

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Медичний факультет  
Кафедра хімії та фармації

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4 АРИЛ- ТА 4 ГЕТЕРОАРИЛ-  
1,4-ДИГІДРОПРИДИНУ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ  
РІСТРЕГУЛЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ**

**Кваліфікаційна робота (проект)**  
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

Виконала: студентка II курсу  
Спеціальності 102 Хімія  
Освітньо-професійної програми  
«Хімія»  
Кириченко Ольга Сергіївна

Керівник: к.х.н., доцент Речицький О.Н.  
Рецензент: д.п.н., професорка Сидорович М.М.

Херсон – 2020

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	3
<b>РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ-1,4-ДИГІДРОПІРИДИНУ</b> .....	6
1.1. Методи синтезу похідних 4-арил-1,4-дигідропіридину .....	6
1.2. Біологічна активність похідних 1,4-дигідропіридину .....	18
<b>РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4-ГЕТЕРОАРИЛ- 1,4-ДИГІДРОПІРИДИНУ</b> .....	26
2.1. Одержання похідних 4-арил- та 4-гетероарил- 1,4-дигідропіридину .....	26
2.2. Експериментальна частина .....	34
<b>РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ РІСТРЕГУЛЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4 ГЕТЕРОАРИЛ-1,4-ДИГІДРО- ПІРИДИНУ</b> .....	42
3.1. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил- 1,4-дигідропіридину на проростання та ріст злакових рослин .....	43
3.2. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил- 1,4-дигідропіридину на проростання та ріст айстрових рослин .....	50
3.3. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил- 1,4-дигідропіридину на проростання та ріст пасльонових рослин ....	56
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	62
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	64
<b>ДОДАТКИ</b> .....	70
Додаток А.....	71

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хімія гетероциклічних сполук є однією з провідних галузей органічної хімії. Гетероцикли володіють високою та специфічною реакційною здатністю, а також здатні виявляти біологічну активність.

Дослідження 1,4-дигідропіридинів (1,4-ДГП) представляє особливий інтерес у фармацевтичній галузі через їх важливе застосування як антагоністів кальцієвих каналів для лікування серцевих захворювань. 1,4-ДГП здатні впливати на серцево-судинну систему та використовуються для лікування гіпертонічної хвороби, ракових захворювань і володіють антипаразитними та антиоксидантними властивостями. Використовуються як потенційні протитуберкульозні агенти. Володіють нейротропною та протизапальною дією [1,2].

Впродовж останніх років відбувається активне збільшення кількості застосовуваних препаратів цього класу. Синтезуються нові хімічні сполуки, а також удосконалюються все раніше існуючі препарати.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри хімії та фармації «Синтез та дослідження біологічної активності речовин».

**Мета роботи:** Синтез похідних 4-арил- та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину і дослідження їх біологічної активності.

Відповідно до мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Провести аналіз наукової літератури з питань синтезу похідних 4-арил-1,4-дигідропіридину;
2. Розглянути біологічну активність похідних 4-арил-1,4-дигідропіридину.
3. Здійснити синтез похідних 4-арил- та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину.

4. Дослідити рістрегулюючу активність синтезованих сполук.

**Об'єкт роботи:** Синтез і біологічна активність нітрогеновмісних гетероциклічних сполук.

**Предмет роботи:** Синтез і біологічна активність частково гідрованих нітрогеновмісних гетероциклічних речовин.

**Метод дослідження:** Спрямований органічний синтез.

**Наукова новизна одержаних результатів.** За модифікованими та удосконаленими методиками було здійснено синтез похідних 4-арил-1,4-дигідропіридину. Як базову реакцію для синтезу вихідних речовин використано конденсацію Ганча. Було проведено дослідження рістрегулюючої активності деяких похідних 1,4-дигідропіридину. Дослідження показали, що одержані сполуки виявляють рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості.

На основі одержаних речовин може бути створено композиції, які дозволять зменшити пестицидне навантаження на сільськогосподарські угіддя, що є дуже важливим для покращення екологічного стану. Сполуки також сприяють підвищенню врожайності сільськогосподарських культур.

**Практичне значення одержаних результатів.** Експериментальні результати свідчать про те, що запропоновані речовини можуть знайти використання в різних галузях народного господарства: текстильній промисловості, ветеринарії, медицині, сільському господарстві та ін. 1,4-дигідропіридини можна використовувати в якості регуляторів росту і розвитку деяких сільськогосподарських культур.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження було оприлюднено на міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації». Кількість публікацій – 1.

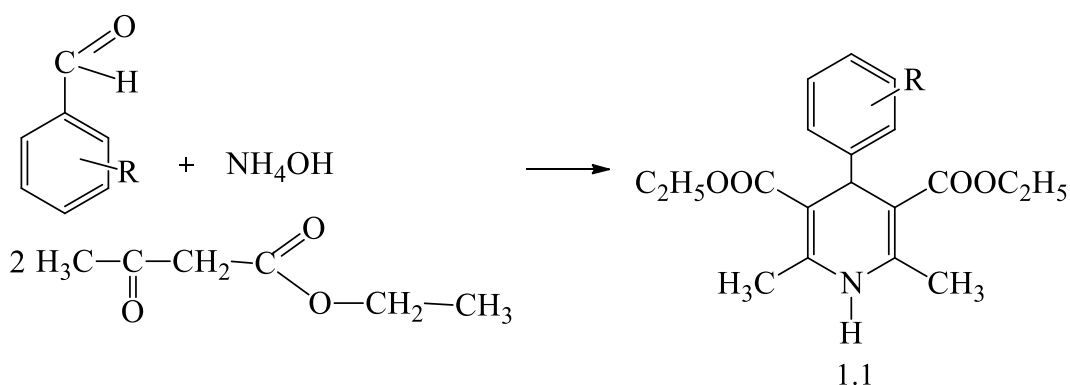
**Структура роботи.** Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи становить 69 сторінок, з них 61 основного тексту.

## РОЗДІЛ 1

### МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ-1,4-ДИГІДРОПІРИДИНУ

#### 1.1. Методи синтезу похідних 4-арил-1,4-дигідропіридину

Конденсація Ганча є одним із найвідоміших методів синтезу 1,4-дигідропіридину та його похідних. Для одержання 2,6-диметил-3,5-дикарбоєтоксид-4-арил-1,4-дигідропіридинів (1.1), в якості реагентів використовують амоніак, альдегід та ацетооцтовий естер. Реакція протікає в розчинні етилового спирту.



Впродовж останніх років синтез Ганча значно удосконалився і було підібрано та створено значний арсенал каталізаторів, які здатні покращити протікання процесу.

До таких каталізаторів можна віднести наступні: мезопористі йони ванадію, леговані наночастинками титану, меламінтрисульфонова кислота, наночастинки ферум(II) та ферум(III) оксиду, сульфатована целюлоза, наночастинки діоксиду олова, діацетат йодобензену, тетрабутиламоній гексантиетразол, бісмут нітрат, сульфонова кислота з наномагнітною підтримкою, нітрат гліцину, наночастинки ніколу, гадоліній трифлат, алюміній фосфат, наночастинки магній оксиду, мікрохвильове випромінювання. Більшість цих каталізаторів мають

високу вартість та протікають в середовищі небезпечних розчинників. Тому дослідження нових умов реакції та підбір нових каталізаторів залишається актуальним. На сьогоднішній день розроблено новий ефективний твердофазний багаторазовий каталізатор – амінофункціоналізовані модифіковані нанотрубки [1].

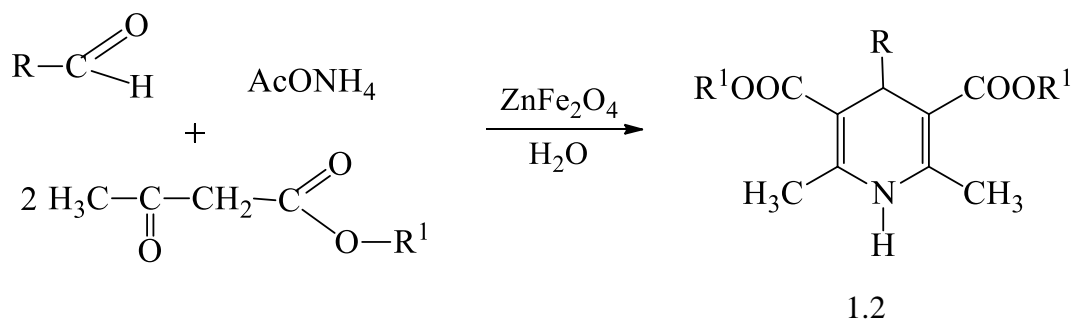
#### ***Похідні 1,4-дигідропіридинів з замісниками в положенні 4***

Сполуки з замісником в положенні 4 одержують конденсацією естерів ацетооцтової кислоти, амоніаку та відповідного альдегіду в розчині етанолу [3].

Вченими розроблено новий та ефективний синтез похідних 1,4-ДГП за Ганчем. В якому використовують бензилові спирти замість альдегідів. Реакція протікає між 1,3-дикарбонільними сполуками, амоній гідроксидом та бензиловими спиртами в присутності  $\text{HBr}$  в ДМСО при  $75^\circ$ [4]. Використовуючи цю методику можна отримати 1,4-ДГП з високими виходами.

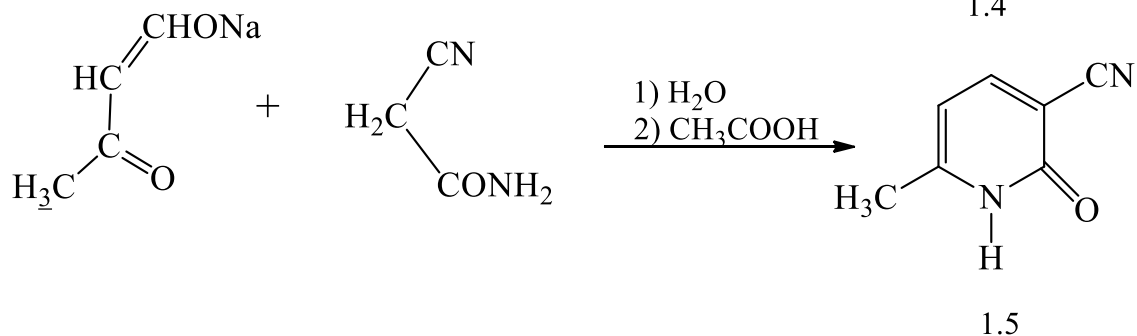
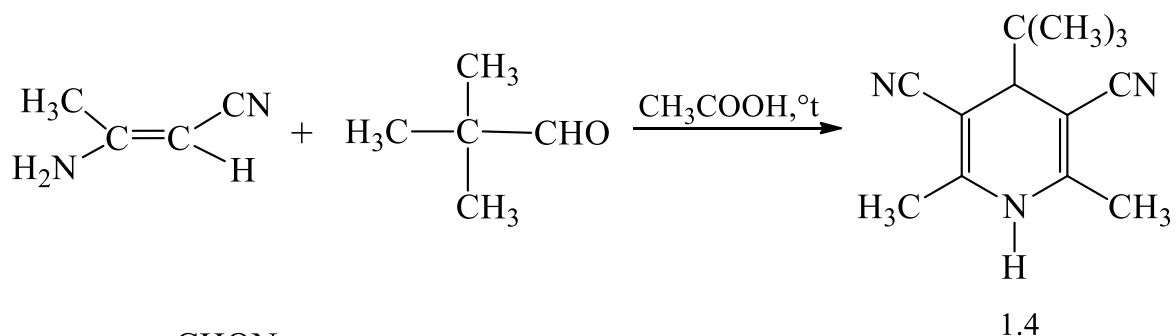
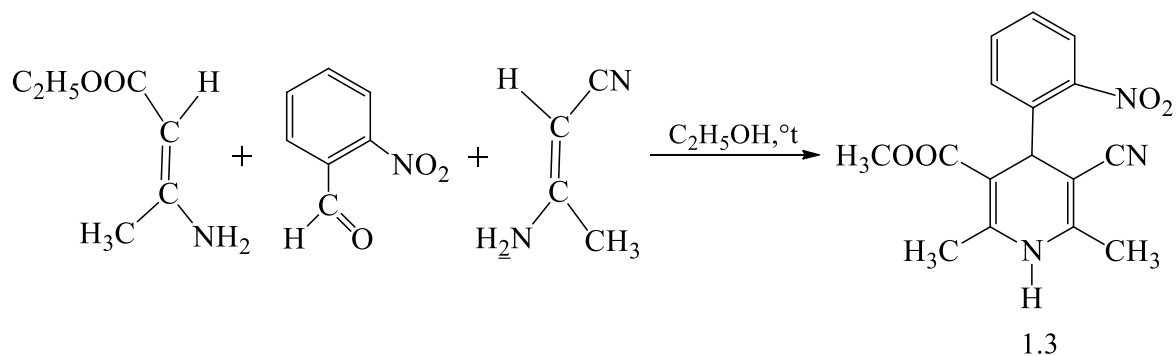
Для конденсації амоніаку,  $\beta$ -кетоестеру та відповідних альдегідів створено нову мікропотокову систему при мікрохвильовому опроміненні. Мікрохвильове нагрівання позитивно впливає на проходження реакції Ганча, можна отримати практичний вихід продукту понад 98 % [5].

Для того, щоб використовувати в якості розчинника для проходження реакції воду, було створено новий каталізатор, який є нанопорошком змішаного оксиду металів  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ . Використання води, а не етилового спирту має ряд переваг, оскільки вода є екологічно чистим розчинником і не шкодить навколишньому середовищу. Нанопорошок  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  ефективно каталізує багатокomпонентний синтез 1,4-дигідропіридинів з етилацетату, амоній ацетату та альдегідів (1.2), а також може бути легко відновлений і повторно використаний для подальших синтезів [6].



Встановлено, що меламін трисульфонова кислота є легким та високоефективним каталізатором для проходження реакції Ганча. Її можна використовувати без розчинників та при температурі 60 °С. Використання меламін трисульфонової кислоти дозволяє зменшити токсичність реакції та її вартість, оскільки каталізатор можна використовувати повторно без значних втрат якості [7].

Також застосовуються різні модифікації синтезу Ганча (Рис. 1.1), а також інші реакції циклоконденсації (1.3, 1.4, 1.5) [8].





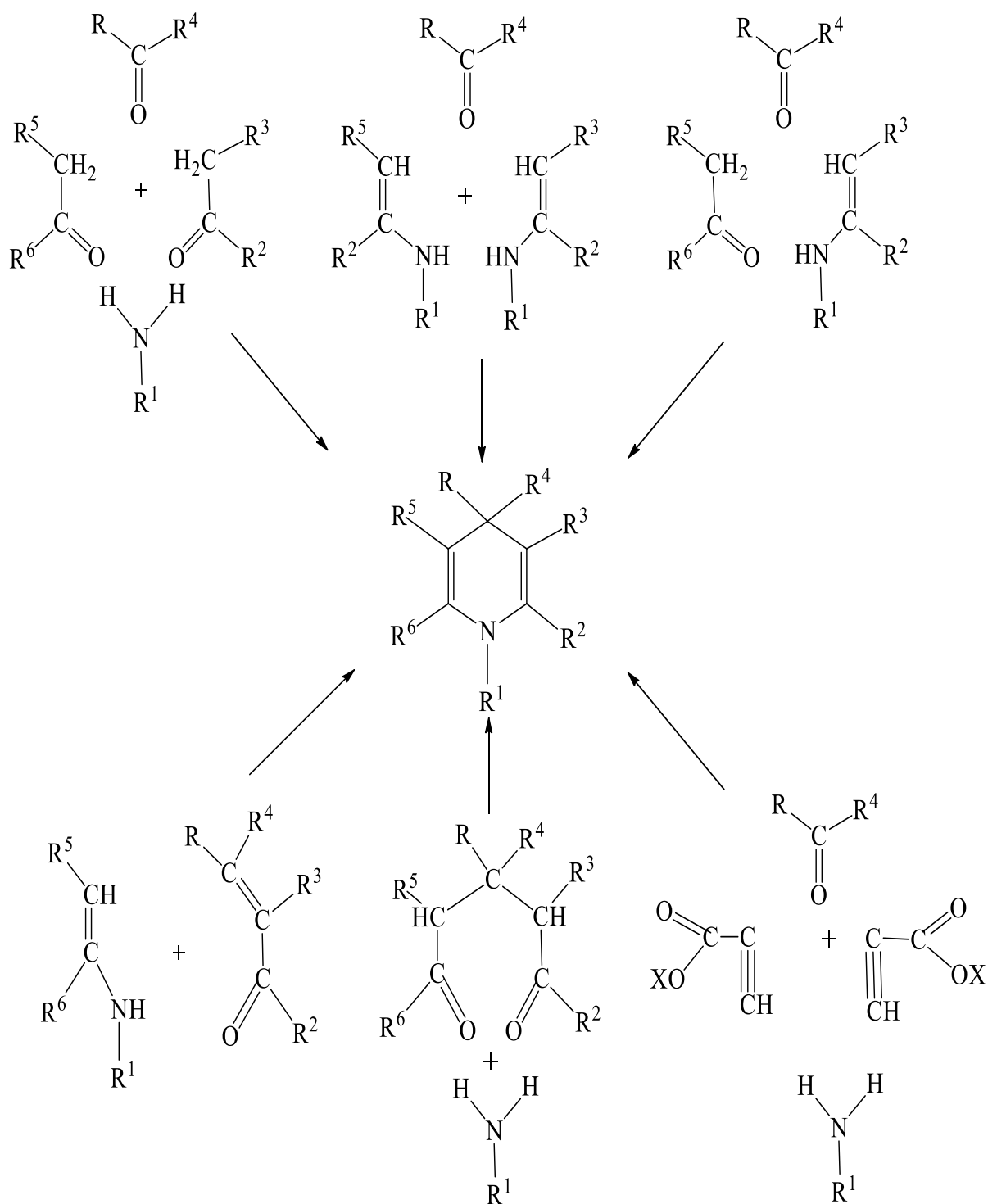


Рис. 1.1. Модифікації синтезу Ганча.

Похідні 1,4-дигідропіридинів також можна синтезувати з використанням нанокмпозитної каталітичної системи, яка складається з целюлозної матриці та пемзи вулканічної породи (Рис. 1.2). На реакційне середовище діють ультразвуковою хвилею за допомогою ультразвукової

хвилі з потужністю 60 кГц та 150 Вт. Реакція протікає за 10 хв, вихід становить 97 % [9].

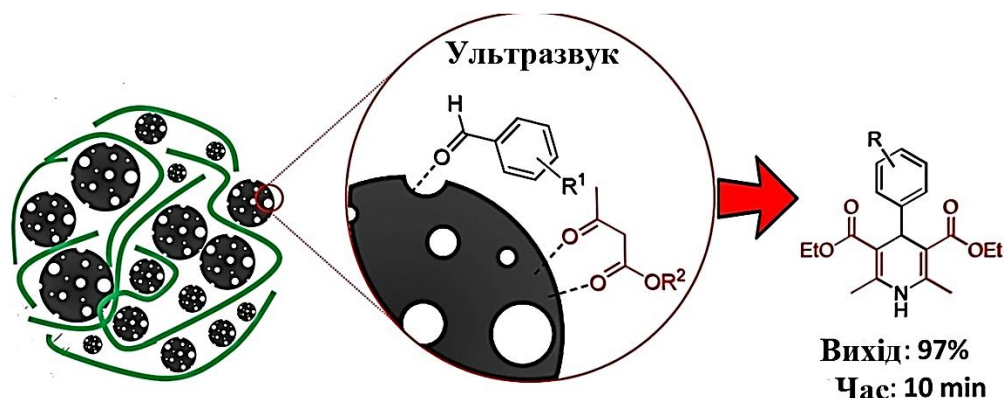
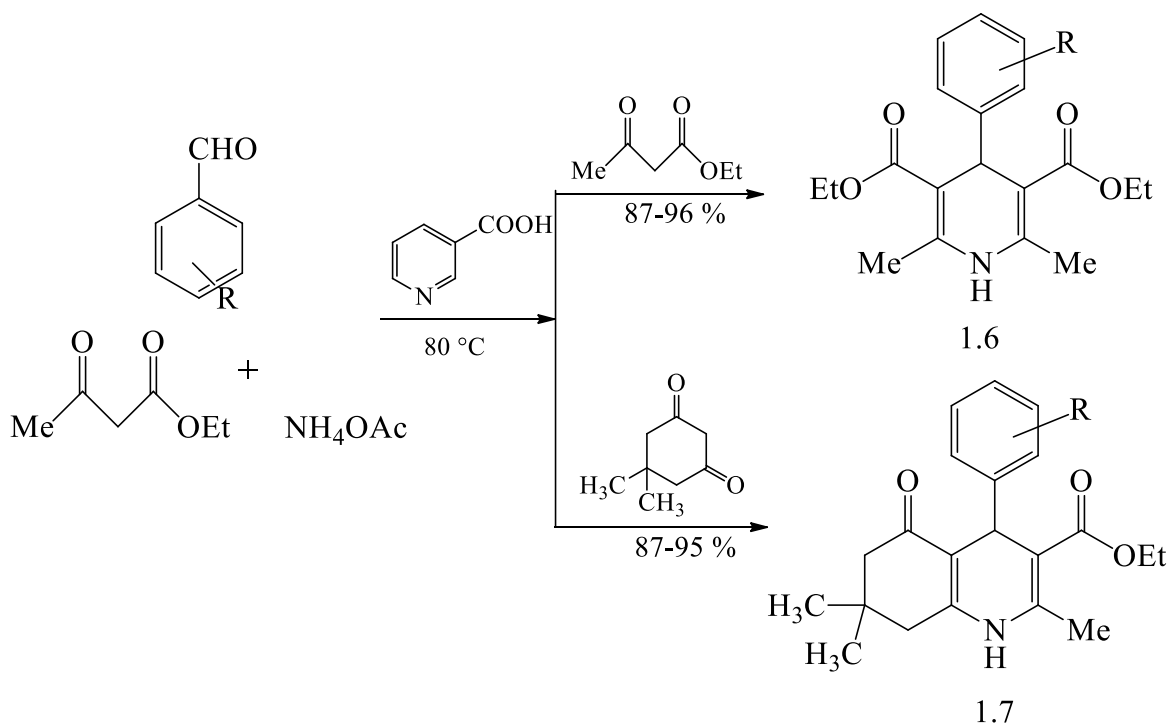


Рис 1.2. Нанокompозитна каталітична система целюлозної матриці та пемзи вулканічної породи.

Ще одним екологічно чистим каталізатором є нікотинова кислота, яка проявляє високу каталітичну природу, за допомогою її використання реакція може протікати без розчинника та за короткий час. Реакція одержання сполуки 1.6 триватиме 2-7 хвилин, а одержання сполуки 1.7 5-7 хвилин [10].



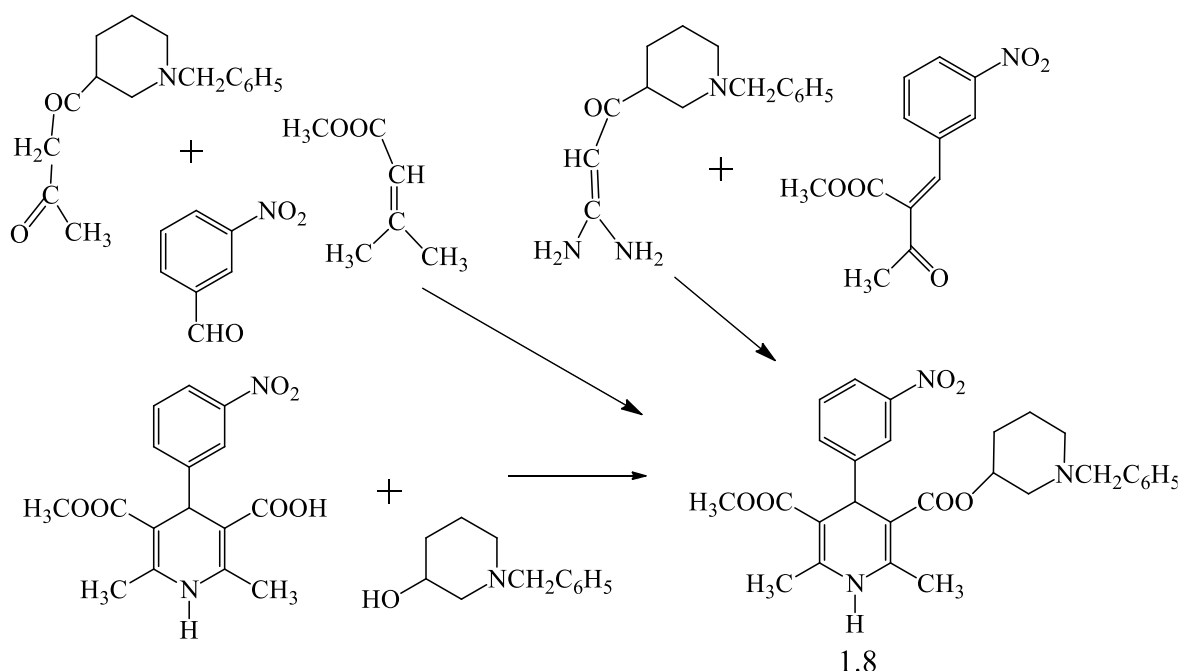
### *Похідні 1,4-дигідропіридину з замісниками в положенні 3 та 5*

Замісники в положенні 3 та 5 володіють значним впливом на фармакологічну дію похідних 1,4-ДГП. До змін біологічної активності

може призвести заміна однієї естерної групи на іншу естерну групу [11]. Найбільшу активність проявляють похідні сполуки, які є несиметричними у положеннях 3 та 5. Більш активні з них ті сполуки, в яких більш об'ємна естерна група зліва. Це пов'язано з тим, що вона володіє ліпофільними властивостями, і повинна розміщуватись поруч з ліпофільною частиною зв'язуючої ділянки. Права естерна група, яка є меншою за своїми розмірами, є важливою для утворення водневого зв'язку [12].

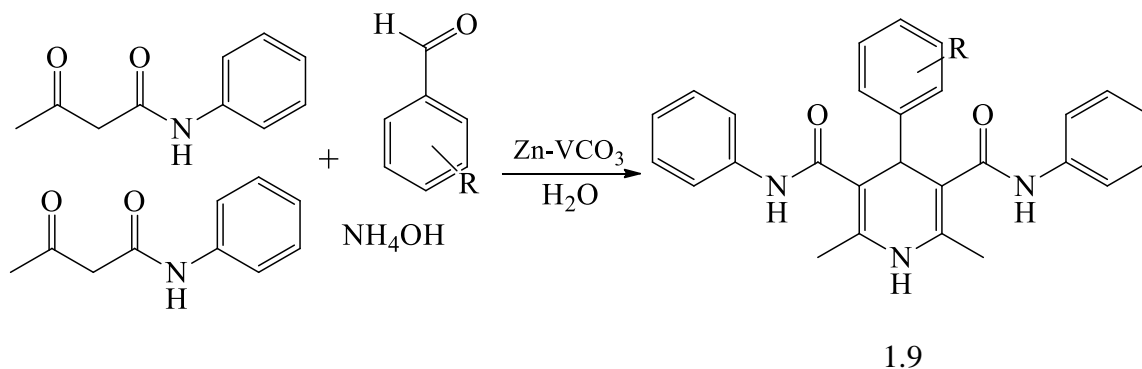
Бенидипін (1.8), є найбільш активним естером з похідних 1,4-дигідропіридину. Існує декілька шляхів його синтезу.

Також було синтезовано нециклічні аналоги, які містять в естерній частині похідного 1,4-дигідропіридину 3-діалкіламіно-2,2-диметилпропільний фрагмент.

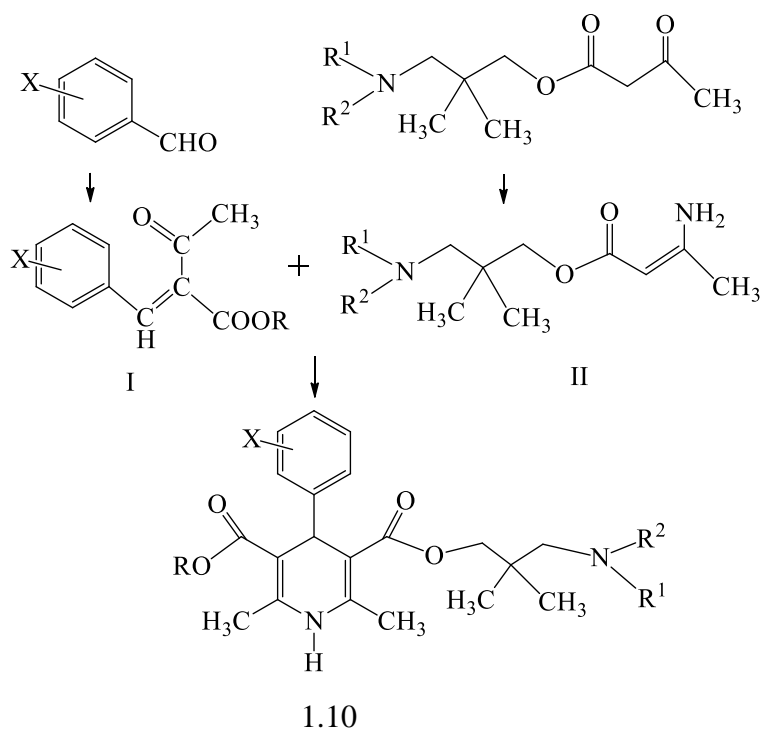


Встановлено, що гідротальцит  $Zn-VCO_3$  є чудовим твердим каталізатором для одностадійного синтезу трифенілпіридин-3,5-дикарбоксаміду (1.9) за допомогою класичної схеми реакції Ганча. Каталізатор проявляє свою активність у воді за температури 60 °C. Вихід продуктів становить 85-93 %, час протікання реакції

становить 2-3 години. Каталізатор можна використовувати повторно до 5 разів [13].



Завдяки конденсації заміщеного бензальдегіду з ацетооцтовим естером можна одержати несиметричні бензилідинові похідні ацетооцтового естеру. Далі, завдяки взаємодії амоніаку з відповідними ацетооцтовим естером одержати амінокротонові естри. Для синтезу несиметричного 1,4-дигідропіридину (1.10) використовують реакцію циклоконденсації бензилідинового похідного та амінокротонового естеру в середовищі етанолу. Одержана похідна сполука добре розчиняється в хлоридній кислоті [14].

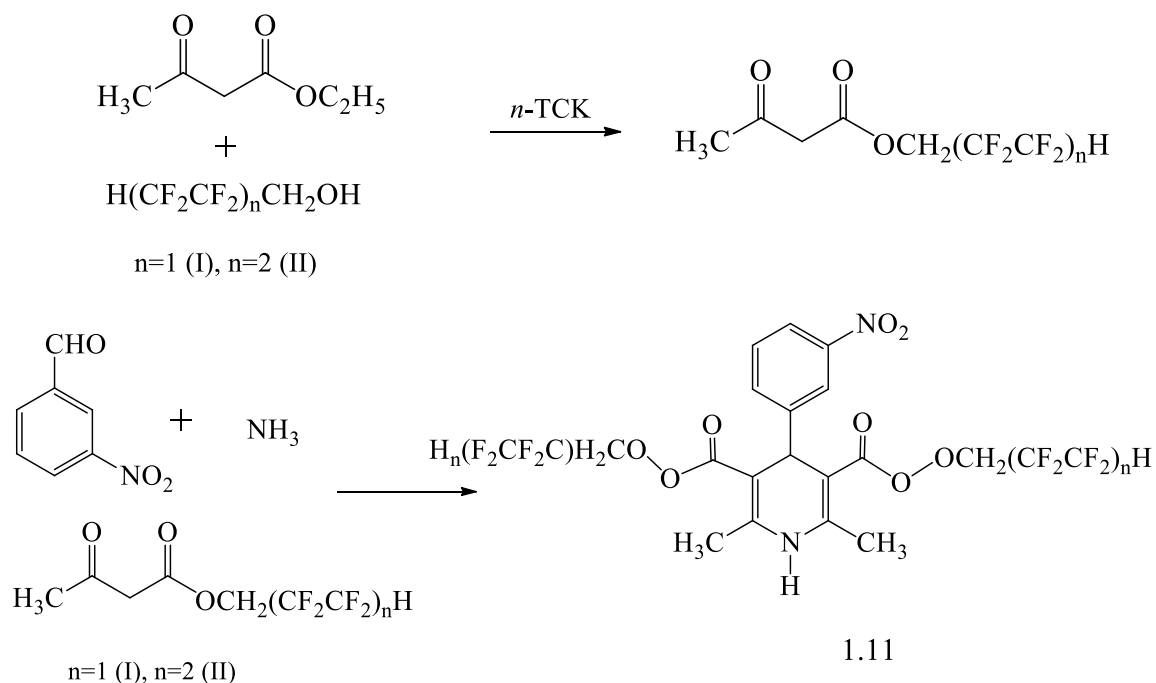


Ввести амідний фрагмент у положення 3 та 5 1,4-дигідропіридину можна двома шляхами. Перший полягає в трикомпонентній конденсації з

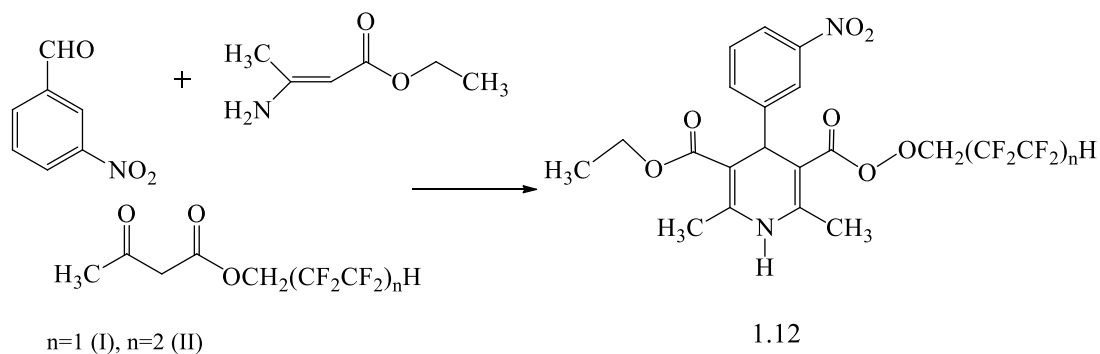
$\beta$ -дикарбонільним похідним, який містить амідний фрагмент, а другий шлях полягає в реакції амідування за естерними групами семікарбозидом [14].

Для одержання аналогів нітрендипіну з флуоровмісними замісниками в положенні 3 та 5 розроблено спеціальну методику. Згідно з якою, на першій стадії за допомогою реакції переестерифікації етилацетоацетату надлишком 2,2,3,3-тетрафлуоропропанола або 2,2,3,3,4,4,5,5-октафлуорамілового спирту в толуолі, спочатку одержують 2,2,3,3-тетрафлуоропропіловий і 2,2,3,3,4,4,5,5-октафлуораміловий ацетооцтові естери I та II. В якості каталізатора використовується *n*-толуенсульфокислота [15].

Наступна стадія включає трикомпонентну конденсацію естерів ацетооцтової кислоти I, II з *m*-нітробензальдегідом і амоніаком у співвідношенні 2:1:1 [15]. Продуктом реакції є симетричні 1,4-ДГП (1.11) з флуоровмісними замісниками в положенні 3 та 5.



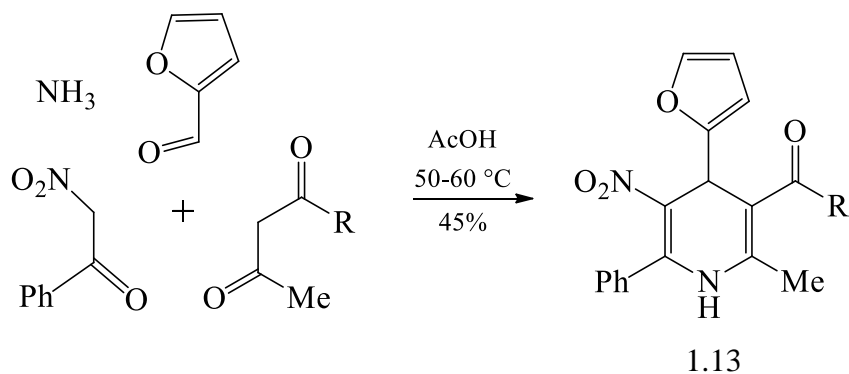
Для одержання несиметричних 1,4-дигідропіридинів (1.12), які є аналогами нітрендипіну застосовують конденсацію естерів I, II з *m*-нітробензальдегідом та метил-3-амінокротонатом в середовищі відповідного спирту-теломера.



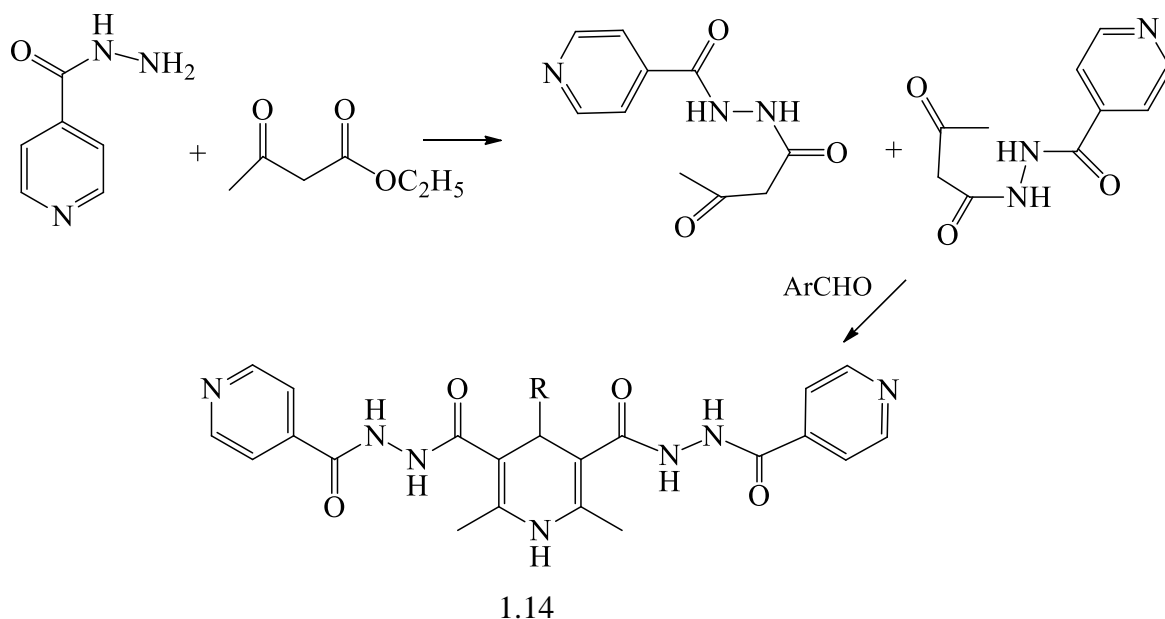
На сьогоднішній день дослідження багатокомпонентних реакцій (БКР), є одним із провідних напрямків сучасної органічної хімії та хімії майбутнього.

Багатокомпонентні реакції дозволяють в одну або декілька стадій, які проводяться без ізоляції будь-яких проміжних продуктів, синтезувати значну кількість гетероциклічних сполук, в тому числі похідні 1,4-дигідропіридину за реакцією Ганча.

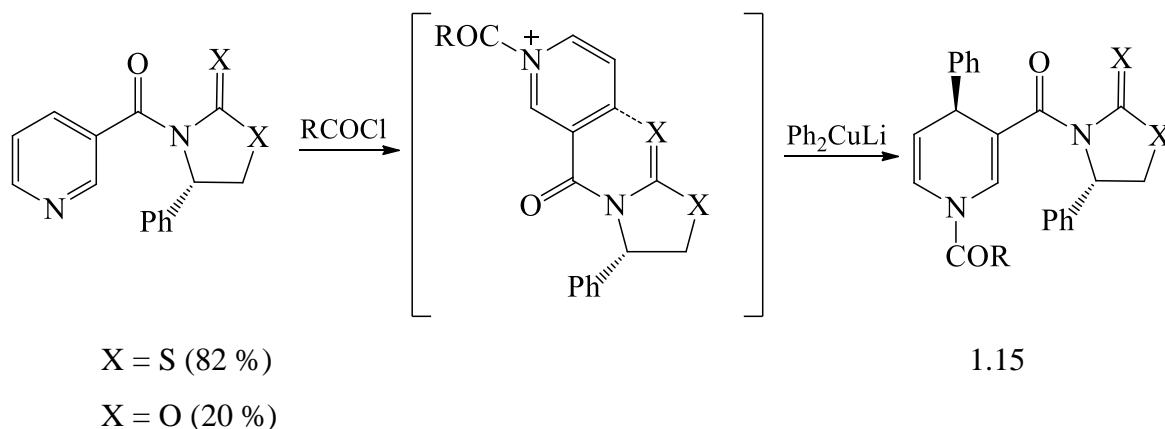
В якості прикладу БКР може слугувати реакція одержання 5-нітро-1,4-дигідропіридину (1.13) з 2-нітроацетофенону, ацетилацетону та фурфуролу, взятих в еквімолярних кількостях, і деякого надлишку амоніаку [16].



Ще одним прикладом БКР є реакція одержання ізоніазидів 1,4-дигідропіридинів (1.14), яка ґрунтується на взаємодії *N*-(3-оксобутаноїл) ізонікотиногідрозиду з арилальдегідом та розчином амоніаку ( $\omega(\text{NH}_3) = 25\text{--}30\%$ ). В якості каталізатора використовується барій нітрат [17].

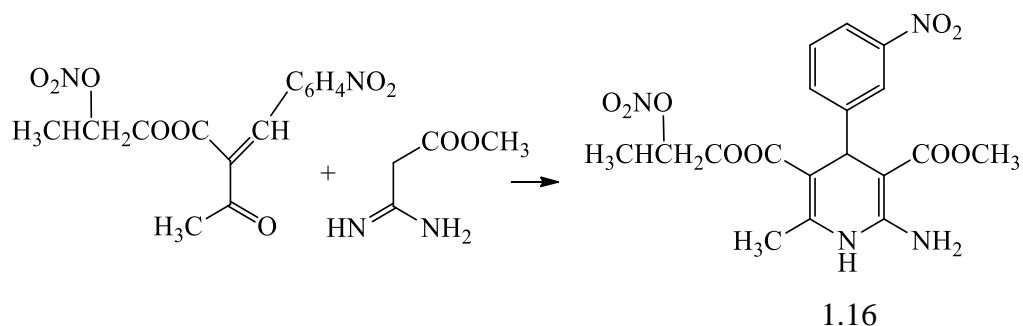


При діастереселективному асиметричному додаванні металоорганічних реагентів до піридинових солей можна одержати хіральні 1,4-дигідропіridини (1.15). Проміжні солі піридинію відіграють важливу роль у генерації стереоселективності реакції [18].

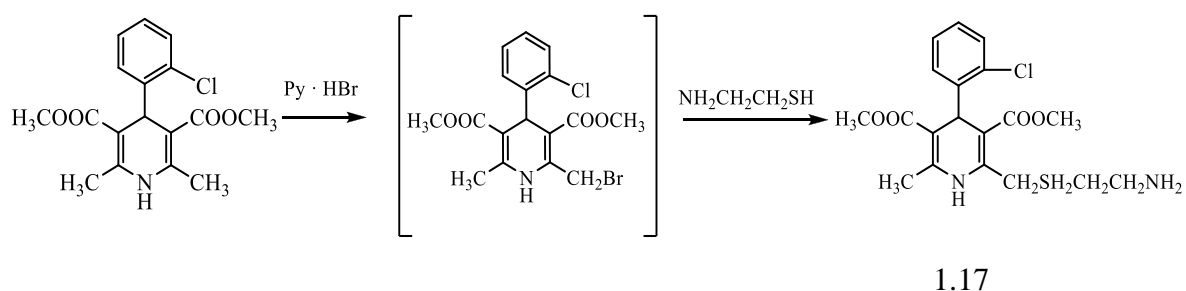


### *Похідні 1,4-дигідропіридину з замісниками в положенні 2 та 6*

В основі синтезу похідних 1,4-дигідропіридину з замісниками в положенні 2 та 6 лежить або прямий синтез, або реакції заміщення. 2-Метил-3-(2'-нітрооксипропоксикарбоніл)-4-(3'-нітрофеніл)-5-метокси-карбоніл-6-аміно-1,4-дигідропіридин (1.16) одержують конденсацією відповідного похідного бензиліденацетооцтової кислоти і амідину:

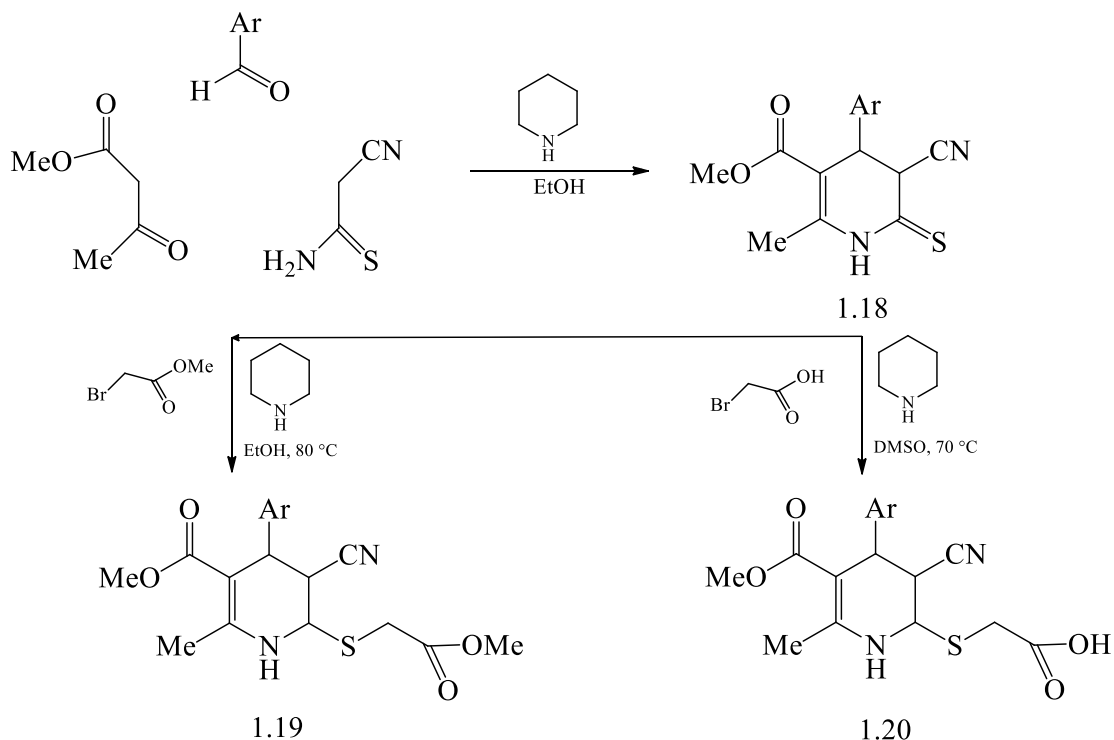


Інколи використовують реакції нуклеофільного заміщення. Наприклад, бромують 1,4-ДГП бромідом перброміда піридинію і в результаті заміщення броду в одержаному 6-бромометилпохідному одержують різноманітні 1,4-ДГП. Як приклад можна привести одержання 2-метил-3,5-диметоксикарбоніл-4-(2'-хлорфеніл)-6-(2-аміноетилтіометил)-1,4-дигідропіридину (1.17) [19]:



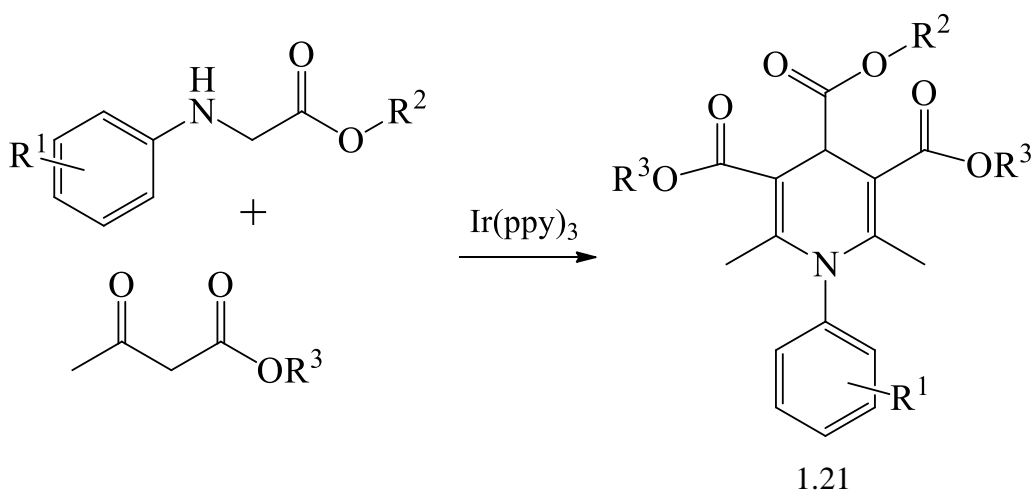
Було розроблено спеціальну методику, за якою в положення 6 можна ввести ліпофільну (метоксикарбонілметил) сульфанільну групу [20]. Вона полягає в трикомпонентній конденсації одного галогеноацетату, ароматичного альдегіду та 2-ціанотіоацетаміду. В результаті реакції утворюються 4-арил-5-ціано-3-метоксикарбоніл-2-метил-1,4-дигідропіридин-6-тіони (1.18). 6-Метилсульфаніл-1,4-дигідро-піридин-3-карбоксилати (1.19, 1.20) отримані шляхом алкілювання 1,4-дигідропіридин-6-тіолатів з метилбромоацетатом.





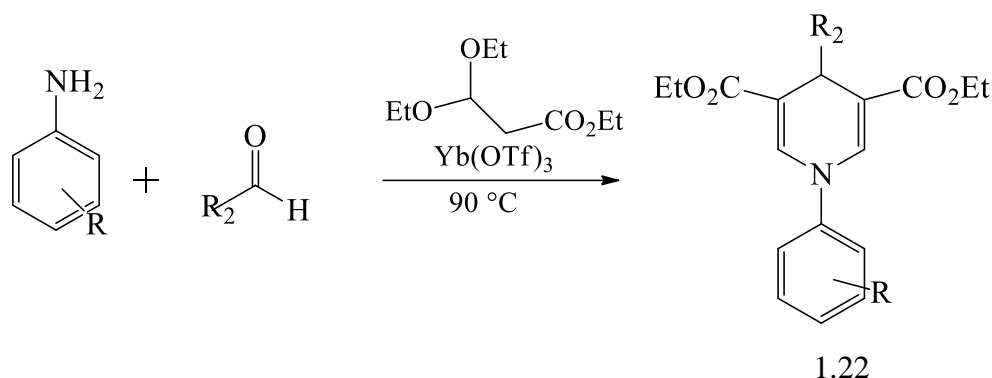
### *N*-заміщенні похідні 1,4-дигідропіридину

Фотокаталітична каскадна циклізація дозволяє за допомогою *N*-арилгліцину та  $\beta$ -кетоестерів одержувати різноманітні *N*-заміщенні 1,4-ДГП (1.21). В якості каталізатора використовують іридій, окисником виступає дикумілпероксид. Реакція протікає при кімнатній температурі та з задовільними практичними виходами синтезованих похідних [21].



З високим виходом 1,4-ДГП з замісниками в положенні 2 та 6 (1.22) були синтезовані з ароматичних альдегідів аніліну, та етил-3,3-диетоксипропіоату в присутності трифлата іттербію. На

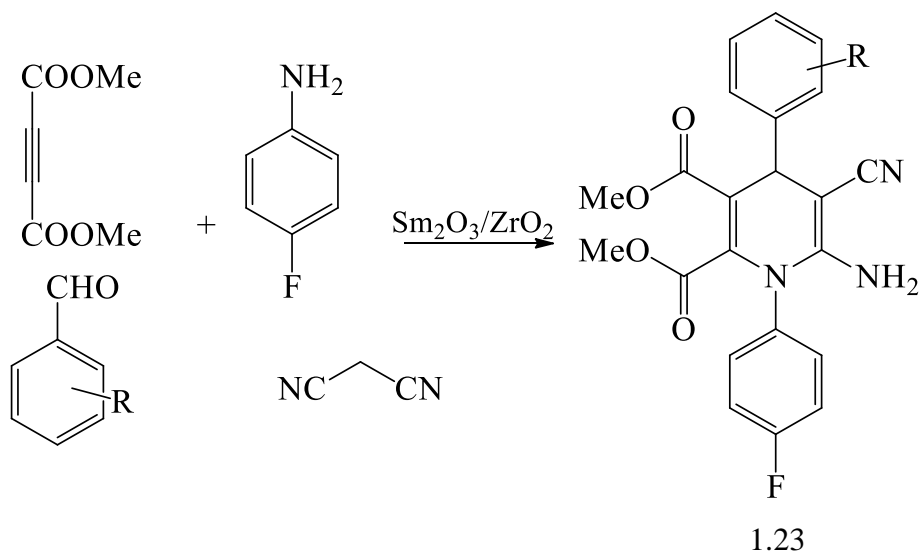
селективність проходження процесу впливає природа розчинника. Реакція протікає в м'яких умовах [22].



$R_1 = -OCH_3, Et, Pr$

$R_2 = CO_2Et, Ar$

Для синтезу нових функціоналізованих 1,4-дигідропіридинів (1.23) було розроблено чотирикомпонентну методику, згідно з якою відбувається взаємодія малононітрилу, заміщених альдегідів, диметилацетилендикарбоксилату та 4-фтораніліну в середовищі етанолу, при кімнатній температурі. В якості каталізатора використовують суміш оксидів  $Sm_2O_3/ZrO_2$ , реакція протікає за 20 хвилин [23].



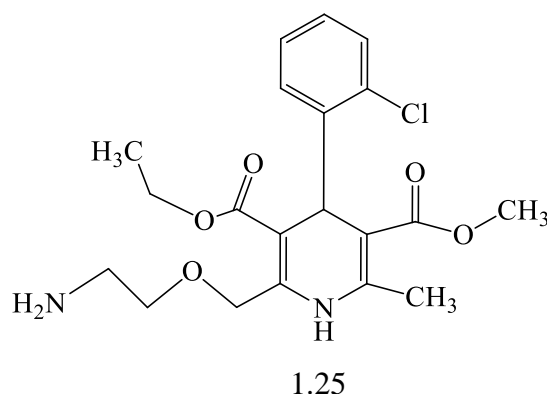
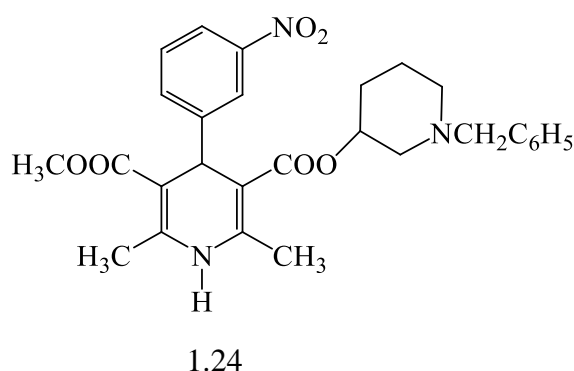
## 1.2. Біологічна активність похідних 1,4-дигідропіридину

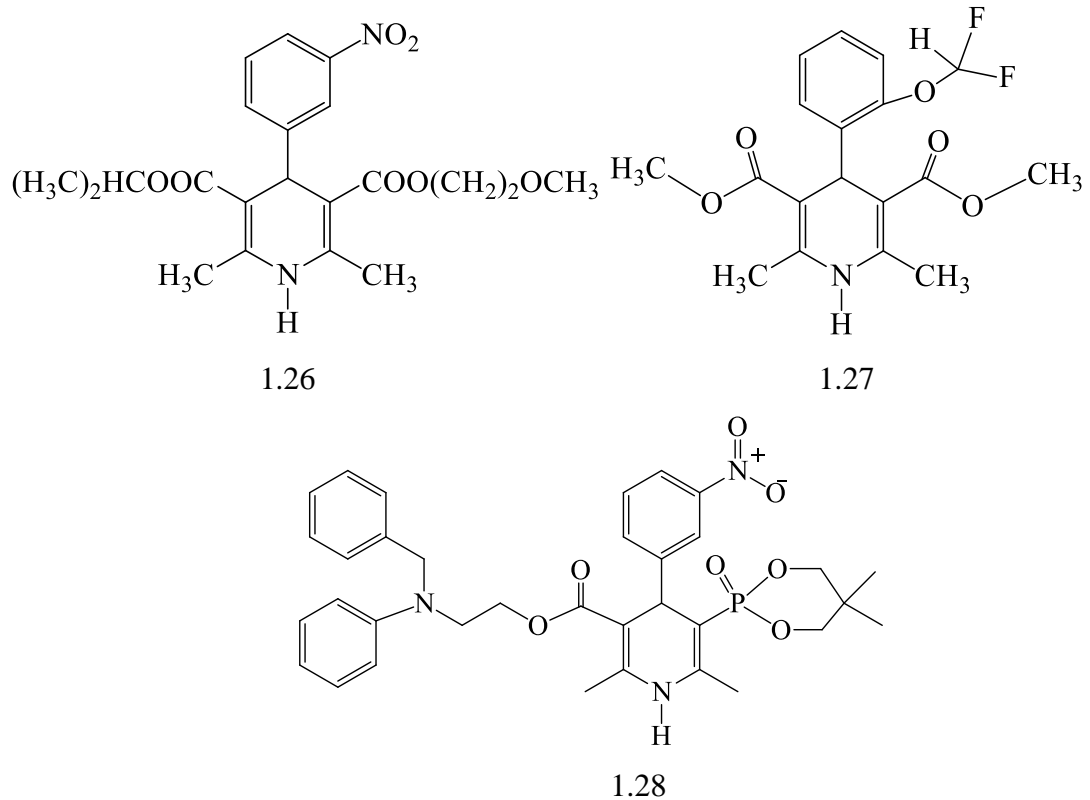
Похідні 1,4-дигідропіридину – це клас подібних хімічних речовин, які відіграють важливу роль у механізмі зв'язку збудження-скорочення

серцевих та гладких м'язів, модулюючи трансмембранний приплив позаклітинного кальцію [24]. За своєю природою вони є блокаторами кальцієвих каналів. Володіють здатністю розширювати коронарні судини, а також застосовуються для лікування гіпертонії та ішемічної хвороби серця. Похідні 1,4-дигідропіридину демонструють широкий спектр фармакологічної активності, а саме володіють протипухлинною, антигіпертензивною, протисудомною, знеболювальною, а також цитотоксичною активністю [25, 26].

Найбільш ефективні препарати були синтезовані в 80-90-х роках. На сьогоднішній день вони складають великий фармацевтичний блок антигіпертензивних засобів і вазодилаторів [27].

Антагоністи кальцію – велика група речовин, які здатні оборотно сповільнювати потік кальцію через повільні кальцієві канали. До дигідропіридинових антагоністів кальцію належить значна кількість препаратів, а саме бенидипін (1.24), апломодипін (1.25), німодипін (1.26), ніфедипін, нікардипін, фелодипін, лацидипін, форидон (1.27), ефонідипін (1.28), манідипін, цильнидипін. Всі ці речовини здатні знижувати артеріальний тиск, знижувати кальцієву перегрузку клітин, яка є причиною пошкодження міокарду, перешкоджають розвитку інфаркту, впливають на ковопостачання мозку, знижують прояви ішемії серця.





Механізм біодії (Рис. 1.3) дигідропіридинів ґрунтується на перекриванні каналів клітинної мембрани, через які з середовища, що оточує клітину (де концентрація йонів  $\text{Ca}^{2+}$   $3 \cdot 10^{-3}$  моль) у середину клітини (де концентрація йонів  $\text{Ca}^{2+}$   $1 \cdot 10^{-7}$  моль) поступають йони кальцію, які викликають різні біореакції, у тому числі скорочення гладеньких м'язів судин. Нормальний зворотний стік (відтік) відпрацьованих йонів кальцію проти градієнта концентрацій забезпечується ферментом кальцій-АТФазой (кальцієвим насосом, який використовує енергію АТФ, що одержується за реакцією  $\text{Enz} + \text{АТФ} \rightarrow \text{Enz} \cdot \text{Ф} + \text{АДФ} + \text{Е}$ ) при порушеннях їхнього зворотного транспорту з клітини або при дуже інтенсивному їх потраплянні у її середину. Виникає гіпертонія, збільшується навантаження на серцевий м'яз, що може привести до інфаркта міокарда. Дигідропіридини взаємодіють зі своїми рецепторами (ДГП-рецептори), які розташовані біля кальцієвих каналів і блокують останні. Це приводить до різкого зменшення потрапляння йонів  $\text{Ca}^{2+}$  у клітину, і таким чином, до розслаблення м'яза кровоносної судини,

зниження тиску та полегшенню роботи серця при ішемічній хвороби та інфарктах [28].

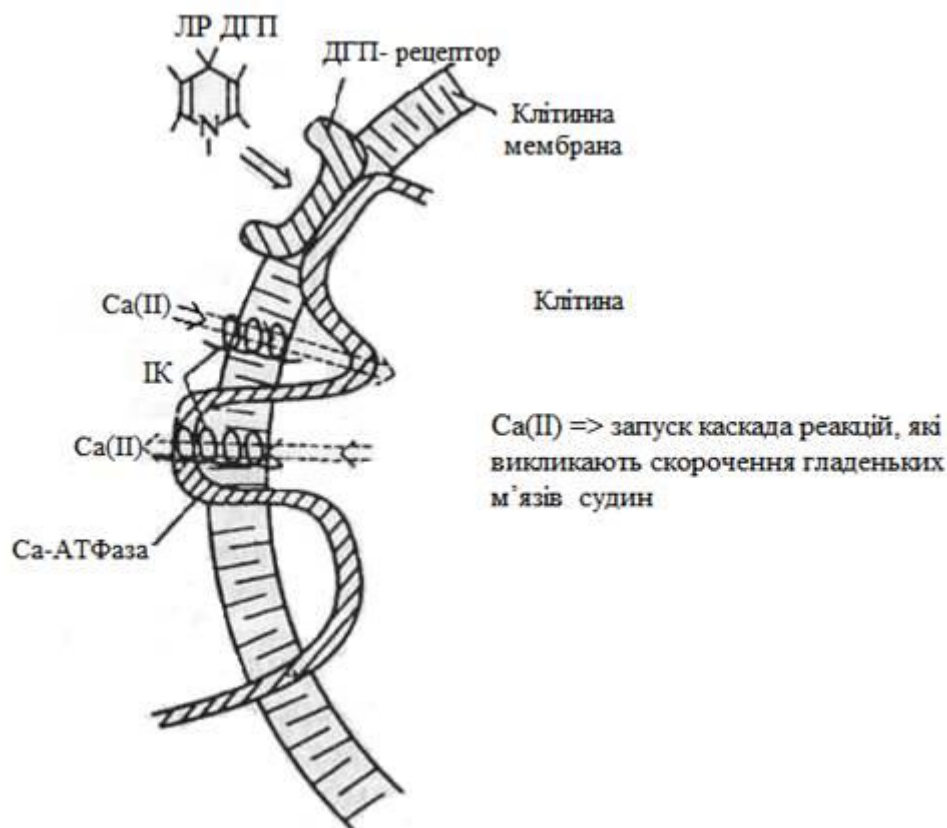
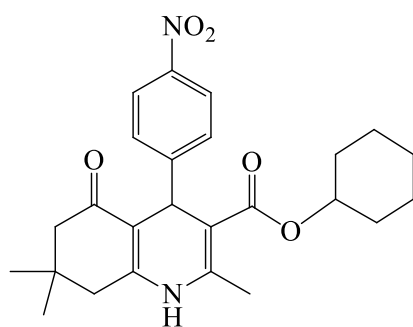
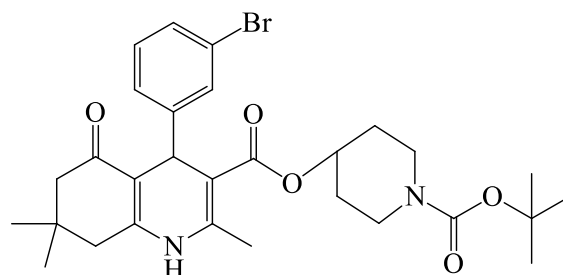


Рис. 1.3. Механізм дії дигідропіридинів.

Деякі сполуки типу 1.29 та 1.30 можуть брати участь в диференціації та проліферації клітин, а також володіють здатністю їх регенерувати. Досліджено, що ці сполуки можна використовувати для лікування деяких видів раку, таких як рак підшлункової залози, рак молочних залоз, колоктерального раку та метастатичну меланому [29]. Відомими інгібіторами раку також є *N*-незаміщені-1,4-дигідропіридини. Сполука 1.29 володіє також здатністю підвищувати активність двох протитуберкульозних препаратів.

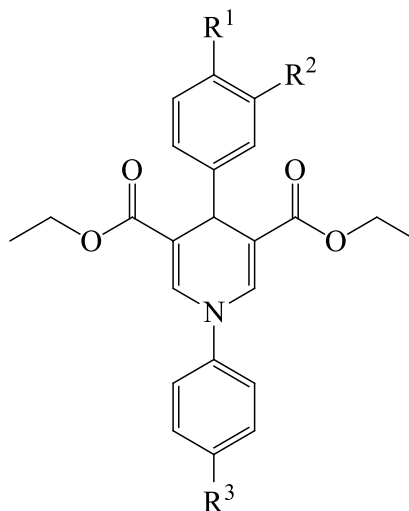


1.29



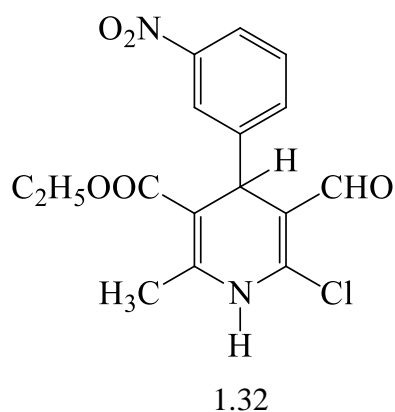
1.30

Як потенційні протитуберкульозні агенти синтезовано нові *N*-феніл-1,4-дигідропіридини (1.31), які являють собою новий клас сполук, які здатні шляхом втручання в насоси трансмембранного витікання, покращувати ефективність протитуберкульозних препаратів [30].



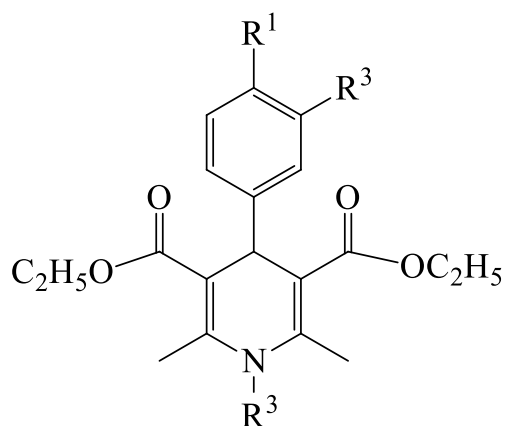
1.31

Гепатоцелюлярна карцинома є найпоширенішою та найважчою формою раку печінки, на неї припадає близько 80–90% первинних ракових захворювань печінки та 5% усіх ракових захворювань людини. Встановлено, що сполука (1.32) здатна проявляти протипухлинну дію, шляхом зменшення синтезу мітохондрій в ракових клітинах карциноми, а також роз'єднування цих клітин між собою [31].



Препарати, що містять серцевину 1,4-дигідропіридину, також володіють антипаразитним ефектом проти різних видів *Leishmania* і *Trypanosoma* [32].

Наявність у складі 1,4-дигідропіридинів симетричних та несиметричних довгих ланцюгів сприяє їхньому антиоксидантному потенціалу. Аналоги ніфедипіну, які містять у своєму складі пальмітинові та олеїнові ланцюги, демонструють антиоксидантну активність подібну до активності яку проявляє гідрокситолуен та Вітамін Е [33].



$R^1 = \text{NO}_2, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H};$

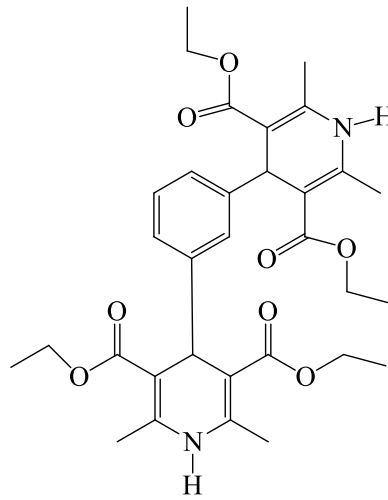
$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{NO}_2, R^3 = \text{H};$

$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H};$

$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Ph};$

Вченими також було досліджено здатність похідних біс-1,4-дигідропіридинів впливати на нирки щурів, які хворіють діабетом. Встановлено, що сполука (1.33) здатна збільшувати масу хворих щурів в порівнянні з контролем. 1,4-ДГП мав тенденцію знижувати гіперглікемію в нирках щурів в порівнянні з щурами, яким препарат не вводився. Також

сполука покращує виведення білка, кретиніну та сечовини, що свідчить про сприятливий вплив на ниркову гемодинаміку [34].

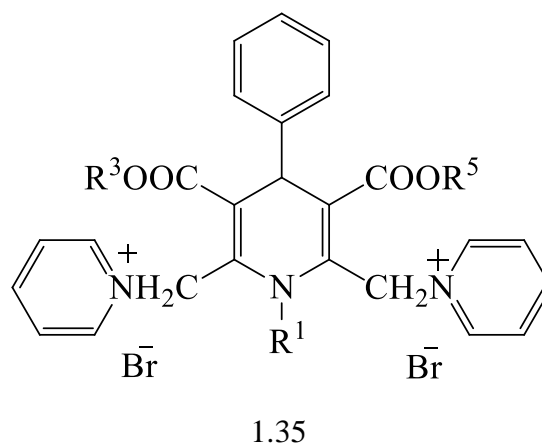
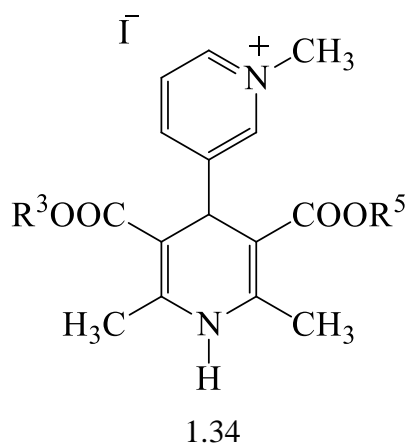


1.33

Біс-1,4-ДГП інгібуючи вхід  $\text{Ca}^{2+}$ , індукує вазодилатацію в судинному руслі нирок і, отже, може мати нефропротекторну дію проти індукованої діабетом ниркової дисфункції, але не робить істотного впливу на гіперглікемію [34].

Для того, щоб знайти нові ефективні та безпечні агенти для доставки генів, вченими було синтезовано та досліджено синтетичні амфифільні сполуки (1.34, 1.35) на основі структур 1,4-дигідропіридину. Дослідження показали, що деякі сполуки мають здатність утворювати комплекси з ДНК в клітинах *in vitro*. За рахунок того, що катіонні ліпосоми взаємодіють з ДНК електростатичними силами, що призводить до ущільнення ДНК, відбувається утворення комплексу. Потім цей комплекс прилипає до клітинної мембрани, що підлягає інтерналізації. Двозарядні сполуки конденсують ДНК ефективніше, ніж однозарядні, і конденсація збільшується зі збільшенням співвідношення  $+/-$  заряду між носієм і ДНК [35].





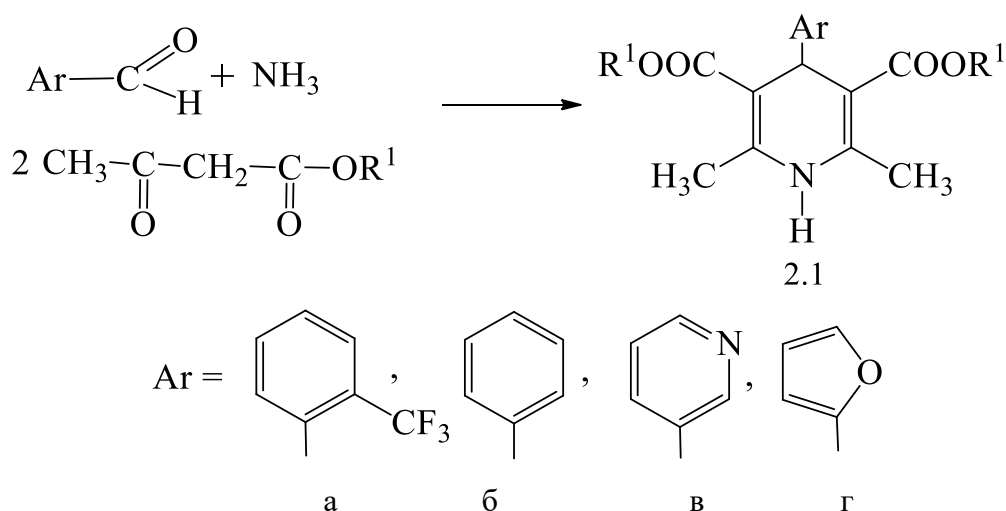
Отже, класична реакція Ганча – один із найпростіших та найекономічніших методів синтезу фармакологічно важливих похідних 1,4-дигідропіридину. Ці сполуки виконують роль блокаторів повільних кальцієвих каналів, використовуються для лікування гіпертонічної хвороби, ракових захворювань, здатні впливати на серцево-судинну систему. Деякі представники володіють антиоксидантними та антипаразитними властивостями.

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4-ГЕТЕРОАРИЛ- 1,4-ДИГІДРОПІРИДИНУ

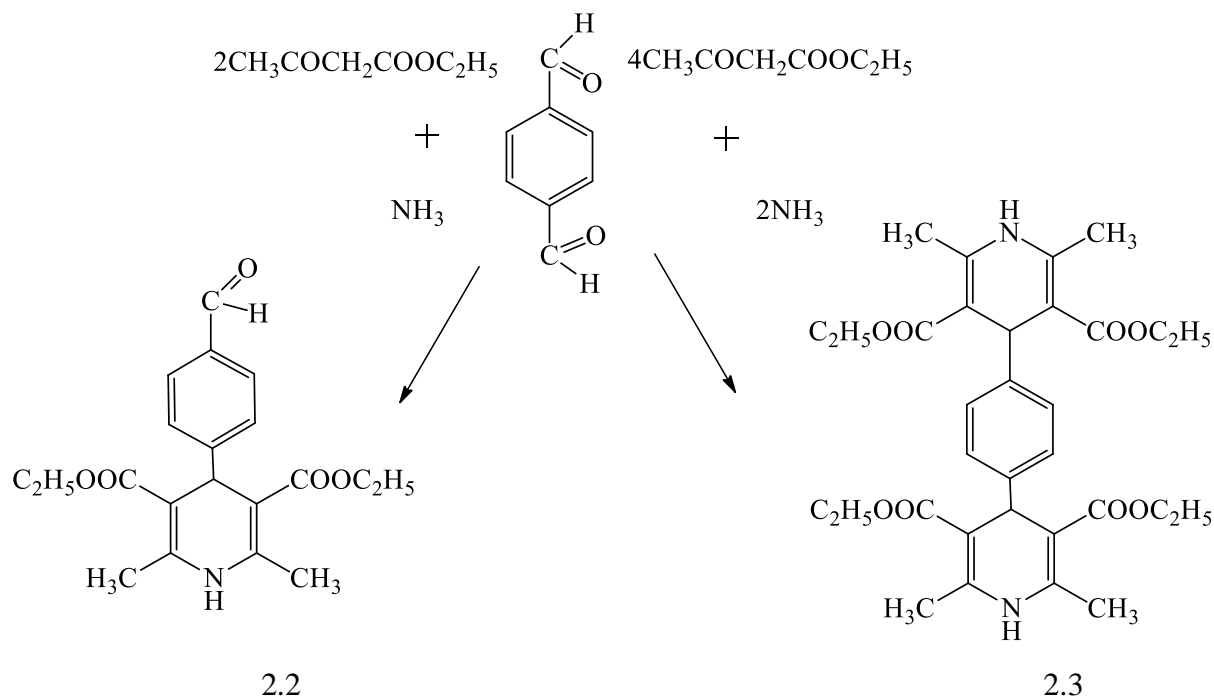
#### 2.1. Одержання похідних 4-арил- та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину

Як базова реакція для синтезу сполук типу 2.1 (а,б,в,г), використовувалася конденсація Ганча. Похідні 1,4-дигідропіридину було одержано за загальною методикою з відповідних альдегідів, ацетооцтового естеру та амоніаку в класичних умовах, при кип'ятінні у водно-етанольному розчині у співвідношенні 1 : 1 : 2.



Якщо одержувати похідні сполуку 1,4-ДГП використовуючи терафталевий альдегід, то можна висунути припущення, що в залежності від співвідношень реагентів 1 : 2 : 1 або 1 : 4 : 2 можна одержати монозаміщену (2.2) або дизаміщену сполуку (2.3) [27].

Встановлено, що синтезовані сполуки мають однакові температури плавлення та ідентичні результати елементарного аналізу, що свідчить про те що, в обох випадках реакція проходить відразу по двох альдегідних групах і утворюється сполука 2.3. ПМР-спектри одержаних сполук зображені на рис 2.1 та рис 2.2.



ПМР-спектри одержаних сполук зображені на рис 2.1 та рис 2.2.

Виходячи з ПМР-спектрів обидві сполуки ідентичні, про що свідчить відсутність сигналу протонів метиленової групи естерного угруповання ( $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), сигналів протонів метильної груп при подвійному зв'язку ( $-\text{C}=\text{CCH}_3$ ), а також відсутність сигналу протона альдегідної групи у слабкому полі в інтервалі 9-10 м. ч.. Протони у положенні 1 (N-H) та 4 (C-H) мають однакові зсуви та інтенсивності, хоча у випадку 3,5-дикарбоетокси-4-(4-формілфеніл)-2,6-диметил-1,4-дигідропіридину (2.2) інтенсивність повинна бути в 2 рази менша, сигнал протонів бензенового кільця представлений у вигляді синглету, що свідчить про їх еквівалентність.

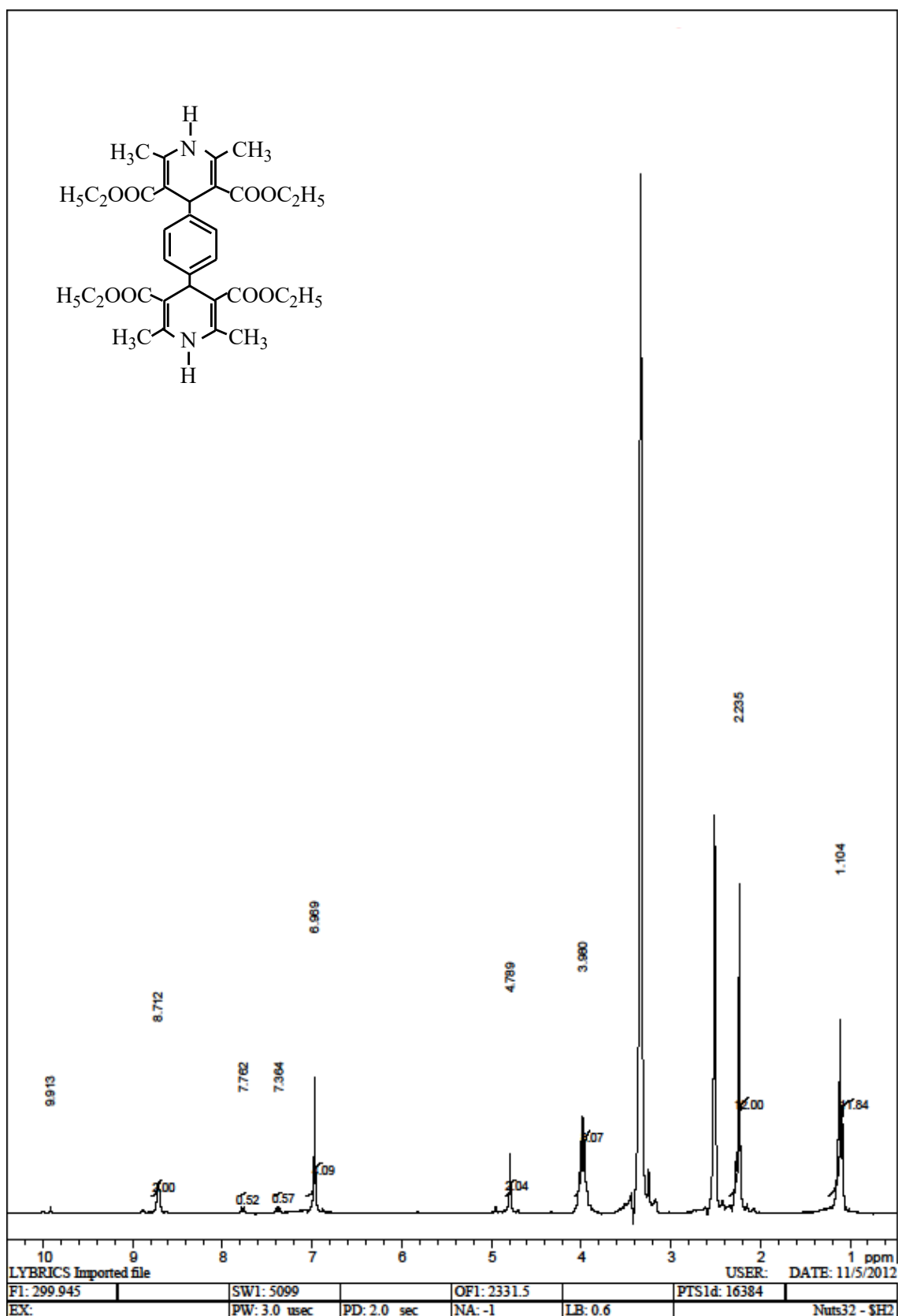


Рис 2.1. ПМР-спектр (1,4-біс(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідропіридин) бензену)

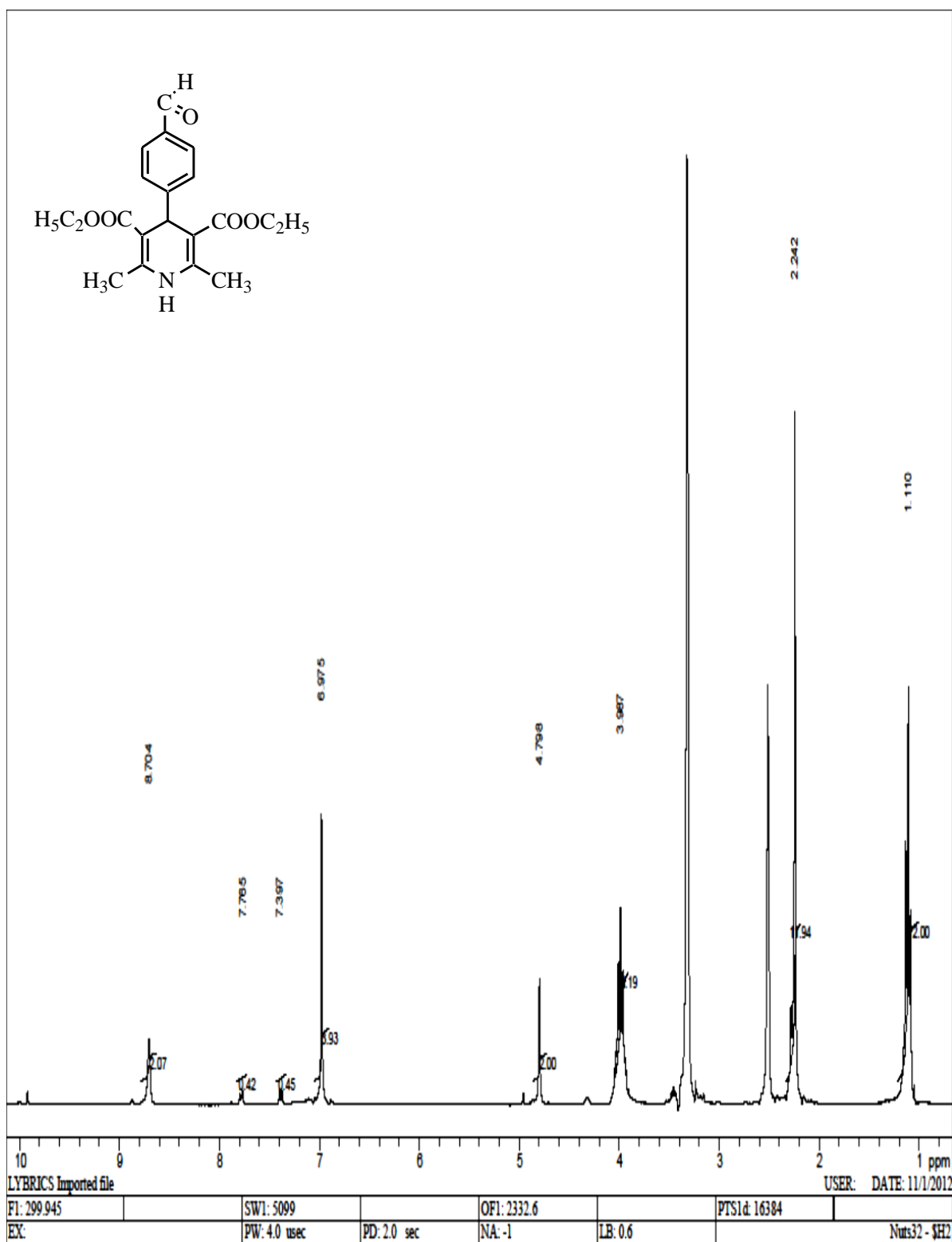
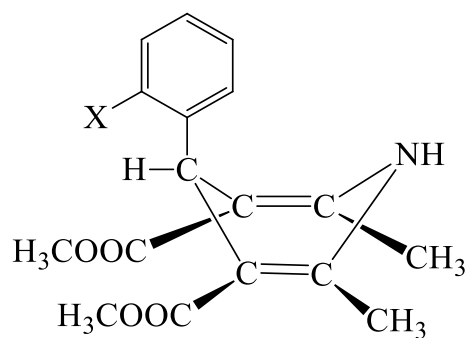


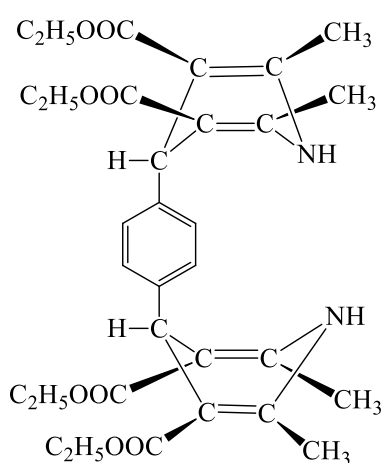
Рис 2.2. ПМР-спектр (3,5-дикарбоетокси-4-(4-формілфеніл)-2,6-диметил-1,4-дигідропіридину).

У результаті рентгеноструктурних аналізів різних похідних 4-арил-1,4-дигідропіридинів доведено, що такі сполуки мають конформацію ванни (2.4) з арильним замісником у аксіальному положенні та ортогональним замісником (X) відносно дигідропіридинового кільця [3]:

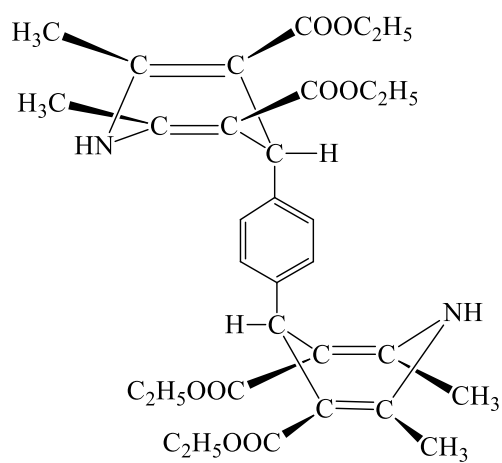


2.4

У випадку 1,4-біс-(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідро-піридин) бензену ми припускаємо існування двох конформацій молекули:

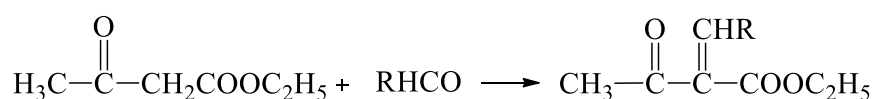
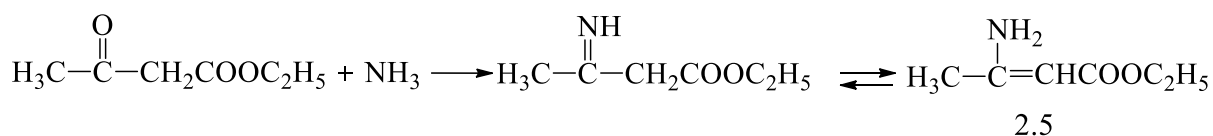


2.3a



2.3b

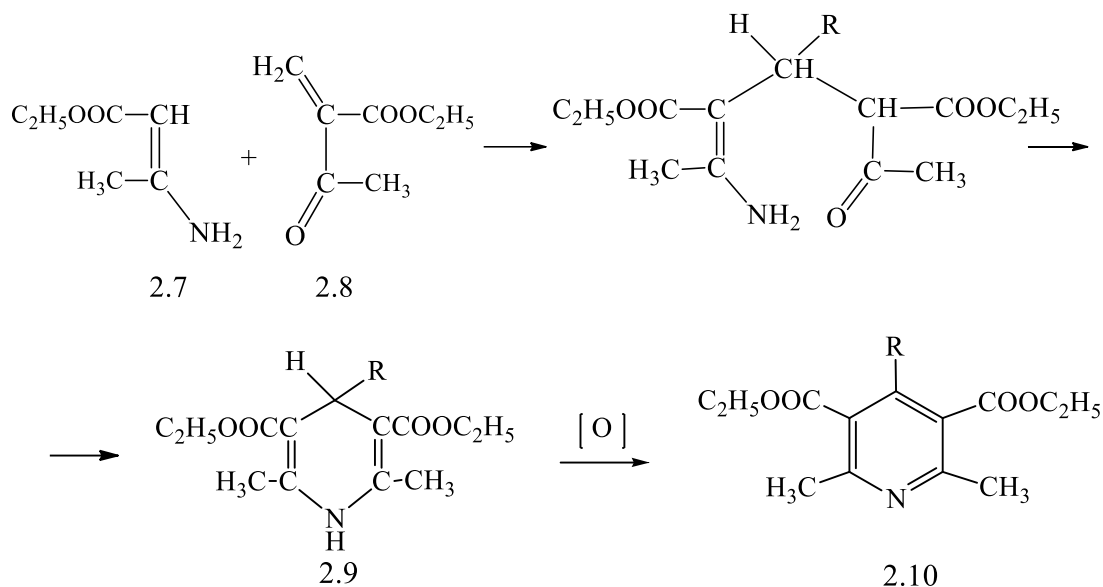
Відомо два припущення про механізм синтезу Ганча. Відповідно з першим, на першій стадії амоніак реагує з однією з молекул ацетооцтового естеру з утворенням естеру  $\beta$ -амінокротонової кислоти (2.5), а інша, взаємодіючи з альдегідом у присутності основи (амоніаку) за Кневенагелем, утворює алкіліден (або ариліден) ацетооцтовий естер (2.6) [36,37]:



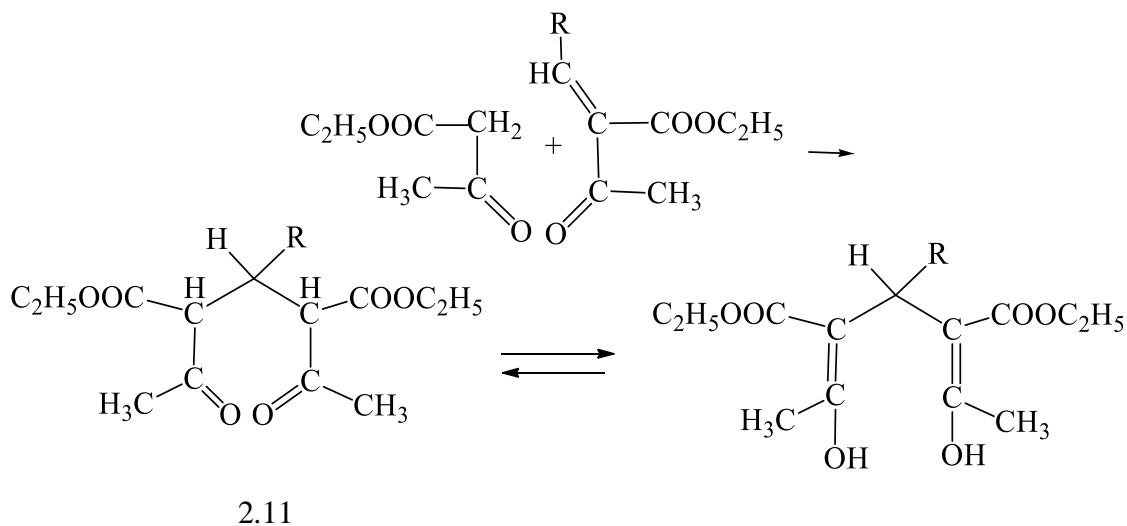
2.6

Наступна стадія: два початкових продукти реакції вступають в реакцію один з одним таким чином, що амінокротоновий естер (2.7) приєднується до подвійного зв'язку алкіліден (або ариліден)

ацетоцтового естеру (2.8), утворюючи 1,4-ДГП (2.9), подальше окиснення якого, призводить до піридину (2.10):

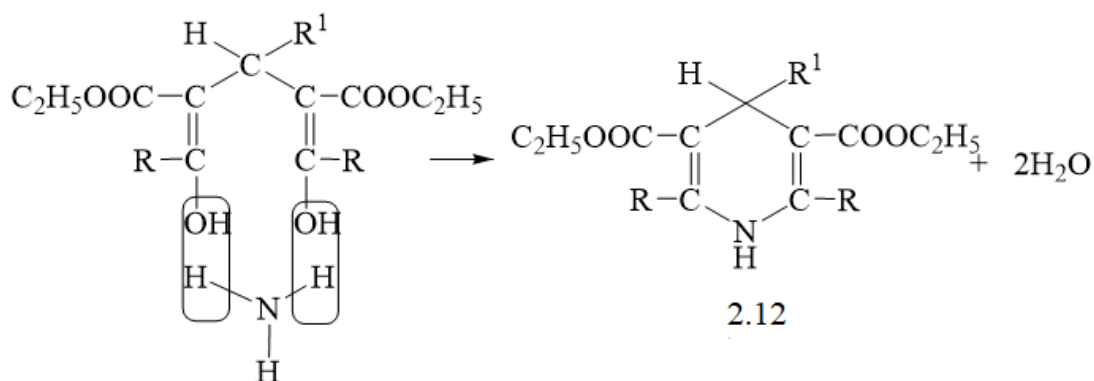


Згідно з другим припущенням утворений в умовах синтезу Ганча алкіліде (або ариліден) ацетоцтовий естер (2.8) може спочатку вступити з новою молекулою ацетоцтового естеру в конденсацію Міхаеля і утворити 1,5-дикетон (2.11):



Замикання піридинового циклу є останньою стадією. Механізм циклізації полягає в початковому приєднанні амоніаку до енольної форми 1,5-дикетону (2.11) з утворенням похідної 1,4-ДГП (2.12).

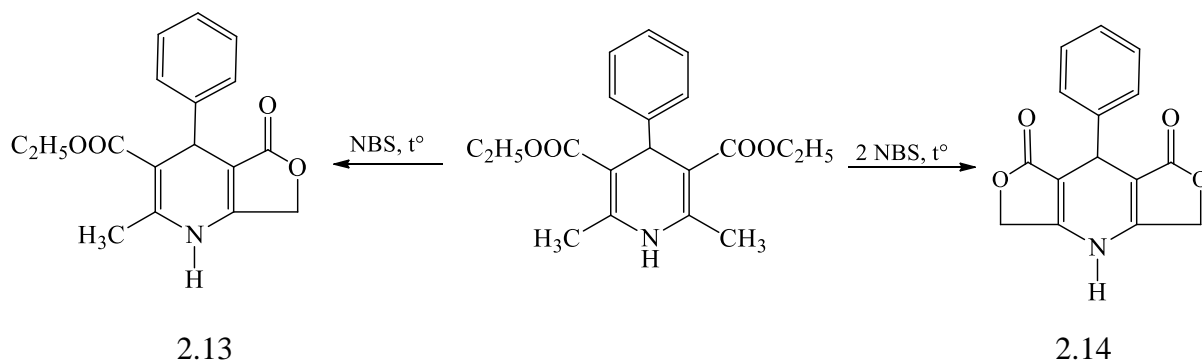
Похідні 1,4-ДГП, які містять у своєму складі лактону групу були синтезовані при м'якому бромованні N-бромсукцинімідом у співвідношенні 1:1 та 1:2 з наступним замиканням фуранового циклу.



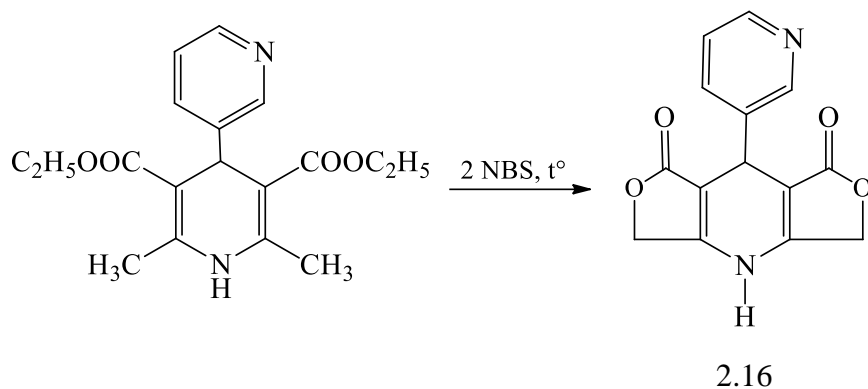
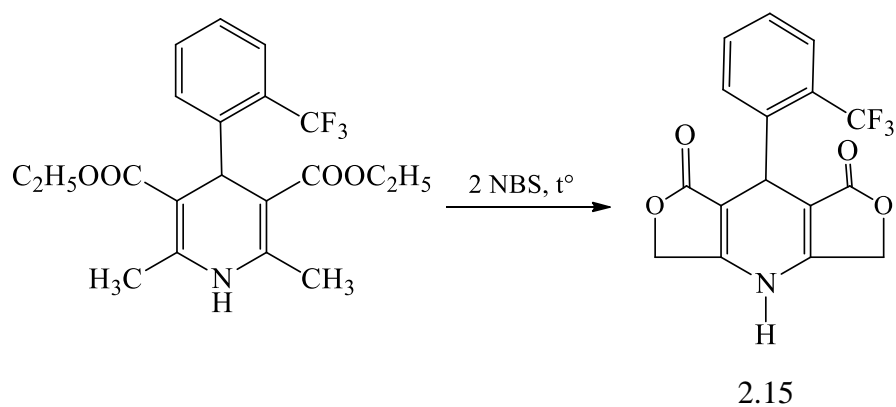
Бромовання 4-арил- та 4-гетерил-1,4-ДГП N-бромсукцинімідом відбувалося при перемішуванні на магнітній мішалці за кімнатної температури в хлороформі протягом 1 год, наступне замиканням фуранового циклу здійснювалось при кип'ятінні розчинів бромопохідних протягом 1 год.

Були одержані наступні сполуки:

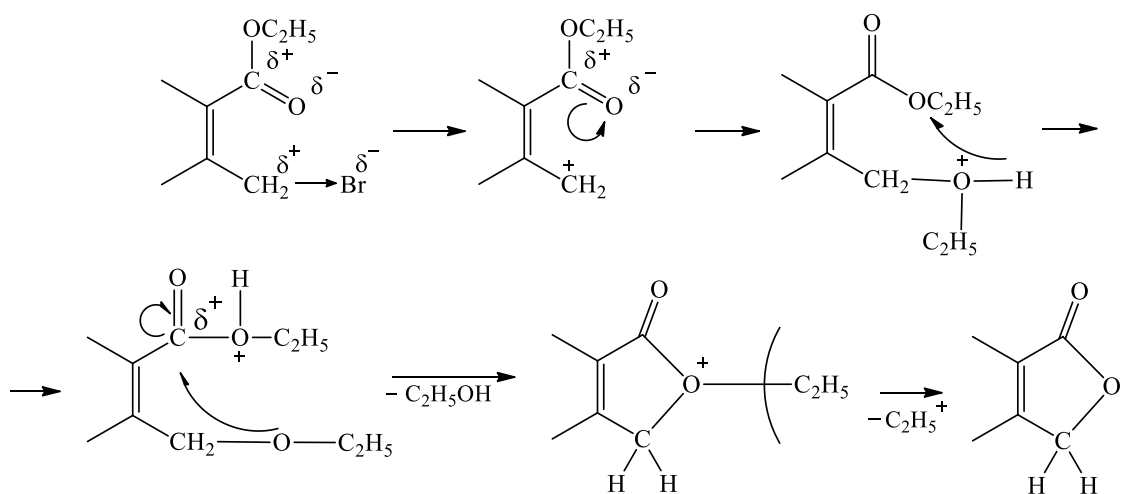
- 6-Метил-7-карбоетокси-1-оксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(фуру)-[3,4-b]-піридин (2.13);
- 1,7-Діоксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-b;3,4-e]-піридин (2.14);
- 1,7-Діоксо-8-(2-трифлуорометилфеніл)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-b;3,4-e]-піридин (2.15);
- 1,7-Діоксо-8-(3-піридин)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-b;3,4-e]-піридин (2.16)







Утворення лактонів похідних 1,4-дигідропіридину відбувається за наступним механізмом: спочатку відбувається відщеплення аніону  $\text{Br}^-$  з утворенням стійкого алільного карбкатиону, далі нуклеофільне приєднання спирту, та міграція протону до атому Оксигену алкоксигрупи естерного угруповання. Потім відбувається відщеплення молекули спирту та внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака атому Карбону карбонільної групи з відщепленням алкільної групи [38]:

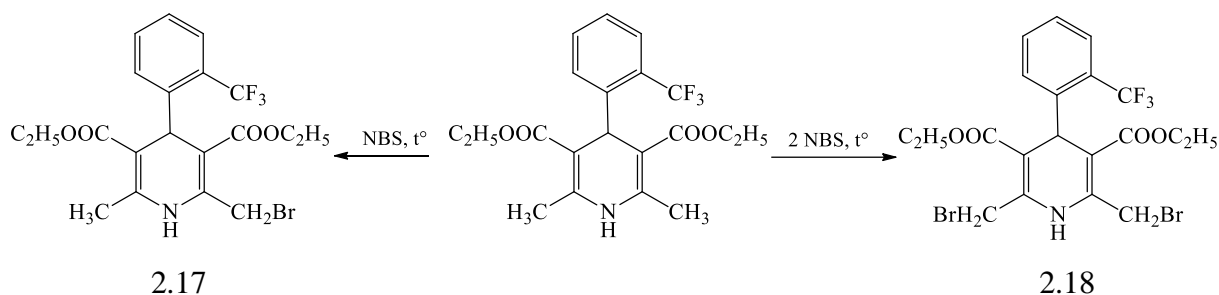


Бромовання метильних груп 2,6-диметил-1,4-дигідропіридинів є ключовим етапом у процесі синтезу 1,4-дигідропіридинів з катіонними

фрагментами для подальших біологічних досліджень [39]. Тому, також було здійснено синтез бромпохідних 1,4-дигідропіридину. Бромовання 4-арил- та 4-гетерил-1,4-ДГП *N*-бромсукцинімідом відбувалося при перемішуванні на магнітній мішалці за кімнатної температури в хлороформі протягом 1 год. Після проходження реакції, в колбу доливають води, та залишають на холоді.

Було одержано наступні сполуки:

- 2-бромометил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-6-метил-1,4-дигідропіридин (2.17)
- 2,6-дибромометил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин (2.18)



## 2.2. Експериментальна частина

### 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин (2.1 а)

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2-трифлуорометилбензальдегід об'ємом 9,44 см<sup>3</sup> (0,072 моль), розчин амоніаку об'ємом 7,8 см<sup>3</sup> (0,072 моль) і ацетооцтовий естер об'ємом 13,34 см<sup>3</sup> (0,144 моль) і етиловий спирт об'ємом 40 см<sup>3</sup>. Вміст колби кип'ятять на водній бані протягом 5 год. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з етанолу та води.

Вихід – 15,84 г (55,4%). Тпл. = 144-147 °С.

**2,6-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин  
(2.1 б)**

У круглодонну колбу поміщають бензальдегід об'ємом 4 см<sup>3</sup> (0,04 моль), ацетооцтовий естер об'ємом 20,8 см<sup>3</sup> (0,16 моль), концентрований водний розчин амоніаку об'ємом 30 см<sup>3</sup> (0,08 моль) і етиловий спирт об'ємом 35 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 6 год зі зворотнім холодильником, потім охолоджують до кімнатної температури. Утворений осад відфільтровують у вакуумі водострумного насосу потім перекристалізують з етилового спирту і води.

Вихід – 12,2 г (87,4%). Тпл. = 157-158 °С.

**2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-  
1,4-дигідропіридин (2.1 в)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 3-піридинальдегід 6,78 об'ємом см<sup>3</sup> (0,072 моль), розчин амоніаку об'ємом 7,8 см<sup>3</sup> (0,072 моль) і ацетооцтовий естер об'ємом 13,34 см<sup>3</sup> (0,144 моль) і етиловий спирт об'ємом 40 см<sup>3</sup>. Вміст колби кип'ятять на водяній бані протягом 5 год. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з етилового спирту і води.

Вихід – 12,72 г (64,4%). Тпл. = 140-141 °С.

**2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин  
(2.1 г)**

У круглодонну колбу поміщають фурфурол об'ємом 4 см<sup>3</sup> (0,04 моль), ацетооцтовий естер об'ємом 20,8 см<sup>3</sup> (0,16 моль), концентрований водний розчин амоніаку об'ємом 30 см<sup>3</sup> (0,08 моль) і етиловий спирт об'ємом 40 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 6 год зі зворотнім холодильником, далі охолоджують до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровують у вакуумі водострумного насосу і перекристалізують з водного розчину етанолу.

Вихід – 14,6 г (82,1 %). Тпл. = 150-155 °С.

**(3,5-дикарбоетокси-4-(4-формілфеніл)-2,6-диметил-  
1,4-дигідропіридин) (2.2)**

У круглодонну термостійку колбу поміщають терефталевий альдегід масою 3,35 г (0,12 моль), ацетооцтовий естер об'ємом 15,24 см<sup>3</sup> (0,24 моль), концентрований водний розчин амоніаку об'ємом 60 см<sup>3</sup> (0,12 моль) і етилового спирт об'ємом 50 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш кип'ятять на піщаній бані протягом 3 год зі зворотнім холодильником. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровують у вакуумі водострумного насосу і перекристалізують з водного розчину етанолу.

Тпл. = 285-287 °С. Реакція пройшла одразу по двох альдегідних групах, утворився 1,4-біс(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідропіридин) бензен (2.5), Тпл. змішаної проби = 284-285 °С, результати елементного аналізу та ПМР-спектроскопії ідентичні з результатами 1,4-біс-(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідропіридин)бензену (2.3).

**1,4-біс(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-  
1,4-дигідропіридин) бензен (2.3)**

У круглодонну термостійку колбу поміщають терефталевий альдегід масою 5,36 г (0,04 моль), ацетооцтовий естер об'ємом 21,2 см<sup>3</sup> (0,16 моль), концентрований водний розчин амоніаку об'ємом 20 см<sup>3</sup> (0,08 моль) і етилового спирту об'ємом 40 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 3 год зі зворотнім холодильником, потім охолоджують до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровують у вакуумі водострумного насосу і перекристалізують з водного розчину етанолу.

Вихід – 9 г (48,7 %). Тпл. = 287-289 °С.

**6-Метил-7-карбоетокси-1-оксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(фуру)-3,4-в]-піридин (2.13)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин масою 3,3 г (0,01 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'яють 1 годину. Додають воду, залишають на холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з етанолу.

Вихід – 1,1 г (36,9 %). Тпл. = 184-186 °С.

**1,7-Діоксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуру)-[3,4-в;3,4-е]-піридин (2.14)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин масою 1,65 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'яють 1 годину. Додають воду, залишають на холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з етанолу.

Вихід – 0,84 г (62,2 %). Тпл. = 245-247 °С.

**1,7-Діоксо-8-(2-трифлуорометилфеніл)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуру)-[3,4-в;3,4-е]-піридин (2.15)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин (0,005 моль) масою 1,985 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'яють 1 годину. Додають воду, залишають на

холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з етанолу.

Вихід – 0,72 г (31,3 %). Тпл. = 291-292 °С.

**1,7-Діоксо-8-(3-піридин)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-  
[3,4-b;3,4-e]-піридин (2.16)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридин масою 1,65 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'ятять 1 годину. Додають воду, залишають на холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу та перекристалізують з ізопропілового спирту.

Вихід – 0,6 г (29,7%). Тпл. = 250-252 °С.

**1-(2-бромометил-6-метил-3,5-дикарбоетокси-  
1,4-дигідропіридин)-4-(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-  
1,4-дигідропіридин)бензен**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 1,988 г (0,0035 моль) 1,4-біс(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідропіридин) бензену, 0,62 г (0,0035 моль) *N*-бромсукциніміду і 20 см<sup>3</sup> етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі на магнітній мішалці. Додають воду, залишають на холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насосу. Осад перекристалізують з водного розчину етилового спирту.

Тпл. = 288-291 °С. Змішана проба з вихідною сполукою Тпл. = 288-290 °С. Проба Бельштейна негативна.

Також у якості розчинника використовували хлороформ. Але у всіх двох випадках продукт бромовання одержати не вдалося.

**1,7-Діоксо-8-фурано-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-  
[3,4-b;3,4-e]-піридин**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин масою 1,585 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'ятять 1 годину. Додають воду, залишають на холоді.

Продукт не виділено.

**1,7-Діоксо-8-(4-гідроксифеніл)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-  
[3,4-b;3,4-e]-піридин**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(4-гідроксифеніл)-1,4-дигідропіридин масою 1,65 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,78 г (0,01 моль) і хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Потім кип'ятять 1 годину. Додають воду, залишають на холоді.

Продукт не виділено.

**2-бромометил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-  
6-метил-1,4-дигідропіридин (2.17)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин масою 1,96 г (0,002 моль), *N*-бромсукцинімід масою 0,875 г (0,002 моль), та хлороформ об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Реакційну суміш перемішують на магнітній мішалці протягом 1 год при кімнатній температурі. Додають воду, та залишають на холоді. Осад, що випав відфільтрують у вакуумі водострумного насосу. Сполуку перекристалізують з етилового спирту і води.

Вихід продукту 1,2 г (35%);  $T_{пл} = 127^{\circ}\text{C}$ .

**2,6-дибромометил-3,5-дикарбоетокси-  
4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин (2.18)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин масою 2 г (0,005 моль), *N*-бромсукцинімід масою 1,75 г (0,01 моль), а також етанол об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Вміст колби перемішують на магнітній мішалці протягом 1 год, при кімнатній температурі, потім додають воду та залишають на холоді. Осад, що утворився відфільтровують у вакуумі водострумного насоса, та перекристалізують з етилового спирту і води.

Вихід 1,94 г (41,08%). Тпл = 129 °С.

Виходи, фізичні константи та данні елементного аналізу синтезованих сполук наведені у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Виходи та константи одержаних похідних 4-арил- та  
4-гетероарил-1,4-ДГП**

Сполука	Брутто-формула	М, г/моль	Вихід, %	Тпл, °С
<b>2.1 а</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> F <sub>3</sub>	397	55,4	140-141
<b>2.1 б</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	329	87,4	157-158
<b>2.1 в</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	342	64,4%	144-147
<b>2.2 г</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub>	317	82,1	150 - 155
<b>2.3</b>	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	568	48,7	287-289
<b>2.13</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	229	36,9	184-186
<b>2.14</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	269	62,2	245-247
<b>2.15</b>	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>1</sub> F <sub>3</sub>	336	31,3	291-292
<b>2.16</b>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	270	29,7	250-252
<b>2.17</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> NF <sub>3</sub> Br	476	49	127
<b>2.18</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> NF <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	555	41,08	129



Отже, використовуючи реакцію Ганча, було здійснено синтез похідних 1,4-ДГП на основі ароматичних та гетероциклічних альдегідів з наступним замиканням фуранових циклів та встановлено їх фізичні константи.

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ РІСТРЕГУЛЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4 ГЕТЕРОАРИЛ-1,4-ДИГІДРОПІРИДИНУ

Для дослідження впливу передобробки насіння розчинами синтезованих речовин на проростання та ріст проростків пшениці, соняшнику, та томату насіння стерилізували у розчині  $\text{CaOCl}_2$  (15 хв.), замочували протягом п'яти хвилин (імітація обприскування) в розчинах досліджуваних речовин з додаванням плівкоутворювача; у контрольному варіанті насіння замочували у дистильованій воді, а також у розчині етилового спирту (5 см<sup>3</sup> спирту і 95 см<sup>3</sup> дистильованої води). Після чого культивували в універсальній ґрунтосуміші, протягом 2-х тижнів при 9-годинному фотоперіоді. Дослідження проводили при температурі 18 °С. Ріст та розвиток рослин оцінювали за такими біометричними параметрами: довжина кореня, висота пагону, маса проростків [40].

#### Математична обробка даних

Статистична обробка отриманих результатів включала обчислення середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ), різниці між середніми арифметичними варіантів ( $d$ ), середньої арифметичної величини ( $x$ ), помилки середньої арифметичної ( $m$ ), достовірності за критерієм Ст'юдента середньої арифметичної ( $t_x$ ) та різниці між варіантами ( $t_d$ ). Визначення цих параметрів проводилось за наступними формулами:

$$x = \frac{\sum x}{n}$$

$n$  – кількість отриманих даних

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_1 - x_2)^2}{n - 1}}$$

$$y = \pm \sqrt{\frac{\sum(x_1 - x_2)^2}{n - 1}}$$

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$d = x_1 - x_2$$

де  $x_1$  та  $x_2$  – середні арифметичні величини контрольного та дослідного варіантів.

$$T_X = \frac{x}{m}$$

$$t_d = \frac{d}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

де  $m_1$  і  $m_2$  – помилки середньої арифметичної контрольного та дослідного варіантів [ 41, 42, 43].

### 3.1. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину на проростання та ріст злакових рослин

#### Дослід № 1

Контроль №1 – дистильована вода.

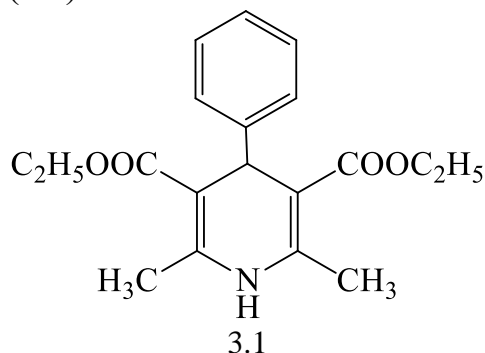
Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1).



Результати дослідження представлені в таблиці 3.1 та рис. 3.1.

Таблиця 3.1

**Зміна біометричних параметрів проростків озимої пшениці при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)**

Сполука, концентрація, моль/дм <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	178,2±7,22		179,2±13,3		345±31,3	
(Контроль №2)	189,4±10,09		182,6±15		355±24,5	
1. (3.1), 1·10 <sup>-5</sup>	145±5,36*	-15,9	234,2±20*	19,5	339,7±19,89	-6,9
2. (3.1), 1·10 <sup>-6</sup>	134,4±4,48	-16,2	238,3±14,37	25,3	334,5±16,4	-8,9
3. (3.1), 1·10 <sup>-7</sup>	130,8±8,351*	-17,4	240,2±13,66	26,3	332±44,5	-9,8
4. (3.1), 1·10 <sup>-8</sup>	122,4±5,05	-18,5	245±14,37	27,8	326,5±17,4	-11,7

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,9$ . Достовірність варіантів рахувалась відносно контролю

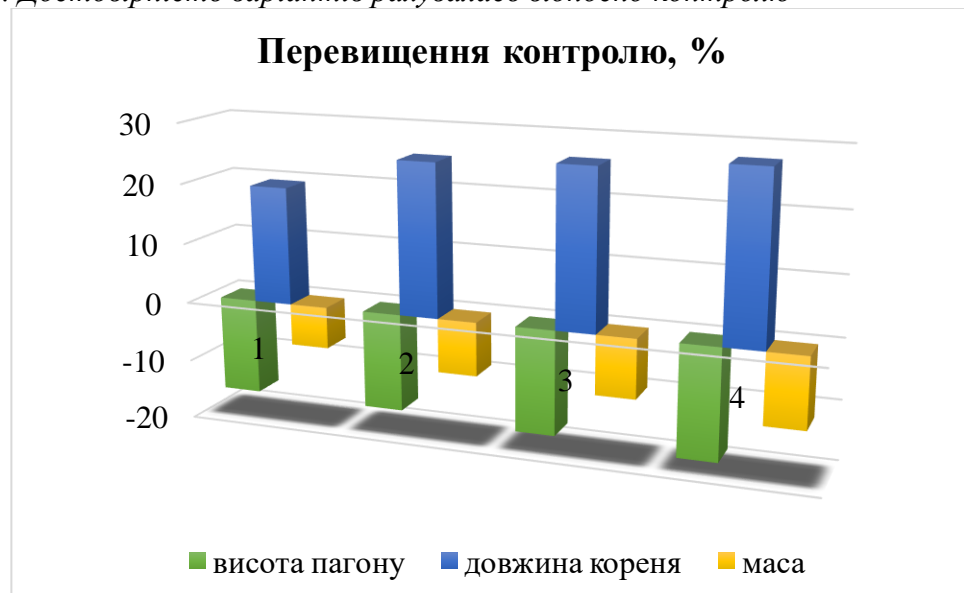


Рис. 3.1 Зміна біометричних параметрів проростків озимої пшениці при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)

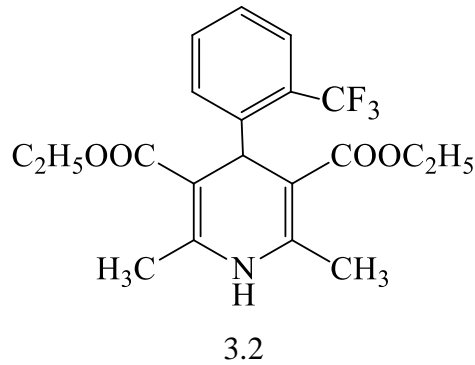
Дослідження показало, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1) по-різному впливає на біометричні параметри проростків пшениці. Позитивний вплив речовина виявляє на ростову активність коренів, а на ріст пагонів та на їх масу впливає негативно.

### Дослід № 2

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);
2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);
3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);
4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2).



Результати дослідження представлені в таблиці 3.2 та рис. 3.2.

Таблиця 3.2

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2).**

Сполука, концентрація, моль/дм <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	181,2±10,3		181,3±12,9		353±33,6	
(Контроль №2)	198,4±5,2*		178,8±14,7		389±27,9	
1. (3.2), $1 \cdot 10^{-5}$	159,4±5,31	-27,8	243,4±19,7	25,8	548,6±90,72	8,8
2. (3.2), $1 \cdot 10^{-6}$	157,5±4,41	-22,1	236±14,36	22,78	221,8±16,2	4,7
3. (3.2), $1 \cdot 10^{-7}$	162,5±8,04	-14,5	225,7±13,45	21,4	215±42,3*	3,5
4. (3.2), $1 \cdot 10^{-8}$	160,7±7,84	-13,7	223,7±12,66	20,5	210±41,7	3,1

*Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ .*

Дослідження показало, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин (3.2), виявляє в залежності від концентрації, рістрегулюючу дію різної вираженості. За результатами проведених випробувань можна зробити наступні висновки:

1) сполука виявляє негативний вплив на висоту пагону в усіх концентраціях;

2) сполука 3.2 сприяє збільшенню маси проростків пшениці, але спостерігається поступове зменшення позитивного впливу зі зменшенням

концентрації діючої речовини;

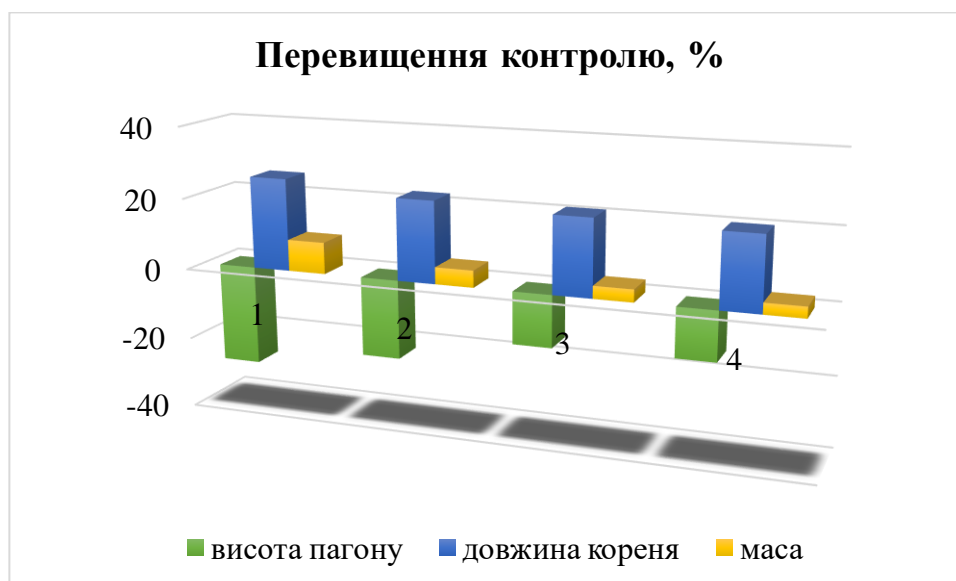


Рис. 3.2. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2)

3) досліджувана сполука в усіх концентраціях позитивно впливає на ростову активність кореню, також спостерігається поступове зменшення позитивного впливу зі зменшенням концентрації діючої речовини.

### Дослід № 3

Контроль №1 – дистильована вода.

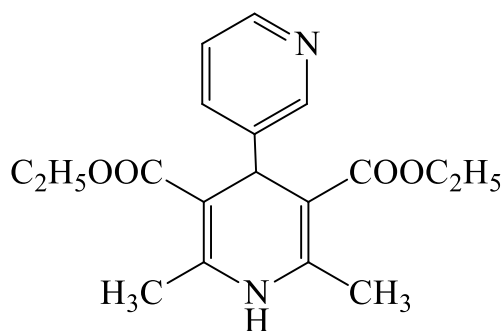
Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3).



3.3

Результати дослідження представлені в таблиці 3.3 та рис. 3.3.

Таблиця 3.3

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3).**

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	95,7±6,82		88,5±12,3		161,5±17,2	
(Контроль №2)	90±4,17		105,3±14,04		170±16,5	
1. (3.3) 1·10 <sup>-5</sup>	99,4±7,33	-14,7	121±9,4	-9,8	174,2±24,33	-16,7
2. (3.3) 1·10 <sup>-6</sup>	105,3±2,4*	3,5	130,5±5,66	24,4	172,3±18,75	11,3
3. (3.3) 1·10 <sup>-7</sup>	110,1±3,49	9,4	140±13,5	36,9	166,2±15,65	5,5
4. (3.3) 1·10 <sup>-8</sup>	71±6,02*	10,9	90±8,95	48	129±11,3*	38

*Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при P\*=0,95.*

Дослідження показало, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3), в залежності від концентрації, проявляє рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості. За результатами проведених випробувань можна зробити наступні висновки:

1) при концентрації діючої речовини  $C = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> показник «висота пагону» зменшився, у концентраціях  $C = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $C = 1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $C = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> спостерігається незначний позитивний вплив на ріст пагону;

2) сполука (3.3) в концентраціях  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> позитивно впливає на довжину кореня та масу проростків пшениці, а в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> вплив на ці параметри негативний.

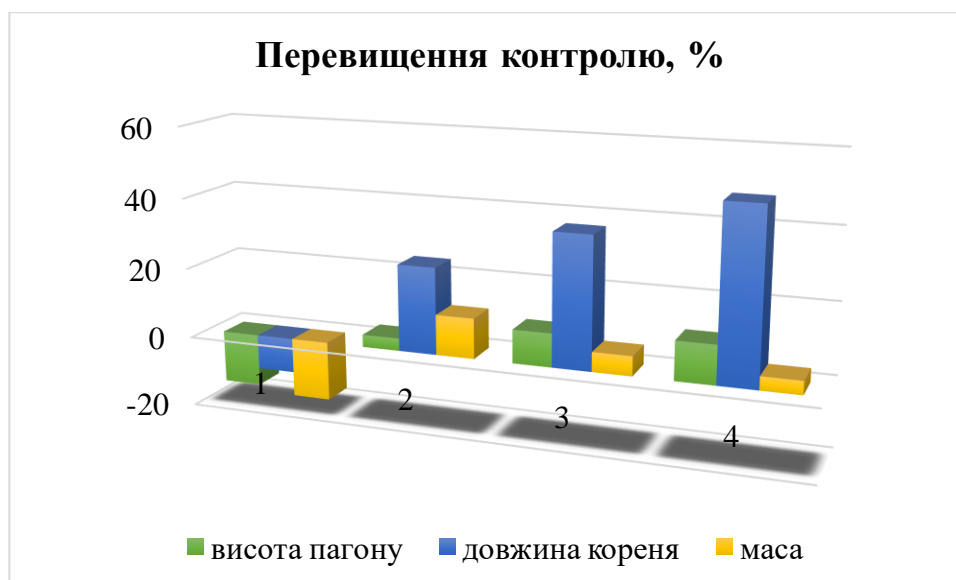


Рис. 3.3. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3)

#### Дослід № 4

Контроль №1 – дистильована вода.

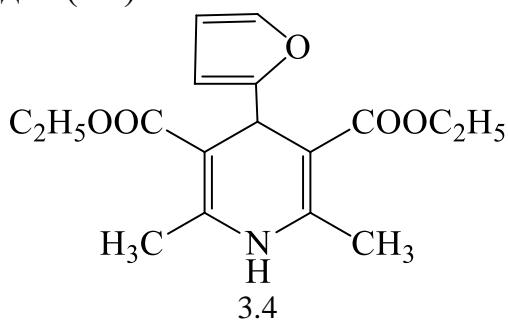
Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

4.–  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4).



Результати дослідження представлені в таблиці 3.4 та рис. 3.4.

Дослідження показало, що 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4), володіє рістрегулюючою активністю різного ступеня вираженості. За результатами проведених випробувань встановлено:



1) сполука 3.4 позитивно впливає на параметр «висота пагону», спостерігається достовірне збільшення у варіантах з досліджуваною сполукою у всіх концентраціях;

Таблиця 3.4

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)**

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	95,75±5,75		88,5±7,93		161,5±27,23	
(Контроль №2)	90±6,28		105,3±5,85		170±36,61	
1. (3.4) 1·10 <sup>-5</sup>	99,7±6,2	7,35*	107,25±8,16	10,68*	164±44,22	1,05*
2. (3.4) 1·10 <sup>-6</sup>	103,4±19,8	11,3	113±9,1	16,62	167,4±55,16	1,99*
3. (3.4) 1·10 <sup>-7</sup>	107,8±13,6	16,0*	114,4±8,9	18,06	169,14±46,9	2,04*
2. (3.4) 1·10 <sup>-6</sup>	118,2±16,8	27,32	138,7±8,8	43,14*	178,4±50,2	3,45*

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ .

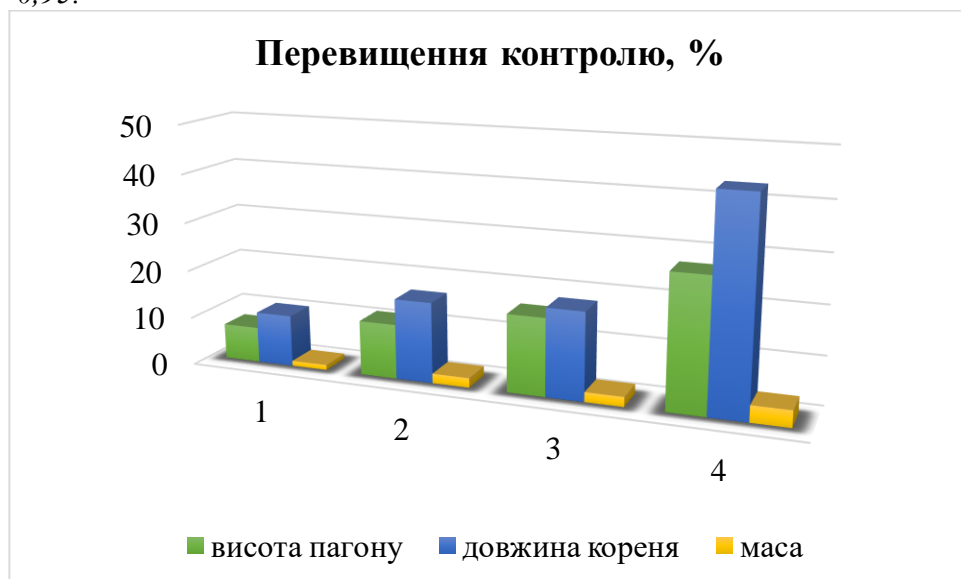


Рис. 3.4. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)

2) досліджувана сполука сприяє не значному збільшенню маси проростків пшениці;

3) показник «довжина кореня» достовірно збільшувався у варіантах з досліджуваною сполукою у всіх концентраціях.

### 3.2. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину на проростання та ріст айстрових рослин

#### Дослід № 5

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

4.–  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.5 та рис. 3.5.

Таблиця 3.5

#### Зміна біометричних параметрів проростків соняшнику при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	95,7±6,82		88,5±12,3		161,5±17,2	
(Контроль №2)	90±4,17		105,3±14,04		170±16,5	
1. (3.1) $1 \cdot 10^{-5}$	75±7,33	-13,5	121±9,4	24,4	145,2±24,33	-11,3
2. (3.1) $1 \cdot 10^{-6}$	105,3±2,4*	9,4	130,5±5,66	36,9	172,3±18,75	5,5
3. (3.1) $1 \cdot 10^{-7}$	110,1±3,49	10,9	140±13,5	48	166,2±15,65	1,8
4. (3.1) $1 \cdot 10^{-8}$	71±6,02*	-14,7	106±8,95	9,8	129±11,3	-16,7

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ ;  $P^{**}=0,99$ .

Дослідження показало, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин проявляє рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості, яка залежить від концентрації. За результатами проведених випробувань можна зробити наступні висновки:

1) показник «висота пагону» достовірно збільшувався в усіх варіантах концентрації з досліджуваною сполукою, окрім  $C = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $C = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup>;

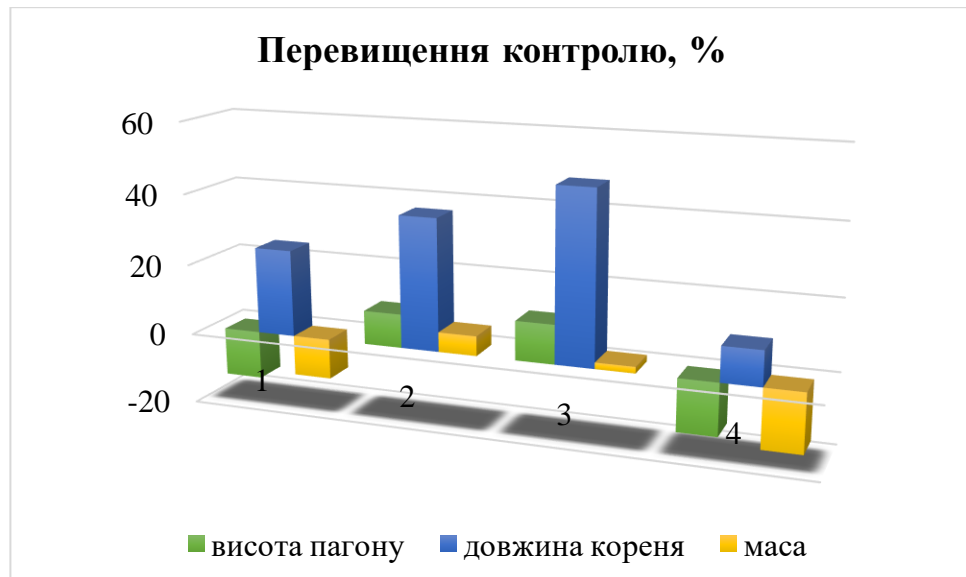


Рис. 3.5 Зміна біометричних параметрів проростків озимої пшениці при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)

2) сполука впливає по різному на масу проростків соняшнику, варіант з  $C = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $C = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> у цьому відношенні впливають негативно на цей параметр;

3) усі концентрації здійснюють позитивний вплив на довжину кореня.

### Дослід № 6

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.6 та рис. 3.6.

Спостереження показали, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин по-різному впливає на біометричні параметри проростків пшениці. Випробування проводилися при різних концентраціях речовини 3.2, але у всіх випадках зміна концентрації значного впливу на біологічну активність не здійснювала.

Таблиця 3.6

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння соняшнику розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2).**

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	154,2±12,7		41,2±12,9		20,1±11,9	
(Контроль №2)	152±14,63		35,7±12,43		19,2±9,55	
1. (3.2), 1·10 <sup>-5</sup>	149,4±9,05	-1,4	42,5±15,56	0,9	24,6±12,8*	5,4
2. (3.2), 1·10 <sup>-6</sup>	141,2±12,74	-5,6	44,6±15,3	5,6	26,7±5,55*	7,8
3. (3.2), 1·10 <sup>-7</sup>	139,1±14,2	-6,5	47,1±16,8	6,9	28,1±13,63	9,8
4. (3.2), 1·10 <sup>-8</sup>	143±7,5*	-5,1	25,9±5,44	-9,7	15,4±10,34	-5,4

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ .

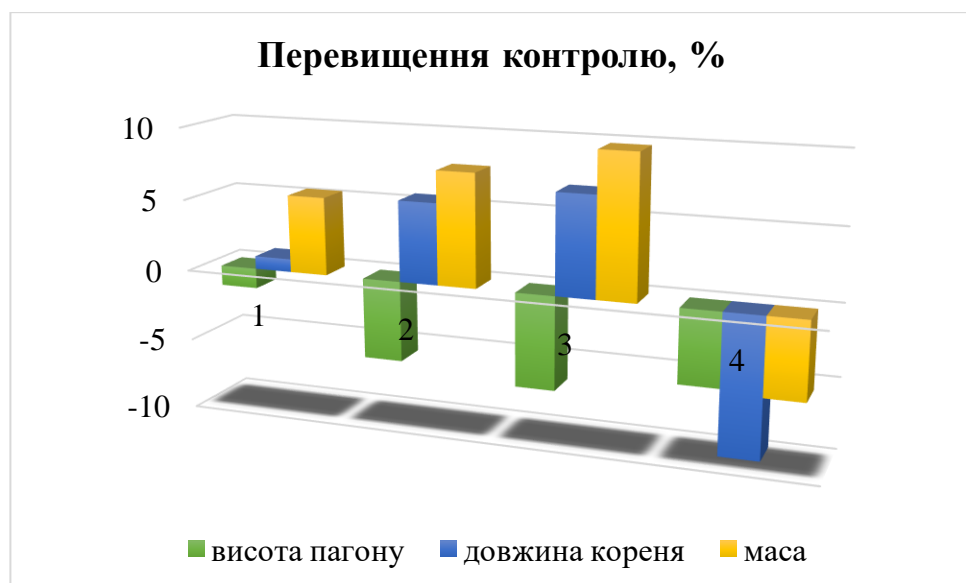


Рис. 3.6. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2)

За результатами проведених випробувань встановлено, що сполука 3.2 здійснює негативний вплив на ростову активність пагонів проростків пшениці. Залежно від концентрації сполука позитивно впливає на ростову активність коренів в усіх концентраціях, окрім  $C = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup>.

$3 \text{ C} = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> здійснює позитивний вплив на довжину кореня та масу проростків соняшнику, а  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> здійснює негативний вплив на ці параметри.

### Дослід № 7

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.7 та рис. 3.7.

Таблиця 3.7

### Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння соняшнику розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3).

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	95,75±5,75		88,5±7,93		161,5±7,23	
(Контроль №2)	90±6,28		105,3±5,8 5		170±36,61	
1.(3.3) $1 \cdot 10^{-5}$	98,3±10,7	5,84*	129,7±7,9	34,26*	150,1±2,5	-6,43*
2. (3.3) $1 \cdot 10^{-6}$	118,2±16,8	27,32*	138,7±8,8	43,14*	154,4±4,2	-4,43*
3. (3.3) $1 \cdot 10^{-7}$	121,5±23,4	30,82*	151,8±9,6	56,66*	154,8±8,3	-2,98*
4. (3.4) $1 \cdot 10^{-8}$	102,4±11,36	6,45	131±4,31	37,42	159±6,32	-1,58

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ .

Спостереження показали, що досліджувана сполука (3.3), в залежності від концентрації, проявлявся рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості. За результатами проведених випробувань встановлено:

1) показник «висота пагону» достовірно збільшувався у концентраціях  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>, але з  $\text{C} = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> показник значно зменшився;

2) сполука (3.3) з  $C = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $C = 1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> та з  $C = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> здійснює позитивний вплив на довжину кореня, але негативний на масу проростків соняшнику, а  $C = 1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> здійснює негативний вплив на ці параметри.

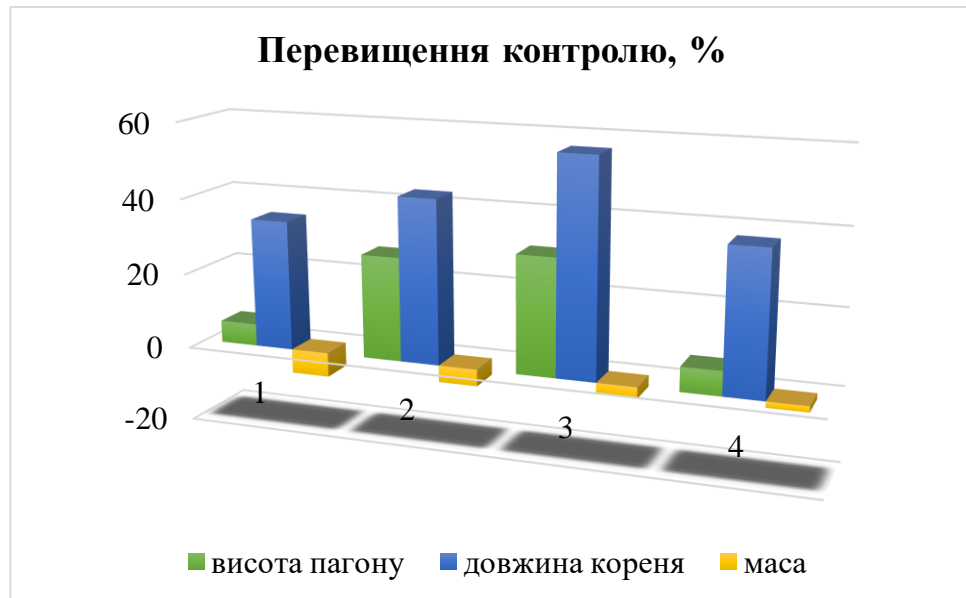


Рис. 3.7. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3)

### Дослід № 8

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.8 та рис. 3.8.

Спостереження показали, що досліджувана сполука (3.4), проявляє рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості. в залежності від концентрації. За результатами проведених випробувань можна зробити наступні висновки:

1) показник «висота пагону» достовірно збільшувався у варіантах з досліджуваною сполукою у всіх концентраціях;

2) сполука 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин сприяє зменшенню маси проростків соняшників;

3) показник «довжина кореня» достовірно збільшувався у варіантах з досліджуваною сполукою у всіх концентраціях.

Таблиця 3.8

**Зміна біометричних параметрів проростків соняшнику при замочуванні насіння у розчинах 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)**

Сполука, концентрація, моль/см <sup>3</sup>	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	95,75±5,75		88,5±7,93		161,5±27,23	
(Контроль №2)	90±6,28		105,3±5,85		170±36,61	
1. (3.4) 1·10 <sup>-5</sup>	104,8±13,6	12,07*	112,4±8,9	16,06*	159,7±50,7	-3,65*
2. (3.4) 1·10 <sup>-6</sup>	107,4±19,8	16,33*	115±9,1	17,62*	157±49,5	-5,28*
3. (3.4) 1·10 <sup>-7</sup>	111,3±9,76	19,8*	120,67±7,97	20,63*	155,2±22,5	-6,43*
4. (3.4) 1·10 <sup>-8</sup>	112,5±5,56	24,14	123±8,52	22,74	151,6±48,33	-7,25

Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при  $P^*=0,95$ .

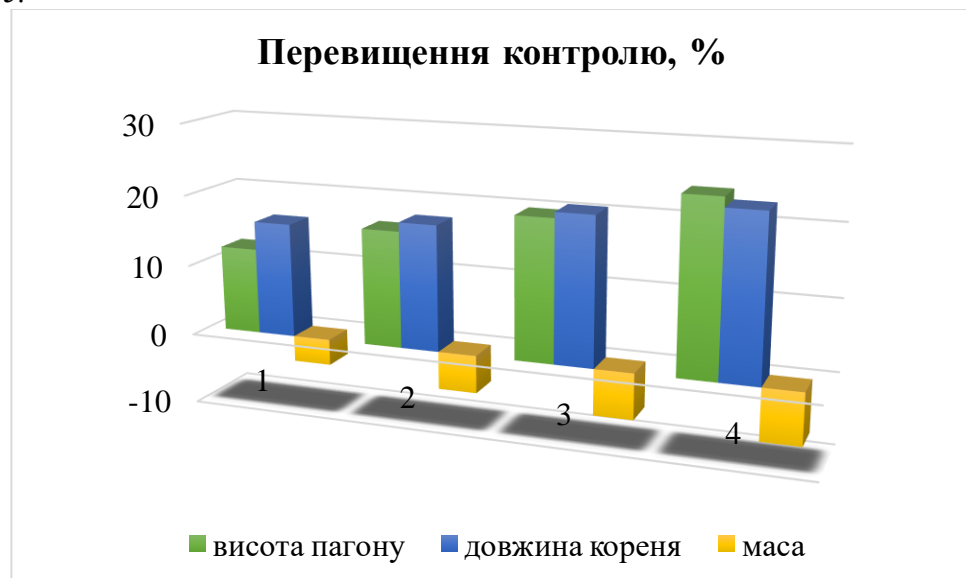


Рис. 3.8. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)

### 3.3. Дослідження впливу похідних 4-арил та 4-гетероарил-1,4-дигідропіридину на проростання та ріст пасльонових рослин

#### Дослід № 9

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.1).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.9 та рис. 3.9.

Спостереження показали, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин, проявляє рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості, в залежності від концентрації. За результатами проведених випробувань можна зробити наступні висновки:

1) показник «висота пагону» достовірно зменшувався у варіантах з сполукою (3.1) у всіх концентраціях;

Таблиця 3.9

#### Зміна біометричних параметрів проростків томатів при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)

Варіант	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	Мм	%	Мм	%	Мг	%
(Контроль №1)	181,2±10,3		181,3±12,9		353±33,6	
(Контроль №2)	182,5± 11,2		182,5± 11,		355±15,3	
1. (3.1) $1 \cdot 10^{-5}$	155,3±6,63	-14.3	219,7±11,8	21.1	359±29,5	1,69
2. (3.1) $1 \cdot 10^{-6}$	159,4±5,31	-12.03	243,4±19,7	34.25	148,6±90,72	-55.4
3. (3.1) $1 \cdot 10^{-7}$	157,5±4,41	-13.07	236±14,36	30.17	221,8±16,2	-37.2
4. (3.4) $1 \cdot 10^{-8}$	153,5 ± 5,56	-15.07	240± 4,5	32.2	200 ± 6,8	-41.2



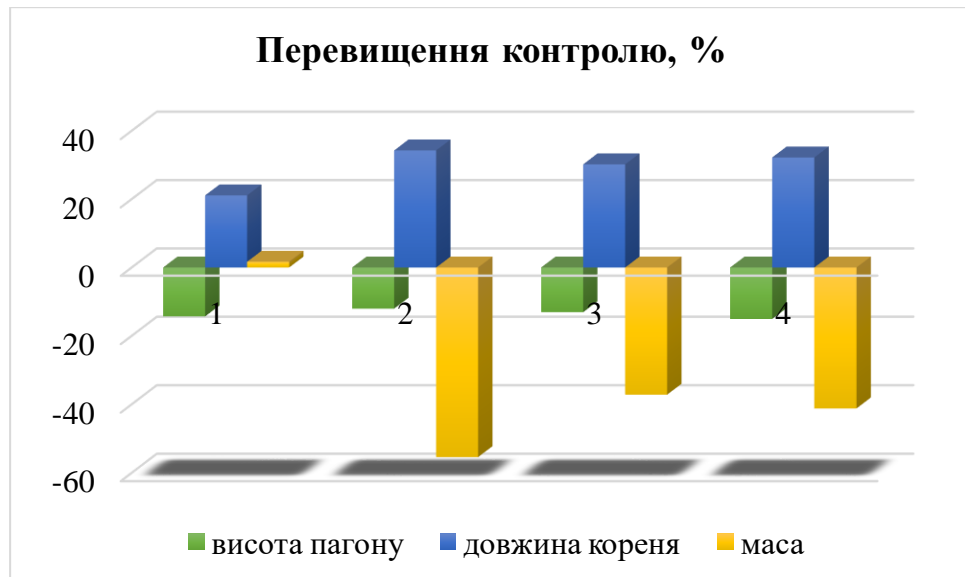


Рис. 3.9 Зміна біометричних параметрів проростків помідору при замочуванні насіння у розчинах 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридину (3.1)

2) сполука (3.1) сприяє зменшенню маси проростків томату, але варіант з  $C = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> у цьому відношенні переважає над іншими сполуками;

3) сполука (3.1) з  $C = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> здійснює позитивний вплив на довжину кореня томату.

### Дослід № 10

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.2).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.10 та рис. 3.10.

Спостереження показали, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин позитивно впливає на біометричні параметри проростків пшениці. В усіх випадках відмічається позитивний вплив на досліджувані параметри, незалежні від концентрації. Найбільш позитивний вплив сполука 3.2 виявляє в

концентрації  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>.

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння томатів розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2).**

Таблиця 3.10

Варіант	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	133,6±6,35		27,6±7,42		157,14±29,03	
(Контроль №2)	116,67±7,07		21,5±3,21		150±30,60	
1. (3.2) $1 \cdot 10^{-5}$	156,57±4,58	35,2	36,29±8,24	70,2	189±23,49	26,67
2. (3.2) $1 \cdot 10^{-6}$	147,4±11,13	27,65	33,4±9,06	55,3	171±46,52	14,67
3. (3.2) $1 \cdot 10^{-7}$	197,17±12,24	69,85	46,5±5,54	116,3	175,3±13,82	17,8
4. (3.2) $1 \cdot 10^{-8}$	146,57±10,16	26,65	21,7±4,08	0,93	205,5±14,78	37,14

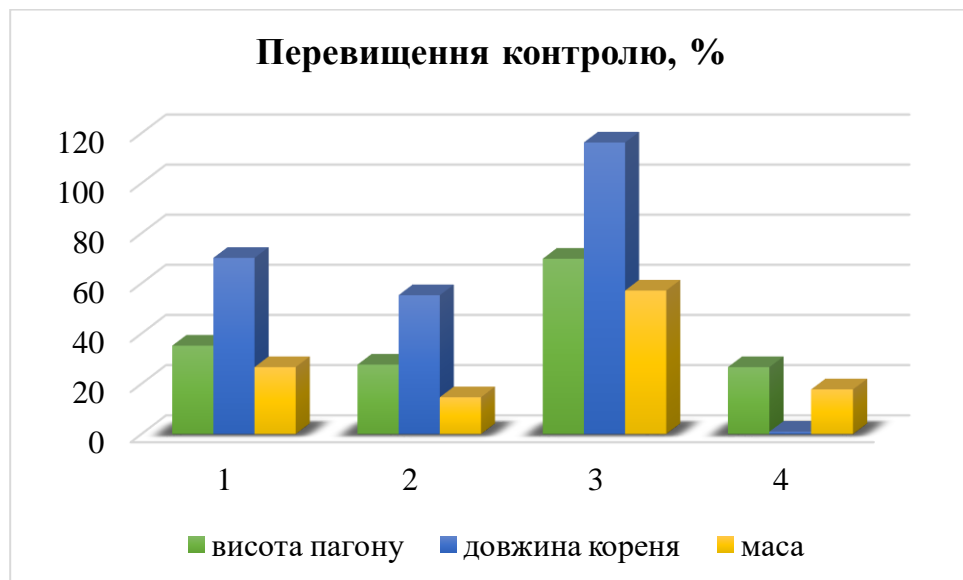


Рис. 3.10. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридину (3.2)

**Дослід № 11**

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.3).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.11 та рис. 3.11.

Спостереження показали, що 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-

4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридин в залежності від концентрації, проявляє рістрегулюючу дію різного ступеня вираженості. За результатами проведених випробувань встановлено:

1) сполука 3.3 в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> позитивно впливає на всі три досліджувані параметри;

2) в концентраціях  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>,  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> спостерігається не значний позитивний вплив на висоту пагону та довжину кореня, а також значний негативний вплив на масу проростків томату.

Таблиця 3.11

**Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння томатів розчинами 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3).**

Варіант	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	133,6±6,35		27,6±7,42		157,14±29,03	
(Контроль №2)	116,67±7,07		21,5±3,21		150±3,60	
1. (3.3) $1 \cdot 10^{-5}$	156,57±4,58	35,23	25,29±8,24	16,28	205±3,49	37,3
2. (3.3) $1 \cdot 10^{-6}$	124,5±7,01	7,57	24,75±4,27	12,79	135,5±5,94	-11,6
3. (3.3) $1 \cdot 10^{-7}$	125,4±11,54	7,48	23±1,17	10,56	132±7,67	-12,3
4. (3.3) $1 \cdot 10^{-8}$	126,75±6,69	8,56	22,5±2,66	9,55	127,5±3,94	-15,7

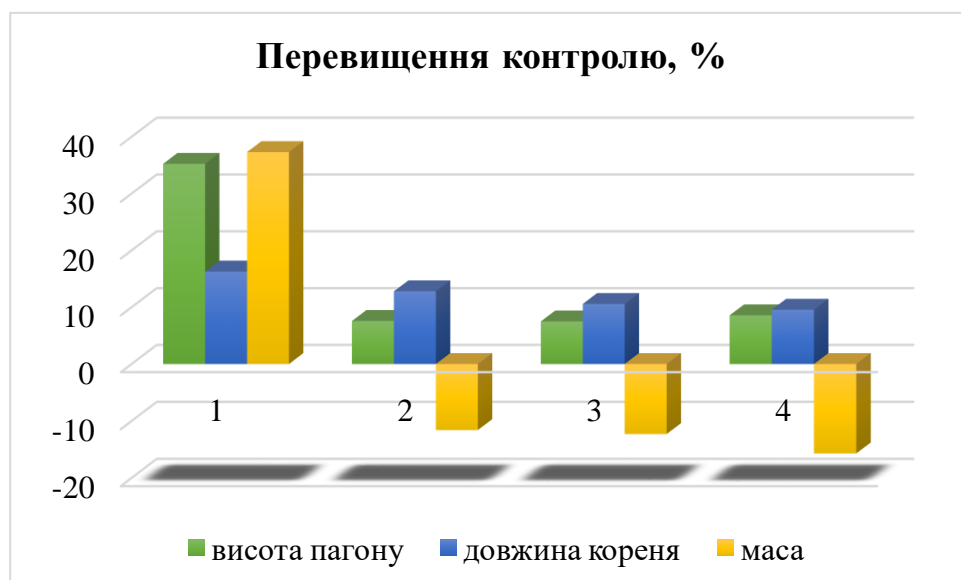


Рис. 3.11. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридину (3.3)

## Дослід № 12

Контроль №1 – дистильована вода.

Контроль №2 – дистильована вода та етиловий спирт.

1. –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

2. –  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

3. –  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4);

4. –  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup> (3.4).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.12 та рис. 3.12.

Таблиця 3.12

### Зміна біометричних параметрів проростків томатів при замочуванні насіння у розчинах 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)

Варіант	Висота пагону		Довжина кореня		Маса	
	мм	%	мм	%	мг	%
(Контроль №1)	282,5±6,16		165,9±10,94		423±25,74	
(Контроль №2)	239,3±19,02		137,5±11,81		283,3±19,61	
1. (3.4) $1 \cdot 10^{-5}$	321,2±20,57	34,2	283,75±26,56	106,36	422,3±3,42	49,06
2. (3.4) $1 \cdot 10^{-6}$	306,4±21,13	28,04	185,1±17,12	34,6	386,5±15,4	36,4
3. (3.4) $1 \cdot 10^{-7}$	290±25,36	21,18	183±15,45	33,08	351±13,3	23,89
4. (3.4) $1 \cdot 10^{-8}$	214,5±14,05	10,36	153±8,25	11,27	327,2±22,08	15,5

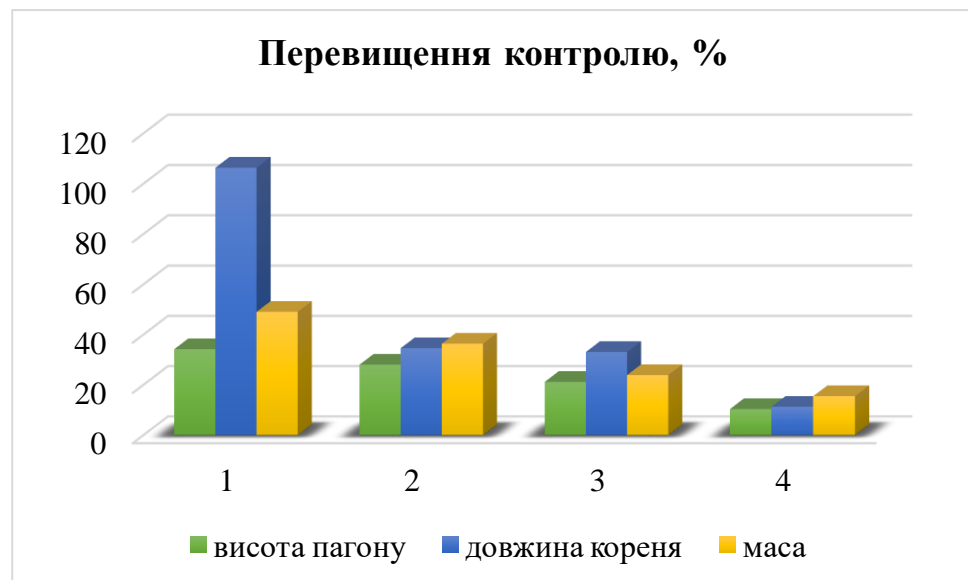


Рис. 3.12. Зміна біометричних параметрів при передобробці насіння озимої пшениці розчинами похідних 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин (3.4)

Спостереження показали, що 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин виявляє позитивну дію на проростки томату

в усіх концентраціях, але у різній мірі. Найбільш позитивно на всі три параметри, впливає варіант з концентрацією  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>. Далі спостерігається помірне зменшення впливу сполуки в усіх інших концентраціях.

Отже, синтезовані речовини виявляють рістрегулюючу активність різного ступеня вираженості.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукових джерел з питань синтезу 1,4-дигідропіридинів показав, що головним методом їх одержання є синтез Ганча та його різноманітні модифікації. Впродовж останніх років синтез Ганча значно удосконалився і було підібрано значну кількість каталізаторів, які покращують протікання реакції.

2. Розкрито поняття про біологічну активність препаратів на основі 1,4-дигідропіридинів. Ці препарати виявляють гіпотензивну та негативну інотропну дію, володіють протипухлинною, антиоксидантною, протитуберкульозною, антипаразитною антимутагенною, активністю. Деякі представники сполук цього класу є безпечними агентами для доставки генів

3. Використовуючи як базову реакцію синтез Ганча одержані похідні 4-арил- та 4-гетерил-1,4-дигідропіридину, а саме:

- 2,6-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-феніл-1,4-дигідропіридин
- 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин
- 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин
- 1,4-біс(2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-1,4-дигідропіридин) бензен

4. Використовуючи м'який бромуючий агент N-бромсукцинімід здійснено бромовання похідних 1,4-дигідропіридину з наступним замиканням фуранових циклів. Синтезовано такі сполуки:

- 1,7-Діоксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-b;3,4-e]-піридин;
- 6-Метил-7-карбоетокси-1-оксо-8-феніл-1,3,4,5,7,8-гексагідро(фуоро)-[3,4-b]-піридин;
- 1,7-Діоксо-8-(2-трифлуорометилфеніл)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-b;3,4-e]-піридин;

- 1,7-Діоксо-8-(3-піридин)-1,3,4,5,7,8-гексагідро(дифуро)-[3,4-*b*; 3,4-*e*]-піридин.

5. Використовуючи м'який бромуючий агент N-бромсукцинімід здійснено синтез бромопохідних 1,4-дигідропіридину:

- 2-бромометил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-6-метил-1,4-дигідропіридин;
- 2,6-дибромометил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин.

6. Синтезовані 1,4-дигідропіридини було досліджено на рістрегулюючу активність. З'ясовано вплив передобробки насіння розчинами одержаних гетероциклів на проростання та ріст проростків озимої пшениці, соняшнику та томатів. Ріст та розвиток проростків оцінювали за такими біометричними параметрами: маса проростків, довжина кореня, висота пагону.

7. Найбільш позитивний вплив на проростання насіння пшениці виявляє 2,5-Диметил-3,5-дикарбоетокси-4-фурано-1,4-дигідропіридин в концентрації  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/дм<sup>3</sup>.

8. Найбільш позитивний вплив на проростання насіння соняшнику виявляє 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(3-піридин)-1,4-дигідропіридин в концентрації  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>.

9. Найбільш позитивний вплив на проростання насіння томатів виявляє 2,6-диметил-3,5-дикарбоетокси-4-(2-три-флуорометилфеніл)-1,4-дигідропіридин в концентрації  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup>.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Mahinpour Roya. New synthetic method for the synthesis of 1,4-dihydropyridine using aminated multiwalled carbon nanotubes as high efficient catalyst and investigation of their antimicrobial properties / R. Mahinpour, L. Moradib, Z. Zahraeia, N. Pahlevanzadeh // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2018. – V. 22, Issue 7. – P. 876-885.
2. Vanesa Calvino-Casilda. Ordered mesoporous molecular sieves as active catalyts for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives / Vanesa Calvino-Casilda, Rosa María Martín-Arandab // *Catalysis Today*. – 2020 – V. 354. – P. 44-50
3. Кастрон В., Витолиня Р., Дубур Г. Синтез и фармакологическая активность 4-арил-1,4-дигидропиридинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1982. № 11. С. 42-49.
4. Rezaei N., Parviz R. The efficient synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines via metal-free oxidative CC coupling by HBr and DMSO. *Tetrahedron Letters*. 2018. Vol. 59, Issue 46. P. 4102-4106.
5. Wei Hea, Zheng Fang, Tao Tu, Kai Zhang, Niuniu Lv, Chuanhong Qiu, Kai Guo. A novel micro-flow system under microwave irradiation for continuous synthesis of 1,4-dihydropyridines in the absence of solvents via Hantzsch reaction. *Chemical Engineering Journal*. 2018. Vol. 331. P. 161-168.
6. Ravikumar Naik T.R., Shivashankar S.A. Heterogeneous bimetallic ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanopowder catalyzed synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in water. *Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, Issue 36. P. 4046-4049.
7. Sheik Mansoor S., Aswin K., Logaiya K.,. Sudhan S.P.N. Melamine trisulfonic acid as an efficient catalyst for the synthesis of 2,6-dimethy-1-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5 diethyl/dimethylcarboxylate derivatives via Hantzsch reaction in solvent free



condition. *Journal of King Saud University – Science*. 2013. Vol 25, Issue 3. P.191-199.

8. Балаев А.Н., Осипов В. Е., Федоров В.Н., Разработка технологии получения нимодипина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. № 5. С. 25-27.

9. Kobra Valadi, Saideh Gharibi, Reza Taheri-Ledari, Ali Maleki. Ultrasound-assisted synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives by an efficient volcanic-based hybrid nanocomposite. *Solid State Sciences*. 2020. Vol. 101. P. 458-462

10. Davarpanaha J., Ghahremanib M., Najafic O. Synthesis of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch reaction using nicotinic acid as a green and reusable catalyst. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1177. P. 525-535.

11. Кастрон В.В., Витолинь Р.О., Дубур Г.Я., Синтез и фармакологическая активность 1,4-дигидропиридинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1990. № 6. С. 14-21.

12. Кириле И.Э., Краузе А.А., Велена А.Х. Синтез, антиоксидантная активность и связывание с мембранами 4,5,6-замещенных 2-метилтио-3-циано-1,4-дигидро-пиридинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1992. № 11-12. С. 59-62.

13. Ramakanth P., Suresh M., Venkata D., Sreekantha V. J. Zn-VCO<sub>3</sub> hydrotalcite: A highly efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Hantzsch dihydropyridine reaction. *Catalysis Communications*. 2014. № 45. P. 148-152.

14. Балаев А.Н., Елеев А.Ф., Еремин О.Г., Федеров В.Е. Синтез и антигипертензивная активность 1,4-дигидропиридинов содержащих 3-диалкиламино-2,2-диметилпропильный фрагмент. *Химико-фармацевтический журнал*. 2010. № 2. С. 8-9.

15. Ягупольский Л.М., Петко К.И., Тарасова Е.В. 1,4-Дигидропиридины с фторсодержащими заместителями в 3 и 5 положениях

дигидропиридинового ядра – аналоги препарата нитрендипин. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2012. № 3. С. 42-45.

16. Ковеза В.А., Кулаков И.В., Шульгау З.Т., Сейлханов Т.М. Многокомпонентный синтез несимметричных 5-нитропиридинов. *Химия гетероциклических соединений*. 2018. № 12. С. 1127–1130.

17. Elumalai K., Elumalai M., Eluric K., Srinivasan S., Ashraf Ali M., Reddy B. V., Sarangib S. P. Facile synthesis, spectral characterization, antimicrobial and in vitro cytotoxicity of novel N<sub>3</sub>,N<sub>5</sub>-diisonicotinyl-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbohydrazide derivatives. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2016. Vol. 54, Issue 1. Pages 77-86.

18. Yamada S., Ichikawa M. Synthesis of chiral 1,4-dihydropyridines by diastereoface-selective asymmetric addition to nicotinic amides. *Tetrahedron Letters*. Vol. 40, Issue 22. P. 4231-4234.

19. Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. Удобный метод синтеза замещенных 2-алкилтио-4,6-диметил-5-фенилкарбамоил-3-циано-1,4-дигидро- пиридинов. *Химия гетероциклических соединений*. 2000. № 3. С. 348-361.

20. Andzans Z., Krauze A., Adlere I., Krasnova L., Duburs G. Synthesis and enantioselective lipase-catalyzed kinetic resolution of methyl 6-(methoxycarbonylmethyl)sulfanyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylates. *Химия гетероциклических соединений*. 2013. № 3. С. 454 – 460.

21. Xiao Zhu, Zhi-Qiang Zhu, Dong Guo, Shan Liu, Jiu-Jian Ji. Cascade cyclization of glycine derivatives with  $\beta$ -ketoesters for polysubstituted 1,4-dihydropyridines by visible light photoredox catalysis. 2020. Vol. 76, Issue 33. P. 456-463.

22. Нестерова Е.Ю., Грищенко А.А. Основные направления исследования химии 1,4-дигидропиридинов. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія «Хімія»*. 2013. № 19. С. 66-86.

23. Shabalala S., Maddila S. A facile, efficacious and reusable  $\text{Sm}_2\text{O}_3/\text{ZrO}_2$  catalyst for the novel synthesis of functionalized 1,4-dihydropyridine derivatives. *Catalysis Communications*. 2016. Vol. 79. P. 21-25
24. Young H.S., Skita V., Mason R.P., Herbette L.G. Molecular basis for the inhibition of 1,4-dihydropyridine calcium channel drugs binding to their receptors by a nonspecific site interaction mechanism. *Biophysical Journal*. 1992. Vol. 61, Issue 5. Pages 1244-1255.
25. Ahamed A., Arif I. A., Mateen M. Antimicrobial, anticoagulant, and cytotoxic evaluation of multidrug resistance of new 1,4-dihydropyridine derivatives. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018. Vol. 25, Issue 6. P. 1227-1235.
26. Витолия Р.О., Станкевич Э.И., Гринштейн Э.Э. Синтез и исследование фармакологической активности производных конденсированных 1,4-дигидропиридинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1981. № 1. С. 39-42.
27. Одынец А.Г., Симкович Б.З., Кименис А.А., Дубур Г.Я., Фармакологические эффекты и механизм действия препаратов 1,4-дигидропиридинового ряда на сердечно-сосудистую систему *Химико-фармацевтический журнал*. 1986. № 12. С. 1443-1455.
28. Солдатенко А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных препаратов. Москва: Мир. 2007. 192 с.
29. Gómez-Galeno J. E., Hurtado C., Cheng J., Yardimci C. b-Annulated 1,4-dihydropyridines as Notch inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 28, Issue 20. P. 3363-3367.
30. Lentz F., Hemmera M., Reilingb N, Hilgeroth A. Discovery of novel N-phenyl 1,4-dihydropyridines with a dual mode of antimycobacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016. Vol. 26, Issue 24. P. 5896-5898.

31. Javier Marín-Prida, Gilberto L. Pardo Andreu, Camila Pederiva Rossignoli. The cytotoxic effects of VE-3N, a novel 1,4-dihydropyridine derivative, involve the mitochondrial bioenergetic disruption via uncoupling mechanisms. *Toxicology in Vitro*. 2017. Vol. 42. P. 21-30.
32. Luiz A.E. Pollo, Milene H. de Moraes, Júlia Cisilotto, Tânia B. Crezynski-Pasa, Maique W. Biavatti, Mario Steindel, Louis P. Sandjo. Synthesis and in vitro evaluation of Ca<sup>2+</sup> channel blockers 1,4-dihydropyridines analogues against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensis*: SAR analysis. *Parasitology International*. 2017. Vol. 66, Issue 6. P. 789-797.
33. Cabrera D.C., Santa-Helena E., Leal H.P., Moura R.R., Luiz E.M. Nery, Gonçalves Carla A.N., Russowsky D. Synthesis and antioxidant activity of new lipophilic dihydropyridines. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 84. P. 1-16.
34. Raquel Gómez-Pliego, Jaime Gómez-Zamudio. Effect of bis-1,4-Dihydropyridine in the Kidney of Diabetic Rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2013. Vol. 122, Issue 3. P. 184-192.
35. Hyvönen Z., Plotniece A., Reineb I., Chekavichus B., Duburs G., Urttia A. Novel cationic amphiphilic 1,4-dihydropyridine derivatives for DNA delivery. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2000. Vol. 1509, Issues 1–2. P. 451-466.
36. Эльдерфилда Р.. Гетероциклические соединения. Москва: Издательство иностранной литературы, 1952. С. 349-358.
37. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений: учеб. пособие. Москва: Мир, 1971. С. 200-215.
38. Скрастиньш И.П., Кастрон В.В., Дубур Г.Я. Образование фуру- и дифуру-1,4-дигидропиридинов при бромировании 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(*o*-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина. *Химия гетероциклических соединений*. 1987. № 9. С. 1227-1232.

39. Rucinsa M., Pajustea K., Soboleva A., Plotnieceb M., Pikuna N., Pajustea K., Plotnieceab A. Data for the synthesis and characterisation of 2,6-di(bromomethyl)-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-4-aryl-1,4-dihydropyridines as important intermediates for synthesis of amphiphilic 1,4-dihydropyridines. *Data in Brief*. 2020. Vol. 30.
40. Рудишин С.Д. Основи біотехнології рослин. Вінниця, 1998. 224 с.
41. Горбатенко І.Ю. Основи наукових досліджень. Київ.: Вища школа, 2001. С. 61-64.
42. Преображенский Н.А, Евстигнеева Р.П. Химия биологически активных природных соединений. – Москва: Химия, 1976. 456 с.
43. Одынец А.Г., Паринов В.Я., Кименис А.А. Изучение биотрансформации 1,4-дигидропиридинов в опытах *in vitro*. *Химико-фармацевтический журнал*. 1987. №8. С. 927-931.

## **ДОДАТКИ**

**Додаток А**  
**КОДЕКС АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ**  
**ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ХЕРСОНСЬКОГО**  
**ДЕРЖАВНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Я, Кириченко Ольга Сергіївна, учасниця освітнього процесу Херсонського державного університету, **УСВІДОМЛЮЮ**, що академічна доброчесність – це фундаментальна етична цінність усієї академічної спільноти світу.

**ЗАЯВЛЯЮ**, що у своїй освітній і науковій діяльності **ЗОБОВ'ЯЗУЮСЯ**:

– дотримуватися:

- вимог законодавства України та внутрішніх нормативних документів університету, зокрема Статуту Університету;
- принципів та правил академічної доброчесності;
- нульової толерантності до академічного плагіату;
- моральних норм та правил етичної поведінки;
- толерантного ставлення до інших;
- дотримуватися високого рівня культури спілкування;

– надавати згоду на:

- безпосередню перевірку курсових, кваліфікаційних робіт тощо на ознаки наявності академічного плагіату за допомогою спеціалізованих програмних продуктів;
- оброблення, збереження й розміщення кваліфікаційних робіт у відкритому доступі в інституційному репозитарії;
- використання робіт для перевірки на ознаки наявності академічного плагіату в інших роботах виключно з метою виявлення можливих ознак академічного плагіату;

- самостійно виконувати навчальні завдання, завдання поточного й підсумкового контролю результатів навчання;
- надавати достовірну інформацію щодо результатів власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використаних методик досліджень та джерел інформації;
- не використовувати результати досліджень інших авторів без використання покликань на їхню роботу;
- своєю діяльністю сприяти збереженню та примноженню традицій університету, формуванню його позитивного іміджу;
- не чинити правопорушень і не сприяти їхньому скоєнню іншими особами;
- підтримувати атмосферу довіри, взаємної відповідальності та співпраці в освітньому середовищі;
- поважати честь, гідність та особисту недоторканність особи, незважаючи на її стать, вік, матеріальний стан, соціальне становище, расову належність, релігійні й політичні переконання;
- не дискримінувати людей на підставі академічного статусу, а також за національною, расовою, статевою чи іншою належністю;
- відповідально ставитися до своїх обов'язків, вчасно та сумлінно виконувати необхідні навчальні та науково-дослідницькі завдання;
- запобігати виникненню у своїй діяльності конфлікту інтересів, зокрема не використовувати службових і родинних зв'язків з метою отримання нечесної переваги в навчальній, науковій і трудовій діяльності;
- не брати участі в будь-якій діяльності, пов'язаній із обманом, нечесністю, списуванням, фабрикацією;
- не підроблювати документи;
- не поширювати неправдиву та компрометуючу інформацію про інших здобувачів вищої освіти, викладачів і співробітників;
- не отримувати і не пропонувати винагород за несправедливе



отримання будь-яких переваг або здійснення впливу на зміну отриманої академічної оцінки;

– не залякувати й не проявляти агресії та насильства проти інших, сексуальні домагання;

– не завдавати шкоди матеріальним цінностям, матеріально-технічній базі університету та особистій власності інших студентів та/або працівників;

– не використовувати без дозволу ректорату (деканату) символіки університету в заходах, не пов'язаних з діяльністю університету;

– не здійснювати і не заохочувати будь-яких спроб, спрямованих на те, щоб за допомогою нечесних і негідних методів досягати власних корисних цілей;

– не завдавати загрози власному здоров'ю або безпеці іншим студентам та/або працівникам.

**УСВІДОМЛЮЮ**, що відповідно до чинного законодавства у разі недотримання Кодексу академічної доброчесності буду нести академічну та/або інші види відповідальності й до мене можуть бути застосовані заходи дисциплінарного характеру за порушення принципів академічної доброчесності.

---

(дата)

(підпис)

(ім'я, прізвище)