

УДК 547.781 + 547.869 + 547.562 + 581.142

**Наталія СЛИВКА**

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025  
**ORCID:** 0000-0002-3811-7138

**Леся САЛІЄВА**

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025  
**ORCID:** 0000-0002-1047-8652

**Елла КАДИКАЛО**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025  
**ORCID:** 0000-0002-5613-1662

**Тетяна БОРТНІК**

кандидат сільськогосподарських наук, старший науковий співробітник, Поліська дослідна станція Національного наукового центру «Інститут ґрунтознавства та агрохімії імені О.Н. Соколовського», вул. Шевченка, 35, м. Луцьк, Україна, 43000

**Михайло ВОВК**

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України, завідувач відділу механізмів органічних реакцій, директор, Інститут органічної хімії Національної академії наук України, вул. Мурманська, 5, м. Київ, Україна, 02660  
**ORCID:** 0000-0003-1753-3535

**Бібліографічний опис статті:** Сливка, Н., Салієва, Л., Кадикало, Е., Бортнік, Т., Вовк, М. (2021). Рістінгібувальна активність (2-піридинілокси) заміщених (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 52–61, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2021-4-8>

## РІСТІНГІБУЮЧА АКТИВНІСТЬ (2-ПІРИДИНІЛОКСИ) ЗАМІЩЕНИХ (БЕНЗО)ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗИНІВ

Робота присвячена дослідженню рістрегулюючої дії нових сполук імідазотіазинового типу: 6-[(піридин-2-іл)окси]-6,7-дигідро-5Н-(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів та 6-[(3,4-дигідро-2Н-(бензо)імідазо-[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]нікотино(ізонікотино)нітрилів. Синтезовані сполуки із задалегідь заданою будовою досліджено на виявлення особливостей фізіологічного розвитку проростків дводольної рослини *Cucumis sativus*. За результатами проведеного експерименту встановлено, що перебіг фізіологічних процесів у рослинному організмі має різноплановий характер. Неоднозначність інгібуючого впливу залежить від структури сполуки, концентрації розчинів та способу їх застосування. Показано, що наслідком замочування насіння в концентрації 0,1% робочих розчинів досліджуваних сполук є сильновиражена інгібуюча дія, яка спричиняє повну ембріональну загибель насіння. Під час використання розчинів тестованих сполук у концентраціях 0,01–0,0001% має місце як наростальний, так і спадний пригнічуючий ефект. Таким чином, характеризуючи інтенсивність та характер вияву інгібуючого впливу досліджуваних сполук і їх будови на значущість цього ефекту, варто зазначити, що епізодичний пригнічувальний ефект з вираженими інтервалами виявляють сполуки **3a**, **3f**, **3i**, які містять трифлуорометилзаміщений піридинільний фрагмент. Помірно епізодичний пригнічувальний ефект, у якому інтенсивність вияву не має критичних значень (загибель рослинного організму), але характеризується певним інтервалом посилення інгібуючого впливу, виявляють сполуки **3b**, **3c**, **3g**, **3h**, **3j** із ціановмісним піридинільним ядром. І рівномірно виражений пригнічуючий ефект, де інгібуючий вплив рівномірно розподілений на всьому спектрі концентрацій, виявляють сполуки **3d**, **3e**, які містять дихлоро- та хлоротрифлуорометилзаміщений піридинільний фрагменти.

**Ключові слова:** 6-[(піридин-2-іл)окси]-6,7-дигідро-5Н-(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини, 6-[(3,4-дигідро-2Н-(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]нікотино(ізонікотино)нітрили, інгібувальна активність, пригнічуючий ефект.

**Nataliia SLYVKA**

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0002-3811-7138

**Lesya SALIYEVA**

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0002-1047-8652

**Ella KADYKALO**

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

**ORCID:** 0000-0002-5613-1662

**Tatiana BORTNIK**

Ph.D., Senior Research Fellow, Polissya Research Station National Scientific Center "Institute for Soil Science and Agrochemistry Research named after O. N. Sokolovsky", 35 Shevchenko str., Lutsk, Ukraine, 43000

**Mykhailo VOVK**

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Mechanisms of Organic Reactions, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Murmanska str., Kyiv, Ukraine, 02660

**ORCID:** 0000-0003-1753-3535

**To cite this article:** Slyvka, N., Saliyeva, L., Kadykalo, E., Bortnik, T., Vovk, M. (2021). Inhibitive activity of pyridinyloxysubstituted (benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 53–61, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2021-4-8>

## GROWTH INHIBITING ACTIVITY OF (2-PYRIDINYLOXY)-SUBSTITUTED (BENZO) IMIDAZO [2,1-*b*][1,3] THIAZINES

The work is devoted to the study of the growth regulating action of new compounds of imidazothiazine type, 6-[(pyridine-2-yl)oxy]-6,7-dihydro-5H-(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines and 6-[(3,4-dihydro-2H-(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine-3-yl)oxy]nicotino(isonicotino)nitriles. The synthesized compounds with a predetermined structure were investigated to identify the features of the physiological development of *Cucumis sativus* dicotyledon seedlings. According to the results of the experiment, it was established that the course of physiological processes in the plant organism is diverse. The ambiguity of inhibitory influence depends on the structure of the compound, the concentration of solutions and the method of application. It is shown that the result of soaking seeds in 0.1% concentration of working solutions of the investigated compounds is a highly pronounced inhibitory action that causes complete embryonic death of seeds. Whereas the use of solutions of test compounds at concentrations of 0.01 - 0.0001% shows both increasing and decreasing depressing effect. Thus, characterizing the intensity and nature of the inhibitory effects of the compounds and structures for the significance of this effect, the compounds **3a**, **3f**, **3i** containing a trifluoromethyl substituted pyridine fragment exhibit episodic suppressing effect with sharply pronounced intervals. Compounds **3b**, **3c**, **3g**, **3h**, **3j** with a cyano-containing pyridinyl nucleus exhibit moderately episodic suppressing effect which intensity does not reach critical values (the death of the plant organism) but is characterized by a certain interval of enhancing inhibitory effects. Finally, compounds **3d**, **3e** containing dichloro- and chlorotrifluoromethyl substituted pyridinyl fragments exhibit evenly expressed depressing effect wherein the inhibitory effect is uniformly distributed throughout the concentration spectrum.

**Key words:** 6-[(pyridin-2-yl)oxy]-6,7-dihydro-5H-(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines, 6-[(3,4-dihydro-2H-(benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-3-yl)oxy] nicotino(isonicotino)nitriles, inhibiting activity, depressing effect.

Упродовж останніх років конденсовані гетероциклічні сполуки стали ключовими об'єктами системних досліджень в органічній, фармацевтичній, медичній хімії та агрохімії. Це

зумовлено притаманним їм потужним спектром біологічних та фармакологічних властивостей. На основі конденсованих гетероциклічних систем розроблено значну кількість лікарських

препаратів та біоактивних речовин. Чільне місце серед такого типу сполук посідають похідні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, біциклічний скелет яких входить до складу потужних антагоністів GPR18, які повністю інгібують набір  $\beta$ -артестину та інгібіторів мікобактерій із групи *Mycobacterium tuberculosis complex* [1–3]. Раніше [4] ми розробили ефективний метод синтезу низки нових азоло-азинових сполук – 6-[(піридин-2-іл)окси]-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів та їх бензоанельованих аналогів, який базувався на реакції 3-гідрокси(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів із заміщеними 2-хлоропіридинами. Одержані речовини в експериментах *in vitro* та *in vivo* показали помірну антибактеріальну, проти-грибкову та протизапальну дію [4].

Детальний аналіз літературних джерел засвідчив, що структурна модифікація ароматичних та гетероциклічних субстратів різноманітними піридинілламінованими фрагментами може бути вдало використана для дизайну сполук із вираженою гербіцидною активністю [5–7]. Так, похідні 3-амінокарбоніл-2-оксазолідинтіону із заміщеним піридиновим ядром (I) виявляють помітну гербіцидну дію щодо бур'янів *Echinochloa crusgalli*, *Sorghum vulgare*, *Digitaria sanguinalis*, *Eclipta prostrata*, *Cucumis sativus* та *Brassica campestris* [8]. Піридотріазол (II) характеризується високою активністю та широким спектром дії проти однодольних (*Echinochloa crusgalli*, *Digitaria sanguinalis*,

*Setaria faberii*) та дводольних (*Amaranthus retroflexus*, *Eclipta prostrata*, *Brassica juncea*) бур'янів з ефектом інгібування >50% у дозі 37,5 г у день [9].

Більшість похідних 3-(піридин-2-іл)бензенсульфонаміду (III) виявились ефективними в боротьбі з *Barnyard grasses*, *Foxtail millet*, *Stellaria media* L. (гербіцидна активність  $\geq 90\%$ ) [10; 11]. Феноксипіридин-2-піролідинони (IV) потенційно можуть бути використані для розроблення післясходових гербіцидів для боротьби з бур'янами *Amaranthus retroflexus*, *Abutilon theophrasti*, *Digitaria sanguinalis*, *Setaria faberii*, і *Echinochloa crus-galli* у рисі, бавовні та арахісі [12].

Не менш важливо зазначити, що такі комерційні гербіциди, як Diflufenzopyr та Dithiopyr, містять піридиновий цикл і є перспективними препаратами для боротьби з низкою бур'янів [13; 14].

З огляду на вищенаведені факти, видавалось доцільним дослідити фізіологічну дію синтезованих за схемою 1 6-[(піридин-2-іл)окси](бензо)-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 3а-*j* як рістрегулюючих агентів.

**Метою статті** є вивчення впливу різних концентрацій та будови сполук 3а-*j* на особливості раннього росту і розвитку рослинного організму *Cucumis sativus* на стадіях проростання насіння та формування проростків.

У результаті проведених експериментів установлено, що тестовані сполуки 3а-*j* різнопла-

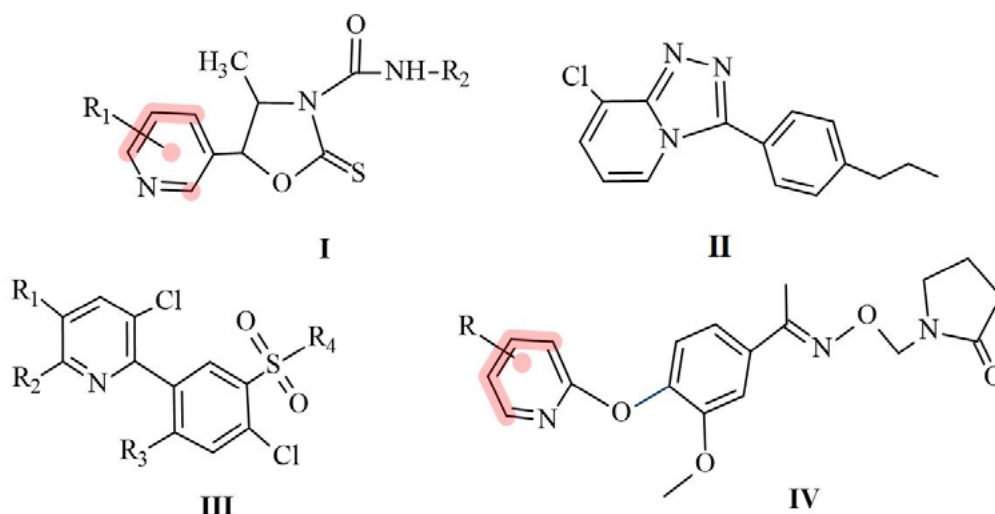
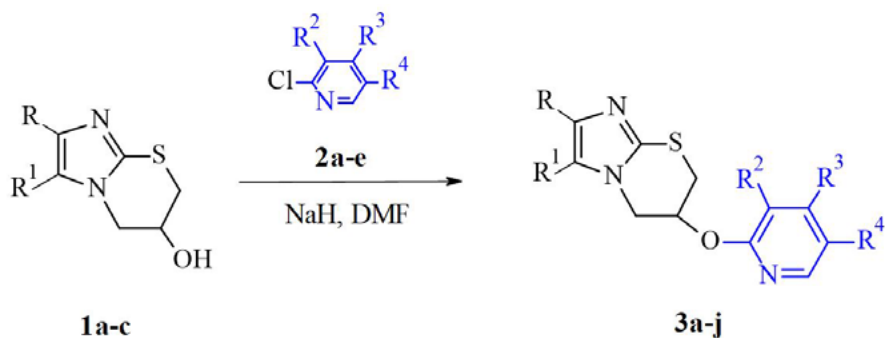


Рис. 1. Приклади сполук із піридинільним фрагментом, що виявляють ефективну гербіцидну активність

Схема 1



- 1 a R=H, b R=R<sup>1</sup>=Ph, c RR<sup>1</sup>=(CH=CH)<sub>2</sub>  
 2 a R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=CF<sub>3</sub>; b R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>3</sup>=CN;  
 c R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=CN; d R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H; e R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=CF<sub>3</sub>

ново впливають на особливості розвитку огірка *Cucumis sativus*. Винятком виявилось лише замочування насіння в 0,1% розчинах, де у всіх варіантах була відзначена сильна інгібуюча дія, яка спричинила повну ембріональну загибель насіння. У разі замочування насіння у 0,01–0,001% розчинах 6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]

тіазину **3a** спостерігався досить сильний пригнічуючий вплив, що спричинило зародкову загибель рослинного організму. За умов зниження концентрації до 0,0001% цей ефект послабився, що забезпечило отримання 94,7% схожості насіння та формування паростків масою 0,188 г і довжиною 10,5 см. У контрольному варіанті біометричні показники проростків

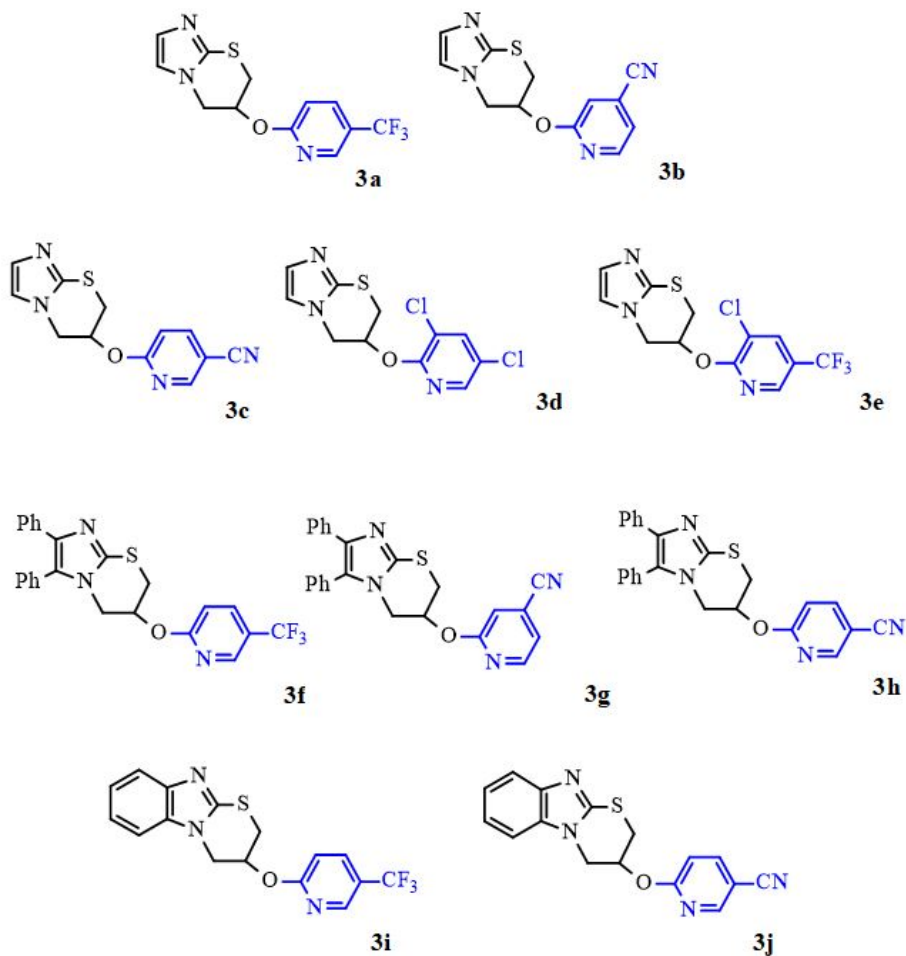


Рис. 2. Сполуки, які досліджувалися на інгібуючу активність

характеризувались більш високими значеннями: маса – 0,210 г, довжина – 15,0 см. Статистично показника схожості, то суттєвої статистично значущої різниці зафіксовано не було.

Оброблення проростків імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазином **3a** також викликало негативний вплив на ріст і розвиток рослинного організму, але зі значно меншою інтенсивністю. При цьому значення показника життєздатності коливалось у межах 98,0–100%, тобто було майже рівнозначним у всіх варіантах, хоча і відзначалась тенденція до його зниження. Зокрема, під час оброблення проростків цією сполукою зниження її концентрації приводило до зменшення інгібуючого ефекту: показник маси проростка коливався від 0,110 г до 0,159 г та довжини – від 4,8 см до 10,4 см за 0,1% – 0,0001% концентрацій робочих розчинів, що було нижче контролю на 0,063–0,189 г (21,2–63,2%) та 6,0–11,6 (36,6–70,7%) відповідно. За умов обробки дистильованою водою (контроль) маса проростків становила 0,299 г, довжина – 16,4 см.

Результати досліджень 2,3-дифеніл-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину **3f** свідчать про його вплив, майже аналогічний до сполуки **3a**. У варіантах, де проводили замочування насіння у 0,01–0,001% розчинах досліджуваної сполуки спостерігалась повна ембріональна загибель насіння, що є показником сильної інгібуючої дії. У разі зниження концентрації до 0,0001% цей ефект значно загальмувався. Негативний вплив на ріст і розвиток *Cucumis sativus* зафіксовано і під час оброблення проростків 0,1–0,0001% розчинами сполуки **3f**. Інтенсивність вияву цього впливу була значно нижчою (порівняно із замочуванням насіння) і послаблювалася із зниженням концентрації від 0,001% до 0,0001%. Показник життєздатності відносно варіантів був майже рівнозначним (96,0–98,0%).

Близьким за дією до сполук **3a** та **3f** характеризувався вплив на ріст і розвиток проростків *Cucumis sativus* 3-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину **3i**. Замочування насіння у його 0,01–0,001% розчинах викликало загибель рослинного організму. Однак під час оцінки впливу цієї сполуки на біометричні параметри зафіксовано певну відмінність порівняно зі сполуками **3a** та **3f**.

Так, під час оброблення 0,1–0,001% розчинами сполуки **3i** показники маси проростка коливались у межах 0,108–0,111 г, довжини – 3,49–3,97 см, тобто характеризувались майже однаковою силою росту і розвитку. У варіантах за використання сполуки в концентрації 0,0001% спостерігалось наростання інтенсивності вияву інгібуючого ефекту, що забезпечило формування паростків масою 0,07 г та довжиною 2,53 см. У цьому варіанті відзначено і найсильніший пригнічуючий ефект, що забезпечило зниження показника маси проростка на 0,174 г (71,3%) та довжини – на 9,07 см (69,9%) порівняно з контролем ( $m = 0,244$  г;  $l = 11,60$  см). У контексті взаємозв'язку «структура – інгібуюча активність» слід зауважити, що особливістю досліджених сполук **3a, f, i** є наявність трифлуорометильного замісника у піридинілоксильному фрагменті, причому перехід від імідазольного до бензімідазольного циклу приводить до зростання інгібуючого ефекту в концентрації 0,0001%.

З'ясування впливу сполуки 2-[(6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)окси]ізонікотинонітрилу **3b** на ріст і розвиток *Cucumis sativus* на ранніх стадіях органогенезу засвідчує майже тотожну дію зі сполуками **3c, g, h**. Так, у всіх варіантах досліджень визначено прояв пригнічуючої дії цих сполук на рослинний організм. Під час замочування насіння інтенсивність прояву інгібуючого ефекту знижувалась у режимі концентрацій робочих розчинів із 0,01% до 0,001%, а далі залишалась майже незмінною, тобто статистично значуща різниця між варіантами була відсутня. За умов 0,01% концентрації сполук показник схожості становив 95,3–98,7%, маса проростка була нижчою за контроль на 33,3–74,3%, а довжина – на 30,9–89,6%. За умов замочування насіння в концентраціях 0,001–0,0001% зниження щодо контролю маси проростка склало 67,6–68,9% (**3b**), 18,5–27,0% (**3c**), 55,6–59,4% (**3g**), 21,2–24,7% (**3h**), довжини – 81,6–86,1% (**3b**), 23,4–26,4% (**3c**), 73,5–81,6% (**3g**), 27,9–30,1% (**3h**) відповідно.

Під час оброблення проростків сполуками **3b, c, g, h** пригнічуючий вплив на біометричні параметри спостерігався в усіх варіантах, однак із дещо іншою залежністю. Однакова інтенсивність його прояву спостерігалась під час оброблення проростків 0,1–0,001% робочими розчинами цих сполук, тобто статистично

значущої різниці виявлено не було. Однак за умов використання цих сполук у концентрації 0,0001% негативний вплив суттєво послабився, що сприяло формуванню проростків масою, близькою до маси контрольного зразка. Такий рівнозначний вплив розчинів на ріст і розвиток *Cucumis sativus* на ранніх стадіях органогенезу, очевидно, зумовлений будовою піридинільного фрагмента, який містить ціаногрупу, причому її розміщення у  $\gamma$ -положенні піридинового циклу сприяє посиленню інгібуючого ефекту.

Результати досліджень впливу сполуки **3j**, яка містить бензоімідазольний фрагмент, на особливості раннього розвитку *Cucumis sativus* свідчать про прояв ефекту, аналогічного до сполук **3b,c,g,h**. У варіантах при замочуванні насіння у 0,01–0,001% робочих розчинах інгібуючий ефект знижувався і за умов подальшого розведення залишався майже незмінним. Аналіз даних щодо впливу сполуки **3j** на ріст і розвиток проростків свідчить про аналогічний пригнічуючий ефект під час її використанні у концентраціях 0,1–0,001%. Найнижчий негативний вплив спостерігався в концентрації 0,0001%, де проростки характеризувались близькими до контролю масою та довжиною. З аналізу інгібуючого впливу сполук **3b,c,g,h,j** із ціановмісним піридинілоксильним фрагментом виходить, що найвищою пригнічуючою дією відзначаються сполуки з імідазо[2,1-b][1,3]тіазиновим циклом.

Вплив 6-[(3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси]-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазину **3d** на особливості раннього росту і розвитку рослинного організму є тотожним сполуці **3e**. Інтенсивність їх прояву в концентраціях 0,01–0,0001% залишалася майже рівнозначною, тобто статично значущої різниці між варіантами виявлено не було. Показник схожості коливався в межах 98,0–99,3%, маси проростка – 0,112–0,141 г, довжини проростка – 10,30–10,96 см, що було нижче контролю на 0,6–2,05%, 0,023–0,067 г (14,0–37,4%), 2,02–2,53 см (16,3–20,0%) відповідно. У контрольному варіанті цих сполук схожість насіння становила 99,3%, 97,3%, маса проростка – 0,164 г та 0,179 г, довжина – 12,42 см та 13,35 см відповідно. Необхідно зазначити, що щодо показника схожості, то між контролем та варіантами з використанням досліджуваних сполук **3d** і **3e** достовірної різниці зафіксовано не було.

Під час оброблення проростків різними робочими розчинами сполук **3d** та **3e** спостерігався вплив, ідентичний до замочування насіння. Це забезпечило життєздатність на рівні 98,0–100,0%, формування проростків масою – 0,120–0,186 г та довжиною 10,03–13,62 см. У контрольних варіантах показник життєздатності становив 99,3% і 98,7%, маса проростка – 0,216 г та 0,198 г, а довжина – 17,42 см та 16,47 см відповідно. Необхідно зазначити, що використання досліджуваних сполук суттєво впливало лише на біометричні параметри проростка. Така ідентичність у інгібуючому впливі вказаних сполук чітко впливає з їх структури, у якій імідазо[2,1-b][1,3]тіазиновий фрагмент поєднаний із дихлорозаміщеним (**3d**) або ж хлоротрифлуорометилзаміщеним (**3e**) піридинільним замісником.

Таким чином, узагальнюючи вищевведені результати досліджень, можна зробити висновок про різноплановий інгібуючий вплив сполук **3a-j** на перебіг фізіологічних процесів у рослинному організмі безпосередньо на ранніх етапах органогенезу. Неоднозначність їх впливу залежить від будови сполуки, дози та способу її застосування. При цьому залежно від інтенсивності та характеру вияву пригнічуючого впливу досліджувані сполуки можна розділити на такі групи:

- сполуки **3a,f,i** із трифлуорометилпіридинільним фрагментом виявляють *епізодичний* пригнічуючий вплив із чіткими інтервалами вияву сильно вираженого інгібуючого впливу;

- сполуки **3b,c,g,h,j** із ціановмісним піридинільним циклом виявляють *помірно епізодичний* інгібуючий вплив, інтенсивність вияву якого не має критичних значень (загибель рослинного організму), але характеризується певним інтервалом посилення пригнічуючого впливу.

- сполуки **3d,e** із дихлоро- та хлоротрифлуорометилзаміщеним піридинільним фрагментом виявляють *рівномірний виражений* вплив. Їх рівномірний інгібуючий ефект спостерігається на всьому спектрі концентрацій.

Сполуки перших двох груп характеризуються певним періодом інтенсивного інгібуючого впливу на рослинний організм, тому доцільним є їх подальше вивчення як складників препаратів гербіцидної дії. Варто зазначити: оскільки перша група сполук **3a,f,i** має досить сильний і стабільний пригнічуючий вплив

Таблиця 1

Вплив синтезованих сполук на основні параметри *Cisimix sativus* на різних етапах органогенезу

Сполука	Показник	Варіант дослідження												НП <sup>*</sup> <sub>05</sub>	
		Оброблення насіння						Оброблення проростка							
		дист. вода	0,1%	0,01%	0,001%	0,0001%	дист. вода	0,1%	0,01%	0,001%	0,0001%				
<b>3a</b>	Схожість/Життєздатність*, %	96,7	-	-	-	94,7	100	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3	5,0/3,5
	Маса одного проростка, г	0,210	-	-	-	0,188	0,299	0,136	0,148	0,159	0,159	0,159	0,159	0,01/0,02	
	Довжина одного проростка, см	15,0	-	-	-	10,5	16,4	4,8	9,3	10,4	10,4	10,4	10,4	2,12/0,82	
<b>3b</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	95,3	99,3	100	100	99,7	100	100	100	100	100	2,53/0,49	
	Маса одного проростка, г	0,222	-	0,057	0,069	0,072	0,282	0,163	0,177	0,223	0,223	0,223	0,223	0,01/0,04	
	Довжина одного проростка, см	15,52	-	1,61	2,15	2,86	19,00	13,32	13,57	13,82	16,43	16,43	16,43	0,75/2,66	
<b>3c</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	98,7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0,97/0,97	
	Маса одного проростка, г	0,222	-	0,148	0,162	0,181	0,298	0,180	0,188	0,192	0,290	0,290	0,290	0,03/0,05	
	Довжина одного проростка, см	14,95	-	10,33	11,01	11,45	20,05	11,12	11,35	11,83	15,62	15,62	15,62	1,36/3,72	
<b>3d</b>	Схожість/Життєздатність*, %	99,3	-	98,7	98,7	98,0	99,3	99,3	100	99,3	98,0	98,0	98,0	3,0/2,06	
	Маса одного проростка, г	0,164	-	0,128	0,134	0,141	0,216	0,177	0,177	0,178	0,186	0,186	0,186	0,03/0,03	
	Довжина одного проростка, см	12,42	-	10,3	10,4	10,34	17,42	13,45	13,37	13,68	13,12	13,12	13,12	1,62/2,19	
<b>3e</b>	Схожість/Життєздатність*, %	97,3	-	99,3	98,7	98,7	98,7	98,7	98,7	98,0	98,7	98,0	98,7	3,0/4,26	
	Маса одного проростка, г	0,179	-	0,112	0,123	0,130	0,198	0,129	0,120	0,127	0,124	0,124	0,124	0,03/0,04	
	Довжина одного проростка, см	13,35	-	10,82	10,90	10,96	16,47	10,03	10,52	11,10	11,17	11,17	11,17	1,94/2,34	
<b>3f</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	-	-	99,8	100	96,0	96,0	98,0	98,0	98,0	98,0	2,5/5,58	
	Маса одного проростка, г	0,170	-	-	-	0,110	0,260	0,093	0,095	0,132	0,134	0,134	0,134	0,01/0,03	
	Довжина одного проростка, см	12,57	-	-	-	7,45	16,88	5,65	7,30	8,03	8,57	8,57	8,57	2,20/3,27	
<b>3g</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	96,0	99,3	99,3	100	98,7	100	98,7	99,3	99,3	99,3	3,15/3,0	
	Маса одного проростка, г	0,207	-	0,068	0,084	0,092	0,211	0,151	0,178	0,180	0,222	0,222	0,222	0,01/0,03	
	Довжина одного проростка, см	14,27	-	2,53	2,63	3,78	17,27	12,93	12,88	13,13	16,65	16,65	16,65	0,82/1,68	
<b>3h</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	98,7	100	100	98,7	100	98,7	99,3	100	100	100	0,97/1,82	
	Маса одного проростка, г	0,198	-	0,107	0,149	0,156	0,247	0,129	0,132	0,142	0,189	0,189	0,189	0,06/0,02	
	Довжина одного проростка, см	14,45	-	8,70	10,10	10,42	21,06	12,12	12,45	12,53	16,37	16,37	16,37	1,56/1,54	
<b>3i</b>	Схожість/Життєздатність*, %	98,0	-	-	-	97,3	100,0	100	98,7	100	99,3	100	99,3	3,40/1,94	
	Маса одного проростка, г	0,131	-	-	-	0,032	0,244	0,110	0,111	0,108	0,070	0,070	0,070	0,07/0,05	
	Довжина одного проростка, см	7,7	-	-	-	3,32	11,60	3,97	6,77	3,49	2,53	2,53	2,53	6,53/6,21	
<b>3j</b>	Схожість/Життєздатність*, %	100	-	95,3	100	100	100	99,7	100	100	100	100	100	2,71/0,49	
	Маса одного проростка, г	0,217	-	0,065	0,086	0,094	0,255	0,175	0,178	0,170	0,219	0,219	0,219	0,02/0,03	
	Довжина одного проростка, см	15,13	-	7,56	10,02	10,28	19,83	13,45	14,05	14,50	17,57	17,57	17,57	1,53/2,57	

у концентраціях 0,1–0,001%, то вони є найбільш перспективними для вивчення як складників «досходових» гербіцидів. Підтвердженням цього є зафіксована повна ембріональна загибель насіння у досліді під час його замочування.

Стосовно другої (сполуки **3b,c,g,h,j**) та третьої (сполуки **3d,e**) груп, то вони також характеризуються інгібуючою дією, хоча з дещо меншою інтенсивністю прояву. Ураховуючи те, що їх використання спричиняє вияв та активізацію процесів гниття проростків, то перспективним буде вивчення їх застосування як компонентів під час виробництва «післясходових» гербіцидів.

Підсумовуючи вищевикладене, логічно припустити: оскільки зниження концентрації сполук **3a-j** не змінювало характер впливу, то в агрохімічному аспекті доцільним є продовження їх досліджень як складників препаратів гербіцидної, фунгіцидної та інсектицидної дії.

#### Методика експерименту

Культура досліджень – дводольна рослина *Cucumis sativus*. Повторюваність експерименту – триразова.

Дослідження з вивчення впливу синтезованих сполук піридинілоксизаміщених (бензо) імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів на ранніх стадіях органогенезу рослинних організмів проводили за схемами:

Схема 1. Контроль (замочування насіння у дистильованій воді); замочування насіння у 0,1%, 0,01%, 0,001% та 0,0001% розчині досліджуваної сполуки.

Схожість проростання визначали згідно з Державним стандартом України 4138-2002 «Насіння сільськогосподарських культур. Методи визначення якості» [15], у відсотках до загальної кількості взятого на пророщування насіння, як середнє між трьома варіантами (пробами).

Для визначення цього показника з фракції чистого насіння відбирали поспіль три проби по 50 насінин на кожен варіант досліді. Далі насіння замочували впродовж 24 год у дистильованій воді (контроль) та розчинах досліджуваних сполук відповідних концентрацій. Робочі розчини сполук готували шляхом їх додавання у таких дозах: 1000 мг/л (0,1%), 100 мг/л (0,01%), 10 мг/л (0,001%), 1 мг/л (0,0001%).

Після замочування у розчинах насіння пророщували у чашках Петрі на фільтрувальному папері. Чашки Петрі розміщували в термостатах, де підтримували температуру близько 25°C. За проростанням насіння спостерігали щоденно протягом 7 днів. Схожість виражали відсотковим відношенням кількості насіння, що проросло, до загальної кількості висіяного. Через сім днів пророщування визначали лабораторну схожість.

Схема 2. Контроль (оброблення проростків дистильованою водою); замочування проростків у 0,1%, 0,01%, 0,001% та 0,0001% розчині досліджуваної сполуки.

Проростки для досліджень вирощували на дистильованій воді за дотриманням умов ДСТУ 4138-2002 (наведені вище, схема № 1). На 7-й день їх розвитку розпочинали закладку досліді. Для цього відбирали три проби по 50 шт. непошкоджених та рівнозначних (відхилення у рості не більше 10%) проростків на кожен варіант досліді. Далі проростки обробляли дистильованою водою (контроль) та розчинами досліджуваних сполук відповідних концентрацій. Робочі розчини сполук готували шляхом їх додавання у таких дозах: 1000 мг/л (0,1%), 100 мг/л (0,01%), 10 мг/л (0,001%), 1 мг/л (0,0001%).

Життєздатність проростків виражали відсотковим відношенням кількості проростків, що активно розвиваються, до загальної кількості, яку використано під час закладки досліді (50 шт.).

Для встановлення впливу досліджуваних сполук на біометричні параметри сформованих проростків, на 7-й (схема № 1) та 14-й день (схема № 2) визначали середню масу ваговим методом, та довжину – вимірюванням, аналізуючи по 30 проростків із кожного варіанта досліді.

Вищенаведені схеми дозволяють вивчити особливості впливу різних концентрацій досліджуваних сполук на фізіологічні процеси рослинного організму на стадії проростання насінини та формування проростка.

Математичну обробку результатів досліджень здійснювали методом дисперсійного аналізу за прописом Б.О. Доспехова, з використанням комп'ютерної програми Alfa [16].



## ЛІТЕРАТУРА:

- Gong, J.-X.; Cui, Y. He, Z.-L.; Guo, Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*. 2016. 191(7). 1036–1041.
- Kim, P.; Kang, S.; Boshoff, H.I.; Jiricek, J.; Collins, M.; Singh, R.; Manjunatha, U.H.; Niyomrattanakit, P.; Patel, S.; Zhang, L.; Goodwin, M.; Dick, T.; Keller, T.H.; Dowd, C.S.; Barry, C.E. Structure–Activity Relationships of Antitubercular Nitroimidazoles. 2. Determinants of Aerobic Activity and Quantitative Structure–Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 2009. 52. 1329–1344.
- Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. 28. 207–213.
- Saliyeva, L.; Slyvka N.; Litvinchuk, M.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Vovk M. Synthesis and evaluation of bioactivity of (2-pyridinyloxy)substituted (benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022. 12(4). 5031–5044.
- Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Cao, H. Y.; Cheng, M. R.; Huang, R. Q. Synthesis and herbicidal activity of 2-cyano-3-substitutedpyridinemethylamino-acrylates. *J. Agric. Food Chem.* 2003. 51. 5030–5035.
- Nan, J.-X.; Yang, J.-F.; Lin, H.-Y.; Yan, Y.-C.; Zhou, S.-M.; Wei, X.-F. Chen, Q.; Yang, W.-C.; Qu, R.-Y. and Yang, G.-F. Synthesis and Herbicidal Activity of Triketone-Aminopyridines as Potent p-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* 2021. 69. 5734–5745.
- Obojska, A.; Berlicki, L.; Kafarski, P.; Lejczak, B.; Chicca, M. and Forlani, G. Herbicidal Pyridyl Derivatives of Aminomethylene-bisphosphonic Acid Inhibit Plant Glutamine Synthetase. *J. Agric. Food Chem.* 2004. 52. 3337–3344.
- Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Huang, Q.; Zhang, R.; Guan, H. Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 3-Aminocarbonyl-2-oxazolidinethione Derivatives Containing a Substituted Pyridine Ring. *J. Agric. Food Chem.* 2006. 54. 125–129.
- Liu, X.-H.; Xu, X.-Y.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xinb, J.-H. and Chen, J. Synthesis, crystal structure, herbicidal activities and 3D-QSAR study of some novel 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives. Research Article. *Pest Manag Sci.* 2015. 71(2). 292–301.
- Xie, Y.; Chi, H.-W.; Guan, A.-Y.; Liu, C.-L.; Ma, H.-J. and Cui, D.-L. Design, Synthesis, and Herbicidal Activity of Novel Substituted 3-(Pyridin-2-yl)benzenesulfonamide Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* 2014. 62. 12491–12496.
- Xie, Y.; Peng, W.; Ding, F.; Liu, S.-J.; Ma, H.-J. and Liu, C.-L. Quantitative structure–activity relationship (QSAR) directed the discovery of 3-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide derivatives as novel herbicidal agents. *Pest Manag Sci.* 2018. 74(1). 189–199.
- Zhao, L.-x.; Hu, J.-j.; Wang, Z.-x. Yin, M.-l.; Zou, Y.-l.; Gao, S.; Fu, Y., Ye, F. Novel phenoxy-(trifluoromethyl) pyridine-2-pyrrolidinone-based inhibitors of protoporphyrinogen oxidase: Design, synthesis, and herbicidal activity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2020. 170. 104–684.
- Wehtje, G.R. Synergism of Dicamba with Diflufenzopyr with Respect to Turfgrass Weed Control. *Weed Technology*. 2008. 22(4). 679–684.
- Armbruster, B.L.; Molin, W.T.; Bugg M.W. Effects of the herbicide dithiopyr on cell division in wheat root tips *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1991. 39(2). 110–120.
- 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. [in Ukrainian].
- Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. Москва : Агропромиздат, 1985. 351 с.

## REFERENCES:

- Gong, J.-X.; Cui, Y. He, Z.-L.; Guo, Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*. 2016. 191(7). 1036-1041.
- Kim, P.; Kang, S.; Boshoff, H.I.; Jiricek, J.; Collins, M.; Singh, R.; Manjunatha, U.H.; Niyomrattanakit, P.; Patel, S.; Zhang, L.; Goodwin, M.; Dick, T.; Keller, T.H.; Dowd, C.S.; Barry, C.E. Structure–Activity Relationships of Antitubercular Nitroimidazoles. 2. Determinants of Aerobic Activity and Quantitative Structure–Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 2009. 52. 1329-1344.
- Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. 28. 207-213.
- Saliyeva, L.; Slyvka N.; Litvinchuk, M.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Vovk M. Synthesis and evaluation of bioactivity of (2-pyridinyloxy)substituted (benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022. 12(4). 5031 – 5044.
- Wang, Q. M.; Sun, H. K.; Cao, H. Y.; Cheng, M. R.; Huang, R. Q. Synthesis and herbicidal activity of 2-cyano-3-substitutedpyridinemethylamino-acrylates. *J. Agric. Food Chem.* 2003. 51. 5030-5035.

6. Nan, J.-X.; Yang, J.-F.; Lin, H.-Y.; Yan, Y.-C.; Zhou, S.-M.; Wei, X.-F. Chen, Q.; Yang, W.-C.; Qu, R.-Y. and Yang, G.-F. Synthesis and Herbicidal Activity of Triketone-Aminopyridines as Potent p-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* 2021. 69. 5734-5745.
7. Obojska, A.; Berlicki, L.; Kafarski, P.; Lejczak, B.; Chicca, M. and Forlani, G. Herbicidal Pyridyl Derivatives of Aminomethylene-bisphosphonic Acid Inhibit Plant Glutamine Synthetase. *J. Agric. Food Chem.* 2004. 52. 3337-3344.
8. Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Huang, Q.; Zhang, R.; Guan, H. Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 3-Aminocarbonyl-2-oxazolidinethione Derivatives Containing a Substituted Pyridine Ring. *J. Agric. Food Chem.* 2006. 54. 125-129.
9. Liu, X.-H.; Xu, X.-Y.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xinb, J.-H. and Chen, J. Synthesis, crystal structure, herbicidal activities and 3D-QSAR study of some novel 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives. Research Article. *Pest Manag Sci.* 2015. 71(2). 292-301.
10. Xie, Y.; Chi, H.-W.; Guan, A.-Y.; Liu, C.-L.; Ma, H.-J. and Cui, D.-L. Design, Synthesis, and Herbicidal Activity of Novel Substituted 3-(Pyridin-2-yl)benzenesulfonamide Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* 2014. 62. 12491-12496.
11. Xie, Y.; Peng, W.; Ding, F.; Liu, S.-J.; Ma, H.-J. and Liu, C.-L. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) directed the discovery of 3-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide derivatives as novel herbicidal agents. *Pest Manag Sci.* 2018. 74(1). 189-199.
12. Zhao, L.-x.; Hu, J.-j.; Wang, Z.-x. Yin, M.-l.; Zou, Y.-l.; Gao, S.; Fu, Y., Ye, F. Novel phenoxy-(trifluoromethyl) pyridine-2-pyrrolidinone-based inhibitors of protoporphyrinogen oxidase: Design, synthesis, and herbicidal activity. *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 2020. 170. 104684.
13. Wehtje, G.R. Synergism of Dicamba with Diflufenzopyr with Respect to Turfgrass Weed Control. *Weed Technology.* 2008. 22(4). 679-684.
14. Armbruster, B.L.; Molin, W.T.; Bugg M.W. Effects of the herbicide dithiopyr on cell division in wheat root tips *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 1991. 39(2). 110-120.
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. 173 s. [in Ukrainian].
16. Dospekhov B.A. Metodika polevogo opyta. M.: Agropromizdat, 1985. 351 s. [in Russian].