжина одного проростка, см	6,64	–	–	–	–	6,64	5,36	5,25	6,12	6,62	0,12
4а	Схожість/Життєздатність, %	98,3	–	–	–	–	98,3	95,33	92,67	96,7	97,3	2,86
	Маса одного проростка, г	0,040	–	–	–	–	0,040	0,021	0,032	0,032	0,033	0,03
	Довжина одного проростка, см	3,85	–	–	–	–	3,85	2,71	3,53	3,78	3,81	0,28

ків у карбоксильному фрагменті триазольного скаффолду та двох фенільних замісників імідазотіазинового циклу.

Результати досліджень впливу сполуки етил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату **3б** на ріст і розвиток проростків свідчить про стабільний інгібуючий ефект при її використанні у концентраціях 0,1-0,001 %. Так, за обробки 0,1–0,001 % розчинами сполуки **3б** показники маси проростка коливались від 0,067 до 0,082 г, довжини – від 4,52 до 5,64 см. У варіанті за використання сполуки у концентрації 0,0001 %, практично не було зафіксовано інтенсивного прояву пригнічуючої дії сполуки. Відповідно показники маси та довжини проростків характеризувались наближено ідентичними показниками. За умов обробки дистильованою водою (контроль) маса проростків становила 0,078 г, довжина – 5,84 см. Подібним проявом ріст інгібуючої дії характеризується етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат **3г**. За обробки проростків *Cucumis sativus* 0,1–0,001 % концентраціями розчинів цієї сполуки показники маси проростка змінювався від 0,076 до 0,084 г, а довжини – від 4,36 до 5,94 см. У контексті

взаємозв'язку «структура – інгібуюча активність» слід зауважити, що особливістю досліджених сполук **3б**, **3г** є наявність етильного замісника у карбоксильному фрагменті триазолу, двох фенільних замісників або ж бензену в імідазольному циклі.

Аналіз даних щодо впливу сполуки трет-бутил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату **3д** на ріст і розвиток проростків свідчить про найменший пригнічуючий ефект під час її використання у концентраціях 0,1–0,001 %. Так, під час оброблення 0,1–0,001 % розчинами сполуки показники маси проростка коливались у межах 0,084–0,093 г, довжини – 5,36–6,62 см. Найнижчий негативний вплив спостерігався в концентрації 0,0001 %, де проростки характеризувались близькими до контролю масою та довжиною. За умов обробки дистильованою водою (контроль) маса проростків становила 0,094 г, довжина – 6,64 см.

В цілому аналіз ефективності прояву ріст інгібуючої активності сполук **3а-д** та **4а** свідчить, що найвищою пригнічуючою дією характеризується 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота **4а**. Найсильніший прояв її інгібуючої дії характеризується

зниженням показника маси проростка на 0,019 г (52,5 %) та довжини на 1,14 см (70,4 %) в порівнянні з контролем. Присутність замісників (Me, Et, t-Bu) в карбоксильній групі зменшує інгібуючу дію (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів, а присутність у імідазольному фрагменті двох фенільних груп у положеннях 2, 3, в свою чергу, сприяє посиленню пригнічуючого ефекту на ріст і розвиток проростків *Cucumis sativus*.

Отже, в результаті проведених досліджень, встановлено, що ефективність прояву ріст інгібуючого впливу алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів **3а-д** та 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти **4а** на ранніх етапах органогенезу рослинного організму *Cucumis sativus* залежить від будови сполуки, дози та способу її застосування (замочування, обробка). Залежно від інтенсивності та характеру впливу на протікання фізіологічних процесів у рослині, досліджувані сполуки можна розмістити у наступний ряд за збільшенням пригнічуючого ефекту: **3д** < **3г** < **3б** < **3а** < **3в** < **4а**. Оскільки синтезовані (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилати характеризуються сильним і відносно стабільним пригнічуючим впливом у концентраціях від 0,1 до 0,001 %, то вони є перспективними для подальшого їх вивчення як складників «досходових» гербіцидів у боротьбі із дводольними рослинами.

Експериментальна частина. Для експерименту була використана культура – *Cucumis sativus*, яка належить до дводольних рослин. Дослід проводили у триразовій повторності. Вивчення особливостей впливу синтезованих (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів на початкових стадіях розвитку рослинних організмів проводили за такими схемами:

Схема 1. Контроль (насіння витримували у дистильованій воді); насіння витримували у 0,1 %, 0,01 %, 0,001 % та 0,0001 % розчинах досліджуваної сполуки. Тривалість витримування – 24 год. Схожість насіння визначали відповідно до Державного стандарту України 4138-2002 «Насіння сільськогосподарських культур. Методи визначення якості» [15]. Розрахунок показника проводився у відносних

одиницях – відсотках від загальної кількості насіння, яка була використана для проростання, як середнє між трьома пробами (варіантами). Схожість насіння визначали наступним чином. Спочатку із чистого насіння відбирали три проби у кількості по 50 насінин відповідно на кожен варіант досліду. У подальшому насіння витримували протягом 24 год у дистильованій воді (контроль) та відповідних концентраціях досліджуваних розчинів синтезованих сполук (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів. Приготування розчинів сполук проводили шляхом їх додавання у наступних дозах: 1000 мг/л (0,1 %), 100 мг/л (0,01 %), 10 мг/л (0,001 %), 1 мг/л (0,0001 %). Через 24 години витримування насіння у дистильованій воді та досліджуваних розчинах насіння поміщали на фільтрувальному папері у чашки Петрі. Чашки Петрі поміщали у термостат (Термостат ТС-80М-2), у якому підтримували температуру близько 25°C протягом 7 днів. На сьомий день експерименту відповідно до ДСТУ 4138-2002 проводили визначення схожості. Даний показник виражали відсотковим відношенням кількості насіння, що проросло, до загальної кількості висіяного.

Схема 2. Контроль (обробка проростків дистильованою водою); обробка проростків у 0,1 %, 0,01 %, 0,001 % та 0,0001 % розчинах синтезованих сполук (імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазин-6-іл)-1,2,3-триазоло-5-карбоксилатів. Перед початком експерименту проростки вирощували на дистильованій воді за дотриманням умов ДСТУ 4138-2002 (наведені вище, схема № 1). На 7-й день розвитку проростків розпочинали закладку досліду. Для цього спочатку відбирали три проби по 50 шт. непошкоджених та практично однакових по біометричним параметрам (відхилення у рості не більше 10 %) проростків на кожен варіант досліду. Потім проростки обробляли дистильованою водою (контроль) та розчинами досліджуваних сполук відповідних концентрацій. Приготування розчинів сполук проводили шляхом їх додавання у наступних дозах: 1000 мг/л (0,1 %), 100 мг/л (0,01 %), 10 мг/л (0,001 %), 1 мг/л (0,0001 %). Показник життєздатності проростків виражали відсотковим відношенням кількості проростків, що активно ростуть та розвиваються до загальної кількості, яку було використано під час

закладки досліду (50 шт.). Для встановлення впливу досліджуваних сполук на біометричні параметри сформованих проростків на 7-й (схема № 1) та 14-й день (схема № 2) проводили визначення середньої маси ваговим методом та довжини – вимірюванням. Ці показники визначали шляхом аналізу по 30 проростків з кожного варіанта досліду.

Досліджувані схеми дозволяють вивчити особливості впливу різних концентрацій досліджуваних сполук на фізіологічні процеси рослинного організму на стадії проростання насінини та формування проростка. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методом дисперсійного аналізу за прописом, з використанням комп'ютерної програми Alfa.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ramos Rodríguez A.O., Magaña Vergara N.E., Mojica Sánchez J.P., Sumaya Martínez M.T., Gómez Sandoval Z., Cruz A., Ramos Organillo A. Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1199. P. 127036.
2. Nikolova I., Slavchev I., Ravutsov M., Dangalov M., Nikolova Y., Zagranjarska I., Stoyanova A., Nikolova N., Mukova L., Grozdanov P., Nikolova R., Shivachev B., Kuz'min V. E., Ognichenko L. N., Galabov A. S., Dobrikov G. M. Anti-enteroviral activity of new MDL-860 analogues: Synthesis, in vitro/in vivo studies and QSAR analysis. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 85. P. 487-497.
3. Gong J.-X., He Y., Cui Z.-L., Guo Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2016. Vol. 191. № 7. P. 1036-1041.
4. Thompson A.M., O'Connor P.D., Marshall A.J., Francisco A.F., Kelly J.M., Riley J., Read K.D., Perez C.J., Cornwall S., Thompson R.C.A., Keenan M., White K.L., Charman S.A., Zulfiqar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 207. P. 112849.
5. Meriç A., İncesu Z., Hatipoğlu İ. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells. *Medicinal Chemistry Research*. 2008. Vol. 17. P. 30-41.
6. Schoeder C.T., Kaleta M., Mahardhika A.B., Olejarz-Maciej A., Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., et al. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 155. P. 381–397.
7. Kieć-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Müller C.E., Schumacher B., Pękala E., Szymańska E. Imidazothiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 36. № 5. P. 407–419.
8. Zhang B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrid. *Eur. J. Med. Chem*. 2019. Vol. 168. P. 357-372.
9. Lal K., Yadav P. Recent Advancements in 1,4-Disubstituted 1H-1,2,3-Triazoles as Potential Anticancer Agents. *Anticancer Agents Med. Chem*. 2018. Vol. 18. № 1. P. 21-37.
10. Feng L.S., Xu Z., Chang L., Li C., Yan X.F., Gao C., Ding C., Zhao F., Shi F., Wu X. Hybrid molecules with potential *in vitro* antiplasmodial and *in vivo* antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Med. Res. Rev*. 2020. Vol. 40. № 3. P. 931-971.
11. Keri R.S., Patil S.A., Budagumpi S., Nagaraja B.M. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015. Vol. 86. № 4. P. 410-423.
12. Андреева Є.І., Зінченко В.А. Системні фунгіциди – інгібітори біосинтезу ергостерину. *Агро XXI*. 2002. № 4. С. 14-15.
13. Slyvka N., Saliyeva L., Holota S., Litvinchuk M., Shishkina M., Vovk M. Features of (Benzo)Imidazo[2,1-b][1,3]thiazine Mezylates Reaction with Nucleophilic Reagents. *Chemistry and Chemical Technology*. 2023. Vol. 17. № 3. P. 542–548.
14. Slyvka N.Yu., Saliyeva L.M., Litvinchuk M.B., Grozav A.M., Yakovychuk N.D., Vovk M.V. Regioselective synthesis of new (imidazo[2,1-b][1,3]-thiazin-6-yl)-1,2,3-triazole-5-carboxylates as potential antimicrobial agents. *Vopr Khim Khim Tekhnol*. 2023. № 5. P. 114–122.
15. ДСТУ 4138-2002 Насіння сільськогосподарських культур. Методи визначення якості. Державний стандарт України. Вид. офіц. [чинний від 2004-01-01]. Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2003. 173 с.

REFERENCES:

1. Ramos Rodríguez A.O., Magaña Vergara N.E., Mojica Sánchez J.P., Sumaya Martínez M.T., Gómez Sandoval Z., Cruz A., Ramos Organillo A. Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 2020. 1199. 127036.
2. Nikolova I., Slavchev I., Ravutsov M., Dangelov M., Nikolova Y., Zagranjarska I., Stoyanova A., Nikolova N., Mukova L., Grozdanov P., Nikolova R., Shivachev B., Kuz'min V. E., Ognichenko L. N., Galabov A. S., Dobrikov G. M. Anti-enteroviral activity of new MDL-860 analogues: Synthesis, in vitro/in vivo studies and QSAR analysis. *Bioorganic Chemistry*. 2019. 85. 487-497.
3. Gong J.-X., He Y., Cui Z.-L., Guo Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2016. 191(7). 1036-1041.
4. Thompson A.M., O'Connor P.D., Marshall A.J., Francisco A.F., Kelly J.M., Riley J., Read K.D., Perez C.J., Cornwall S., Thompson R.C.A., Keenan M., White K.L., Charman S.A., Zulfiqar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. 207. 112849.
5. Meriç A., İncesu Z., Hatipoğlu İ. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells. *Medicinal Chemistry Research*. 2008. 17. 30-41.
6. Schoeder C.T., Kaleta M., Mahardhika A.B., Olejarz-Maciej A., Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., et al. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. 155. 381–397.
7. Kieć-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Müller C.E., Schumacher B., Pękala E., Szymańska E. Imidazothiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. 36(5). 407–419.
8. Zhang B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrid. *Eur. J. Med. Chem*. 2019. 168. 357-372.
9. Lal K., Yadav P. Recent Advancements in 1,4-Disubstituted 1H-1,2,3-Triazoles as Potential Anticancer Agents. *Anticancer Agents Med. Chem*. 2018. 18(1). 21-37.
10. Feng L.S., Xu Z., Chang L., Li C., Yan X.F., Gao C., Ding C., Zhao F., Shi F., Wu X. Hybrid molecules with potential *in vitro* antiplasmodial and *in vivo* antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Med. Res. Rev*. 2020. 40(3). 931-971.
11. Keri R.S., Patil S.A., Budagumpi S., Nagaraja B.M. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015. 86(4). 410-423.
12. Andreyeva E.I., Zinchenko V.A. (2002). Systemni funhitydy – inhibitory biosyntezy erhosterynu. [Systemic fungicides are inhibitors of ergosterol biosynthesis]. *Ahro XXI. – Agro XXI*. 4. 14-15. [in Ukrainian].
13. Slyvka N., Saliyeva L., Holota S., Litvinchuk M., Shishkina M., Vovk M. Features of (Benzo)Imidazo[2,1-b][1,3]thiazine Mezylates Reaction with Nucleophilic Reagents. *Chemistry and Chemical Technology*. 2023. 17(3) 542–548.
14. Slyvka N.Yu., Saliyeva L.M., Litvinchuk M.B., Grozav A.M., Yakovychuk N.D., Vovk M.V. Regioselective synthesis of new (imidazo[2,1-b][1,3]-thiazin-6-yl)-1,2,3-triazole-5-carboxylates as potential antimicrobial agents. *Vopr Khim Khim Tekhnol*. 2023. 5. 114–122.
15. DSTU 4138-2002 Nasynnya sil's'kogospodars'kih kul'tur. Metodi viznachennya yakosti. Derzhavnij standart Ukraïni. Vid. ofic. [chinnij vid 2004-01-01]. Kiïv: DP «UkrNDNC», 2003. 173s. [in Ukrainian].