

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Медичний факультет
Кафедра хімії та фармації**

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4-ГЕТЕРОАРИЛПІРИМІДИНОНУ**

Кваліфікаційна робота (проект)

на здобуття ступеня вищої освіти “бакалавр”

Виконала: студентка 4 курсу 442 групи

Спеціальності 102 Хімія

Освітньо-професійної програми Хімія

Резніченко Олена Олександрівна

Керівник к.х.н., доцент Речицький О.Н.

д.м.н., професор Ромаскевич Ю.О.

Рецензентка д.п.н., професорка Сидорович М.М.

Херсон – 2020

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. Класичний метод, нові методи синтезу та біологічна активність похідних піримідину.....	6
1.1. Класичний метод синтезу похідних піримідину.....	6
1.2. Нові методи синтезу похідних піримідину.....	7
1.3. Біологічна активність похідних піримідину.....	12
РОЗДІЛ 2. Синтез похідних 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинону..	21
2.1. Одержання похідних 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинону..	21
2.2. Експериментальна частина.....	26
РОЗДІЛ 3. Дослідження рістрегулюючої активності похідних 4-арил та 4-гетероарилпіримідинону.....	31
3.1. Підготовчі заходи та проведення дослідження.....	31
3.2. Математична обробка результатів.....	32
3.3. Дослідження рістрегулюючої активності похідних 4-арилпіримідинону.....	33
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39
ДОДАТКИ	
Додаток А.....	44

ВСТУП

Актуальність теми. Хімія гетероциклічних сполук займає провідне місце серед класів органічних сполук. Зокрема область синтезу похідних піримідинового ряду, не втрачає своєї актуальності, а навпаки динамічно розвивається завдяки дослідникам зі всього світу. Адже синтезовані похідні можуть виявляти високу специфічну реакційну здатність та позитивну фармакологічну дію, у зв'язку з тим, що вони мають певну біологічну спорідненість із природними сполуками. Також похідні піримідину широко представлені в природі у вигляді біологічно активних речовин. Так, наприклад, цитозин, тимін та урацил входять до структур ДНК та РНК у вигляді відповідних нуклеотидів, а деякі інші похідні являються вітамінами та вітаміноподібними речовинами. Деякі препарати, основою яких є піримідинове кільце володіють протимікробною, антибактеріальною [1] та навіть протипухлинною активністю (5-фторурацил, тегафур) [2, 3, 4, 5].

Для лабораторного синтезу зазвичай використовують реакцію Біджинеллі, як класичну модель синтезу похідних піримідину, що певним чином обмежує введення в кінцеву структуру певних замісників, адже реакція заснована на трикомпонентній конденсації сечовини (*N*- або *N,N*-заміщеної), ацетооцтового естеру і відповідного ароматичного альдегіду.

Мета роботи: Синтез похідних 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинонів.

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

1. Проаналізувати літературні джерела з питань синтезу та біологічної активності похідних піримідинового ряду.
2. Здійснити синтез 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинонів на основі реакції Біджинеллі та провести реакції бромовання похідних піримідинону.

3. Провести реакції приєднання активованих похідних пуринів до синтезованих бромопохідних піримідину.

4. Дослідити біологічну активність синтезованих сполук.

Об'єкт роботи: Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки.

Предмет роботи: Синтез похідних піримідину.

Методи дослідження: Спрямований органічний синтез, фізико-хімічні методи аналізу, культивування на середовищі Кнопа.

Робота складається з трьох розділів:

Перший розділ – літературний огляд, у якому описані класичний та нові методи синтезу деяких похідних піримідину. Нові методи засновані на використанні смоли Вана (PS-Wang), яку комбінують із різними складовими компонентами реакції Біджинеллі. Використання смоли PS-Wang дає можливість одержати більш складні та цікаві структури. Також аналіз наукової літератури показав, що синтетично створені речовини володіють широким спектром фармакологічних та фунгіцидних властивостей і активно використовуються у сучасній медицині (наприклад, препарати протипухлинної дії) та у сільському господарстві.

Другий розділ – реакції та механізми, за якими можна одержати похідні піримідину та безпосередній синтез деяких з цих речовин. В ході дослідження було здійснено синтез ряду 4-арил- та 4-гетероарил-піримідинонів. Базова реакція – конденсація Біджинеллі. Використовуючи м'який бромуючий агент, *N*-бромсукцинімід, одержали бромопохідні піримідинону, які потім вводили в реакцію з калієвими солями похідних пурину.

Третій розділ присвячений дослідженню біологічної активності синтезованих похідних на предмет зміни біометричних показників рослинних культур (томатів) методом порівняння з контрольними зразками.

Апробація результатів дослідження: Основні результати роботи було представлено на II Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (16 травня 2018 року) і результати дослідження опубліковано у статті «Синтез ксантинопириமிдинов и их взаимодействие с замещенными гидразина». Матеріали конференції. – Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2018. – С. 229-231, іл.; VII Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) і результати дослідження опубліковано у статті «Синтез новых гетеросинтонов – функционализированных гипоксантино-пиримидинов» / заг. ред. В. В.Суховерхова. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2020. – С. 88-90.

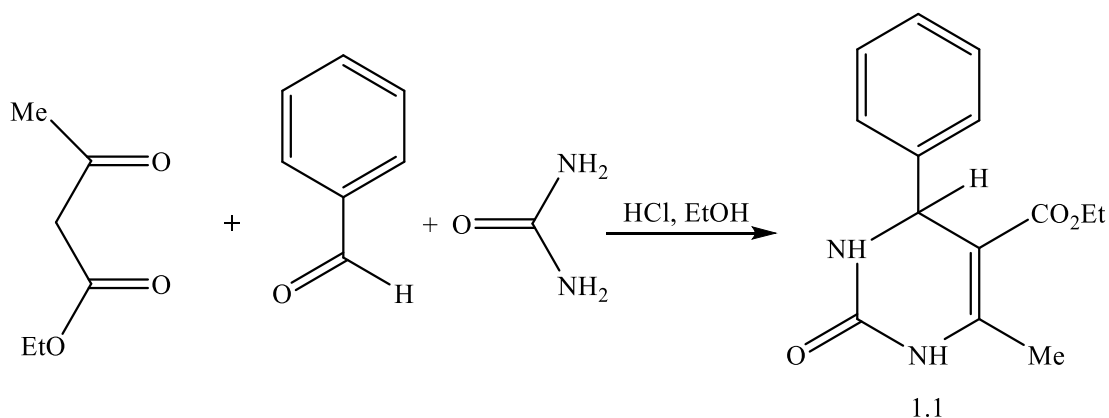
РОЗДІЛ 1

КЛАСИЧНИЙ МЕТОД, НОВІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ

1.1. Класичний метод синтезу похідних піримідину

Найвідомішим багатокомпонентним синтезом, який дозволяє одержати один із найважливіших класів нітрогеновмісних гетероциклів, зокрема різноманітні похідні піримідину, є синтез Біджинеллі.

У 1893 р. П. Біджинеллі винайшов кислотну-каталізовану реакцію циклоконденсації [6]. Реакція здійснюється за нагрівання суміші ацетооцтового естеру, бензальдегіду та сечовини, розчинених в етанолі, з використанням концентрованої хлоридної кислоти у якості каталізатора. Продукт цього трикомпонентного синтезу був ідентифікований як 3,4-дигідропіримідинон (1.1) [7, 8, 9].



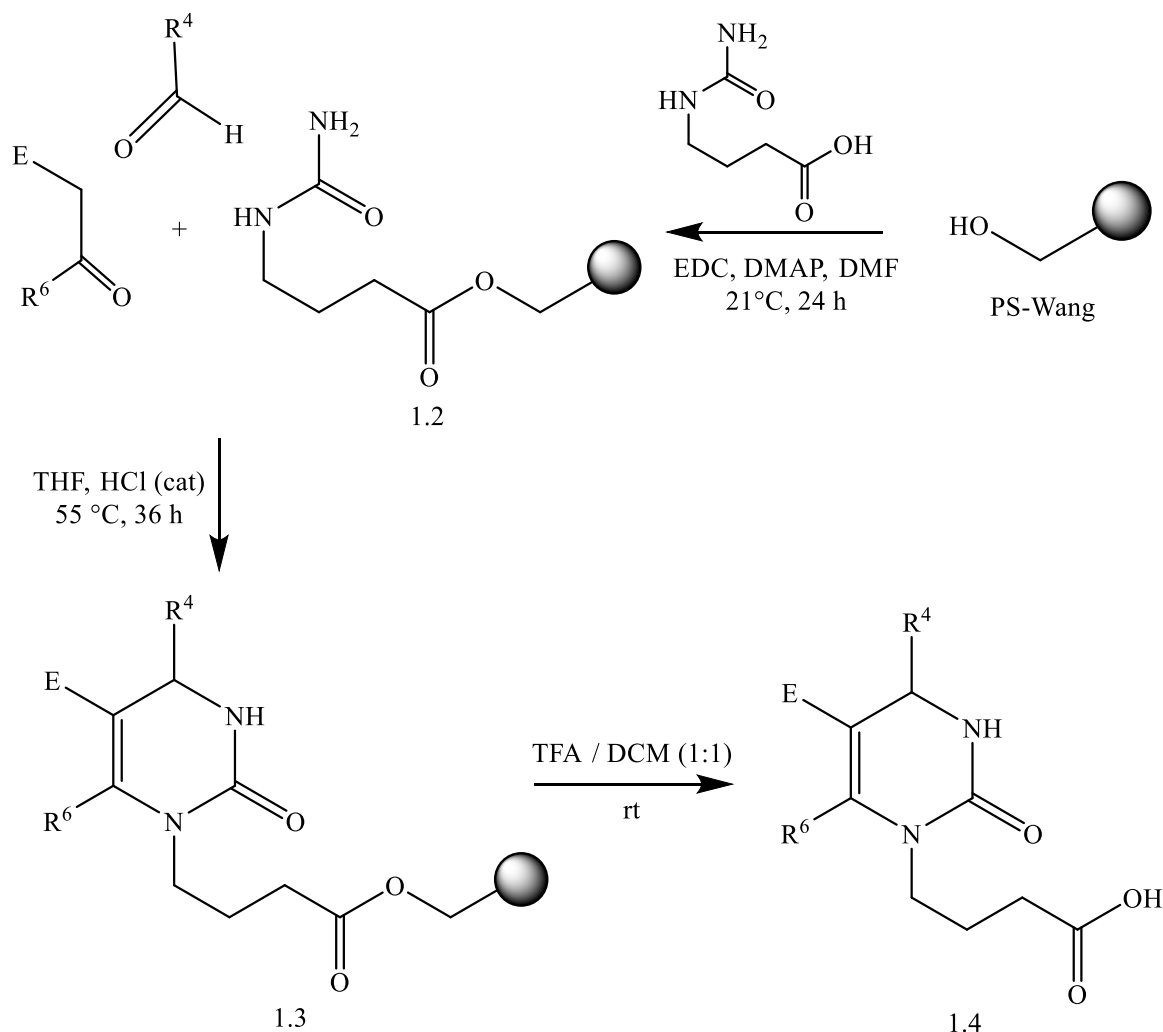
Хоч у ранніх методиках процесу циклоконденсації брали участь α -кетоестер, ароматичний альдегід і сечовина, обсяг цього синтезу гетероциклів значно розширився за рахунок можливості зміни всіх трьох компонентів, що дозволяє одержати велику кількість багатофункціональних піримідинових похідних [8, 9]. У зв'язку з важливістю багатокомпонентних реакцій у комбінаторній хімії спостерігається відновлення інтересу до реакції Біджинеллі, а кількість публікацій і патентів, що описують синтез нових аналогів цього багатокомпонентного синтезу, постійно зростає.

1.2. Нові методи синтезу похідних піримідину

Органічний твердофазний синтез залишається одним із основних у комбінаторній хімії, оскільки він дозволяє хімікам у повній мірі користуватися потужними принципами (тобто синтезу спліт-сумішей), запропонованими комбінаторними технологіями [10]. Для багатокomпонентних реакцій, таких як конденсація Біджинеллі, можна передбачити багато твердофазних стратегій, використовуючи різні будівельні блоки, які сполучаються зі смолою та комбінаціями лінкерів. Так, наприклад, з урахуванням регіоселективності, що виникає при використанні *N*-заміщеної сечовини, очевидна можливість модифікації твердої фази, де компонент сечовини зв'язаний із твердим носієм через амідний нітроген. Ця стратегія була вперше описана Wipf і Cunningham у 1995 році [11]. У цій послідовності сечовину, одержану з β -аміномасляної кислоти (4 еквівалента), приєднують до стандартної смоли Вана (PS-Wang) з використанням EDC (*N*-(3-диметиламінопропіл)-*N*-етилкарбодіміда) в якості сполучного реагенту в стандартних умовах реакції. Потім полімер-зв'язану сечовину (1.2) конденсують із ароматичним альдегідом і кетоестером та одержують полімер-зв'язаний продукт (1.3). Після розщеплення естерного зв'язку трифлуороцтовою кислотою та дихлорметаном (TFA / DCM у співвідношенні 1 : 1) *N*₁-функціоналізовані похідні типу (1.4) виділяють простим фільтруванням.

У 2001 році було запропоновано концептуально інший твердофазний підхід [12]. На відміну від попередньої стратегії у цьому підході із твердим носієм зв'язується ацетоацетат. Ацетоацетати можуть бути приєднані шляхом обробки смоли Вана дикетеном ($R^6 = Me$), або шляхом трансетерифікації смоли PS-Wang із β -кетоестерами ($R^6 = Alkyl, Aryl$). Полімер-зв'язаний β -кетоестер (1.5) потім

конденсують із сечовиною (або тіосечовиною) та альдегідом у діоксані в присутності HCl.

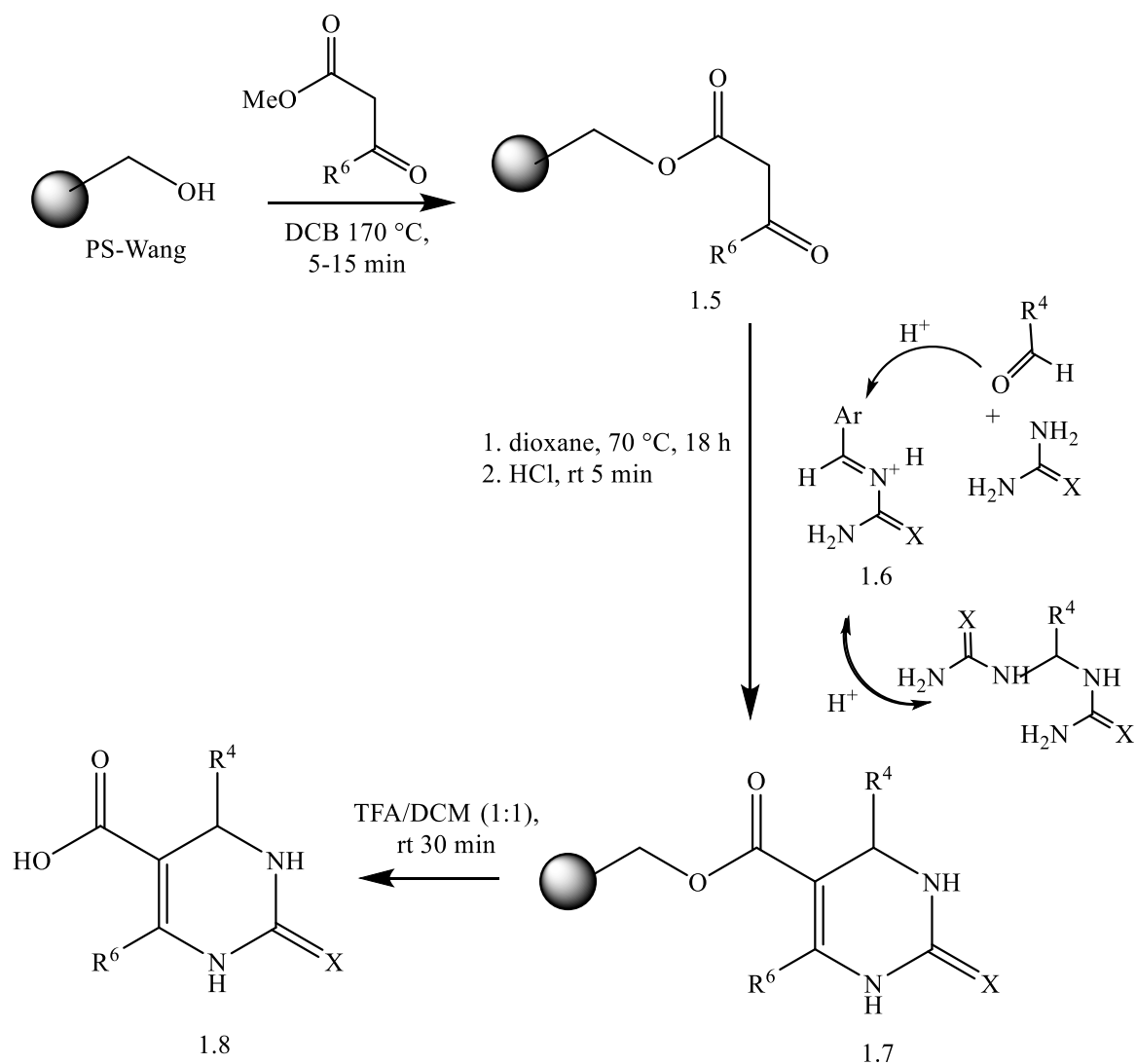


$\text{R}^4, \text{R}^6 = \text{H}, \text{Alkyl}, (\text{Het})\text{Aryl}$

$\text{E} = \text{Ester}, \text{Acyl}, \text{Amide}, \text{Nitro}$

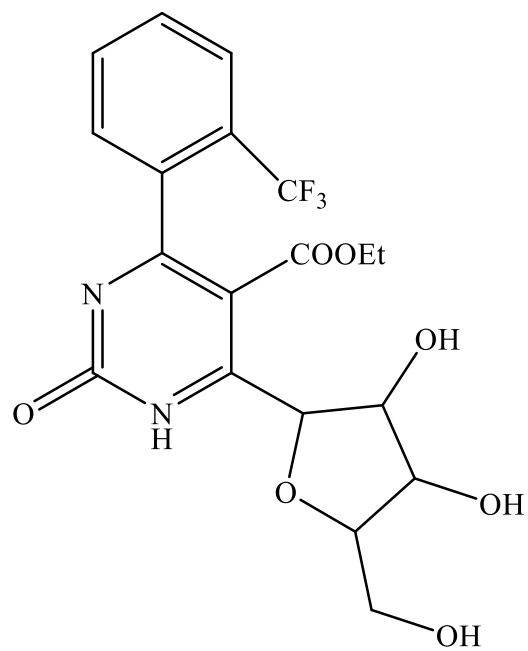
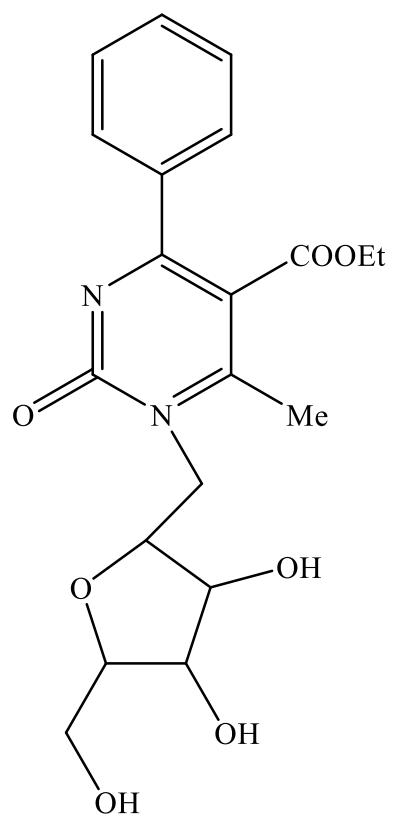
Спочатку утворюється проміжний йон – *N*-ацилімін (1.6) [13] через надлишок сечовини, присутньої в реакційному середовищі. При більш тривалому часі проходження реакції та кислому каталізі проміжна сполука імін-йон регенерується із бісечовини і необоротно перехоплюється смолою, зв'язаною з β -кетоестером, що призводить до утворення полімер-зв'язаного піримідину (1.7). Чистий піримідинон одержують подальшим фільтруванням (1.8).

Крім традиційної трикомпонентної конденсації Біджинеллі, існує ряд споріднених процесів, де застосовуються подібні компоненти синтезу, але структура кінцевого продукту відрізняється.

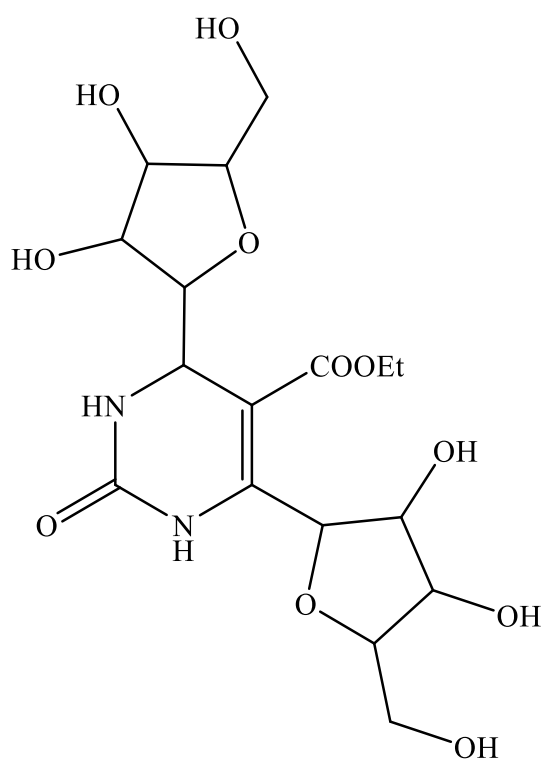


Одним з таких прикладів є використання *C*-глікозильованих субстратів у конденсації Біджинеллі. Так Дондоні [14] здійснив синтез ряду дигідропіримідинових глікокон'югатів, де залишок цукру приєднувався до N-1, C-4 або C-6 положень у моноглікозильованих похідних (1.9) і до положень C-4 та C-6 одночасно у диглікозильованих продуктах (1.10).

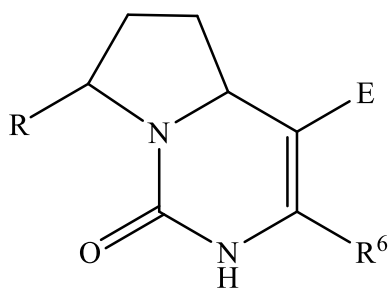
Ця стратегія була використана в синтезі різних поліциклічних гуанідинових алкалоїдів, які мають загальний фрагмент гексагідропіроло[1,2-*c*]піримідину (1.11) і демонструють ряд цікавих біологічних властивостей.



1.9



1.10

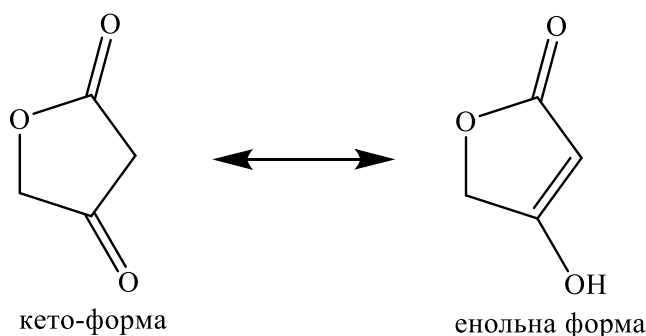


1.11

R, R⁶ = H, Alkyl, (Het)Aryl

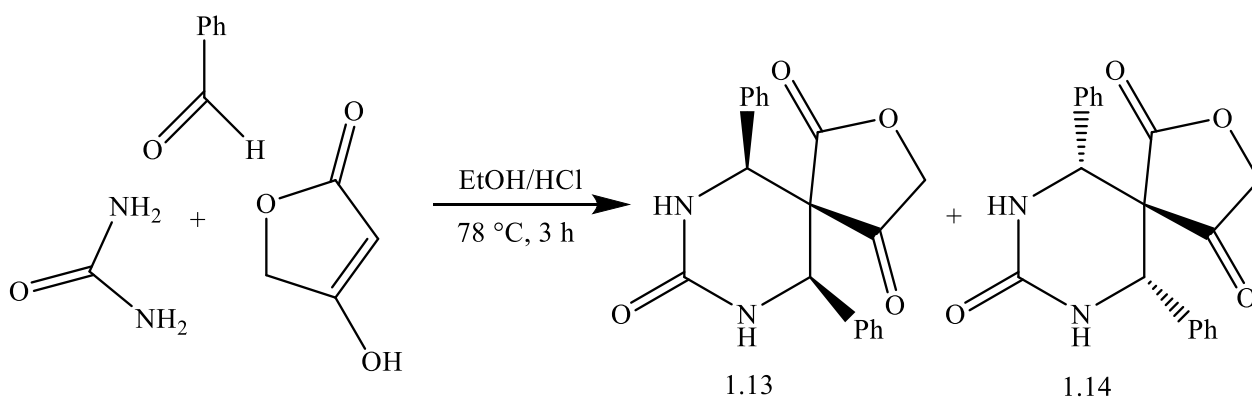
E = Ester, Acyl, Amide, Nitro

Відомо, що циклічні β -дикетони, такі як, наприклад, циклогексан-1,3-діон та інші циклічні β -дикарбонільні сполуки, легко вступають у реакцію Біджинеллі. Проте для тетронової кислоти, яка може існувати й в кето- й в енольній формах (1.12), реакція протікає зовсім іншим шляхом, за «псевдочотирьохкомпонентним шляхом» із одержанням спірогетеробіциклічних продуктів [15].



1.12

Реакція протікає шляхом регіоспецифічної конденсації двох молекул альдегіду з іншими реагентами з одержанням продуктів (1.13) та (1.14), які мають замісники у положеннях С-4 і С-6 виключно в *цис*-конфігурації. Класичний продукт Біджинеллі не утворюється.



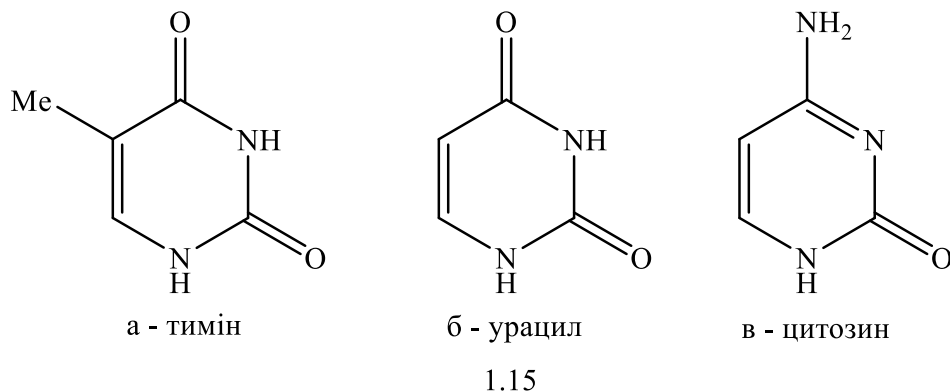
1.13

1.14

1.3. Біологічна активність похідних піримідину

Серед великої кількості нітрогеновмісних гетероциклічних сполук особливої уваги заслуговують похідні піримідину через їх високу реакційну здатність та біологічну спорідненість із природними сполуками. Сполуки ряду піримідинонів мають низьку токсичність, проявляють біологічну та фармакологічну активність: стимулюють білковий і нуклеїновий обмін [16], прискорюють ріст клітин та їх розмноження, мають протизапальну та антибактеріальну дію [17, 18, 19].

Похідні піримідину широко розповсюджені в живій природі та приймають участь у багатьох важливих біологічних процесах. Відомо, що піримідини є структурними елементами нуклеїнових кислот (1.15 а-в).

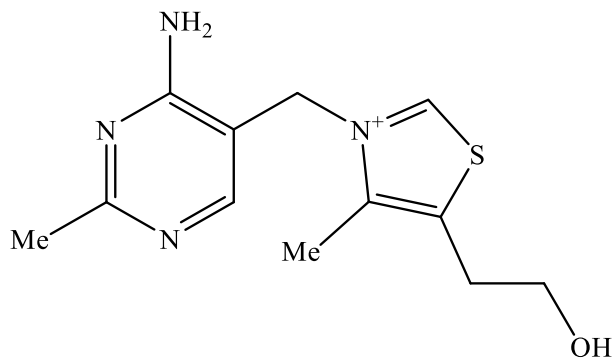


Так тимін входить до складу ДНК, урацил – РНК, а цитозин – в обидва види нуклеїнових кислот.

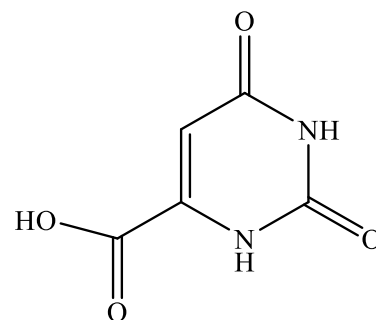
Механізм дії похідних піримідину як стимуляторів імуногенезу пов'язаний із їх впливом на обмін РНК і ДНК [20]. Піримідини виявляють деякий вплив на активність ферментних систем, відповідальних за синтез/розпад нуклеїнових кислот, або можуть включатися, безпосередньо, в нуклеїнові кислоти. Не виключається можливість й опосередкованого впливу піримідинових похідних на білковий обмін при безпосередній дії на інші види обміну (ліпідний та вуглеводний) [21, 22]. В свою чергу піримідини, як попередники

нуклеїнових кислот, виявляють виражений позитивний ефект на клітини імунної системи [23].

Кільце піримідину присутнє в багатьох природних сполуках, зокрема в деяких вітамінах та вітаміноподібних речовинах: В₁ (тіамін) (1.16) та В₁₃ (оротова кислота) (1.17).

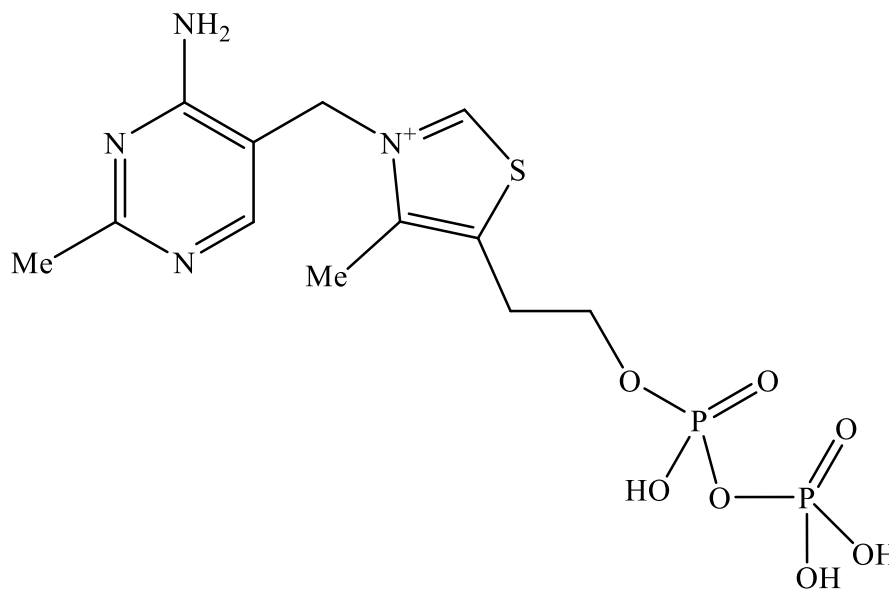


1.16



1.17

Тіамін – водорозчинний вітамін. На сьогоднішній день відомо чотири форми тіаміну в організмі людини: вільний тіамін (1.17), тіамінмонофосфат (ТМФ), тіаміндифосфат (ТДФ, карбоксилаза) і тіамінтрифосфат (ТТФ). ТДФ є найпоширенішою формою тіаміну (1.18) [24, 25].



1.18

Вітамін В₁ у вигляді ТДФ є складовою частиною ферментів, що каталізують реакції прямого (декарбоксилювання пірвіноградної кислоти (ПВК) за допомогою піруватдекарбоксилази) та

окислювального (декарбоксілювання ПВК за допомогою піруватдегідрогенази та декарбоксілювання α -кетоглутарату за допомогою α -кетоглутаратдегідрогенази) декарбоксілювання кетокислот [21, 24, 25]. Окислювальне декарбоксілювання ПВК являється однією із ключових реакцій в обміні вуглеводів. У результаті цієї реакції ПВК, що утворюється при окисненні глюкози, включається в головний метаболічний шлях клітини – цикл Кребса, де окиснюється до вуглекислого газу та води з виділенням енергії. Крім окиснювальних перетворень ПВК і α -кетоглутарату, ТДФ приймає участь в окислювальному декарбоксілюванні кетокислот з розгалуженим карбоновим ланцюгом (продукти дезамінування валіну, ізолейцину та лейцину). Ці реакції грають важливу роль у процесі утилізації амінокислот і, відповідно, білків клітиною. Вітамін, будучи водорозчинною сполукою, не запасається в організмі і не володіє отруйними властивостями. Дефіцит тіаміну у формі ТДФ виникає при поганому харчуванні і надмірному вживанні алкоголю та призводить до виникнення хвороби бері-бері, синдрому Корсакова-Верніке і В₁-авітамінозу [24].

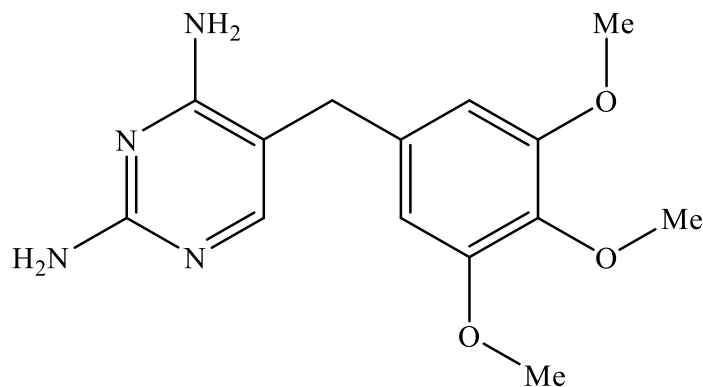
Оротова кислота (1.17) являє собою вітаміноподібну речовину. Вона приймає участь в обмінних процесах, що відбуваються в білках і фосфоліпідах [16, 22], в перетвореннях фолієвої і пантотенової кислот, у синтезі амінокислоти метіоніну. Крім цього, оротова кислота залучається до наступних процесів:

- утилізація глюкози;
- синтез рибози;
- створення і підтримання резервів аденозинтрифосфату (АТФ);
- активація скорочувальних можливостей м'язових тканин;
- ріст і розвиток клітин і тканин, зокрема м'язової тканини (за рахунок синтезу рибонуклеїнової кислоти).

Оротова кислота має стимулюючий вплив на білковий обмін, позитивно впливає на функціональність печінки, прискорює регенерацію печінкових клітин, знижує ризик розвитку ожиріння печінки [16, 22], сприяє зниженню рівня холестерину в крові, а також покращує скорочення міокарда, сприятливо позначається на репродуктивній функції і процесах росту, що дозволяє використовувати її в якості фармакологічного препарату (як анаболік) для лікування багатьох захворювань печінки, жовчовивідних шляхів [16, 22], серця, судин і м'язів [26].

Також добре відомі синтетичні сполуки піримідинового ряду з широким спектром фармакологічної дії. Серед таких речовин є ті, що позитивно впливають на резистентність людського організму до інфекцій [1, 17, 18], впливають на процеси кровотворення [27]: стимулюють лейко- та еритропоез, сприяють регенерації тканин. Крім того їм властиві протипухлинна та анаболічна дії, кардіотропний [26] та гепатопротекторний ефекти [28, 29].

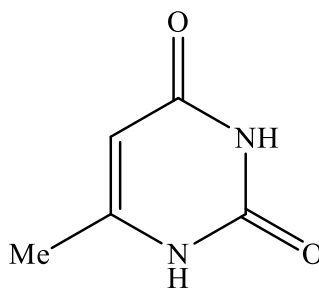
Значною протимікробною активністю виділяється триметоприм (1.19):



1.19

Він блокує метаболізм фолатів через дигідрофолатредуктазу деяких бактеріальних клітин, що призводить до їх загибелі. Використовується при хворобах сечовидільних шляхів, зокрема при пієлонефриті [30].

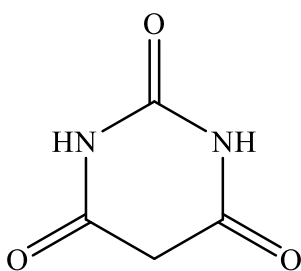
Найбільшого поширення в якості стимулятора резистентності до інфекцій одержав метилурацил (1.20):



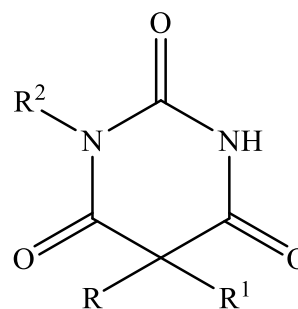
1.20

Він посилює ріст і розмноження клітин, покращуючи регенерацію пошкоджених тканин тим самим прискорює загоєння ран, виразок, опіків, підвищує стійкість організму до інфекцій. Характерною особливістю препарату є стимулюючий вплив на кровотворення: посилення утворення лейкоцитів і еритроцитів в кістковому мозку [31]. Крім того, метилурацил має протизапальну дію, підвищує стійкість організму до втрати крові тагіпоксії, нормалізує вироблення шлункового соку та його кислотність.

Досить важливою речовиною є барбітурова кислота (1.21) та її похідні – барбітурати (1.22), які досить широко використовуються у фармацевтиці в якості седативних, снодійних та протисудомних препаратів [31].



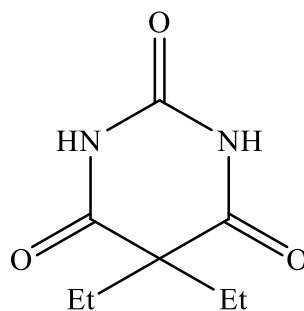
1.21



1.22

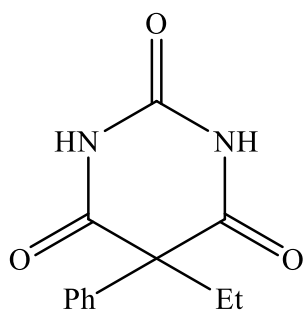
Так, наприклад, барбітал (1.23) має заспокійливу та снодійну дію. Барбітал – перший барбітурат, який був запропонований для застосування в медичній практиці в якості снодійного засобу в 1903 р. Вважають, що це досить небезпечна речовина, тому що споживання

барбіталу в неконтрольованих дозах може призвести до гіпоксії та ацидозу.

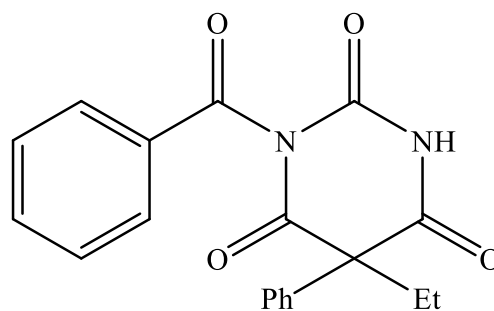


1.23

Так до групи протиепілептичних засобів входять такі препарати як фенобарбітал (1.24) і його похідне бензобарбітал (бензонал) (1.25), що відрізняється від попереднього меншою снодійною і седативною дією [31].



1.24



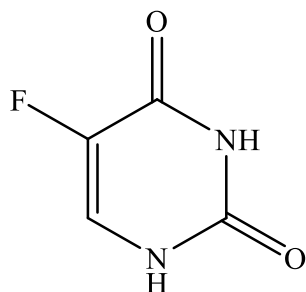
1.25

Але нині похідні барбітурової кислоти і, перш за все, фенобарбітал не відносяться до препаратів першого ряду в лікуванні епілепсії через виражений седативний ефект. Проте, даний препарат входить до списку найважливіших лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.

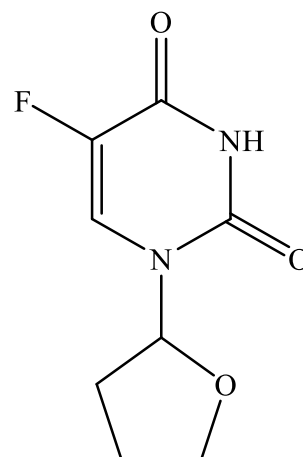
Як відомо піримідини мають широкий спектр фармакологічної дії на людський організм. Так серед похідних піримідину є ті, що володіють протипухлинною активністю, як наприклад, 5-фторурацил [2] (1.26) та фторафур (тегафур) (1.27).

5-Фторурацил (1.26) пригнічує процес ділення клітин шляхом блокування синтезу ДНК (внаслідок пригнічення активності ферменту

тимідилатсинтетази) і утворення структурно недосконалої РНК (внаслідок впровадження фторурацилу в її структуру) [2].



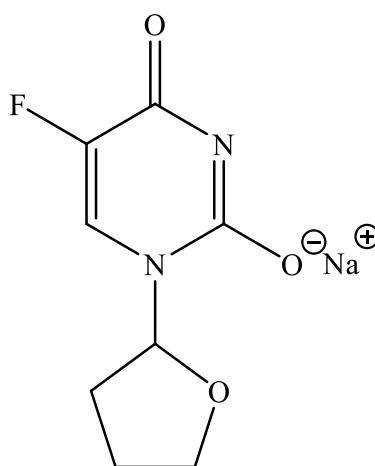
1.26



1.27

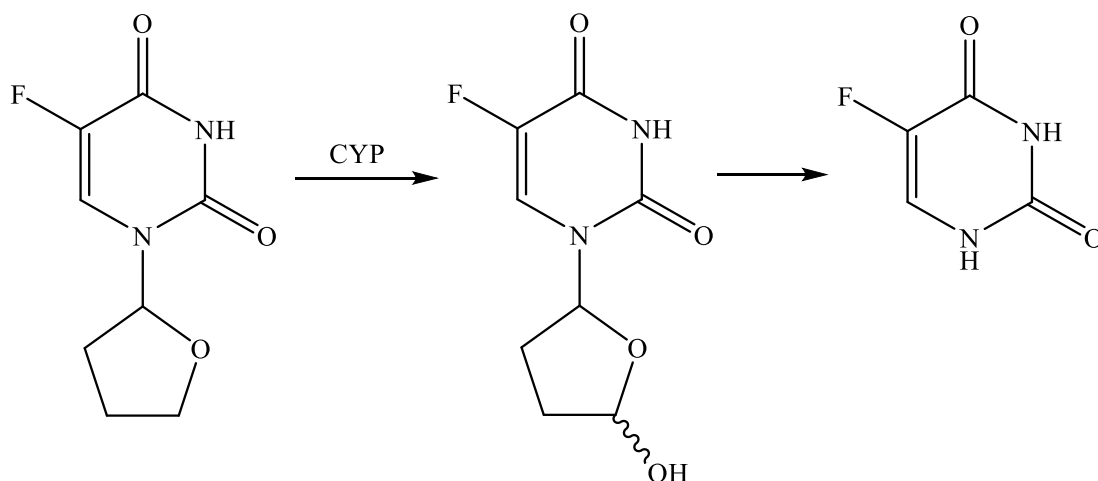
Даний препарат застосовують для лікування раку стравоходу, шлунку, підшлункової залози, первинного та метастатичного раку печінки, колоректальної зони, яєчників, шийки матки, молочної залози, сечового міхура, простати, пухлин голови та шиї.

Тегафур (1.27) та його натрієва сіль (1.28) мають протипухлинну активність і за біологічними ознаками багато в чому нагадують дію 5-фторурацилу.



1.28

Протипухлинна дія тегафуру обумовлена 5-фторурацилом, який вивільняється в організмі в результаті метаболізму тегафуру (1.29) [3, 5].



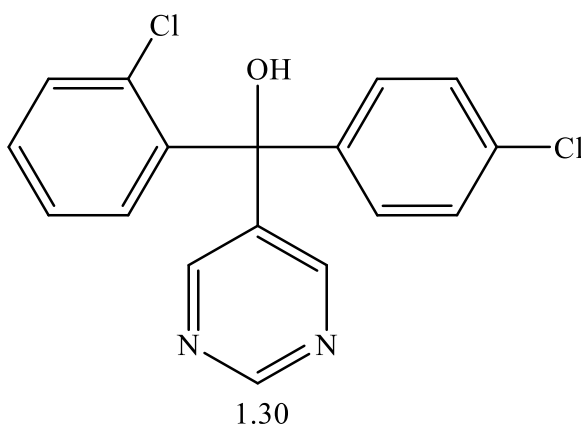
1.29

В основі фармакокінетичних властивостей тегафуру лежить його висока ліпофільність (у 250 разів перевищує ліпофільність 5-фторурацилу). У порівнянні з 5-фторурацилом тегафур зазвичай краще переноситься хворими.

При прийомі всередину тегафур швидко і повністю всмоктується. Тegaфур володіє позитивним лікувальним ефектом у випадках злоякісних пухлин жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, сечовивідної системи, а також при шкірній лімфомі та дифузному нейродерміті. Тegaфур ефективний у комплексній терапії раку [4], особливо раку шийки матки й шлунку [3] (у поєднанні з променевою терапією та хіміотерапією).

Своє застосування похідні піримідину знайшли й у сільському господарстві. Так, наприклад, фенарімол (1.30) використовується для пригнічення синтезу стеринів, зокрема ергостерину, у грибках іржі, чорних плямах та цвілі.

Стерини є компонентами клітинних мембран і відповідають за селективність їх проникності. Наприклад, ергостерин – основна стероїдна сполука, яка вступаючи у взаємодію з фосфоліпідами, регулює проникність клітинних мембран. Процес біосинтезу ергостерину включає стадії утворення ланостерину і відщеплення CH_3 -груп у положеннях С-4 і С-14.



В свою чергу фенарімол відноситься до фунгіцидів, які інгібують біосинтез стеринів або ергостерину в основному в місці відщеплення CH_3 -груп і частіше у положенні С-14 [32].

Висновки до розділу

Похідні піримідину зустрічаються в природі у вигляді біологічно активних речовин (переважно вітамінів та нуклеїнових кислот). У наш час досить важливим є питання синтетичних шляхів синтезу піримідинових похідних, що детально описані в наступному розділі. До того ж, штучно створені сполуки володіють великим спектром фармакологічних властивостей і при цьому являються малотоксичними речовинами, що є не менш важливим, також відомі сполуки, що мають в своїй структурі кільце піримідину та використовуються в сільському господарстві для боротьби з рослинними грибками.

РОЗДІЛ 2

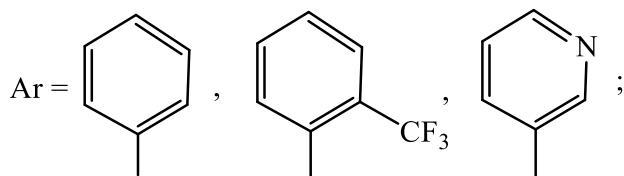
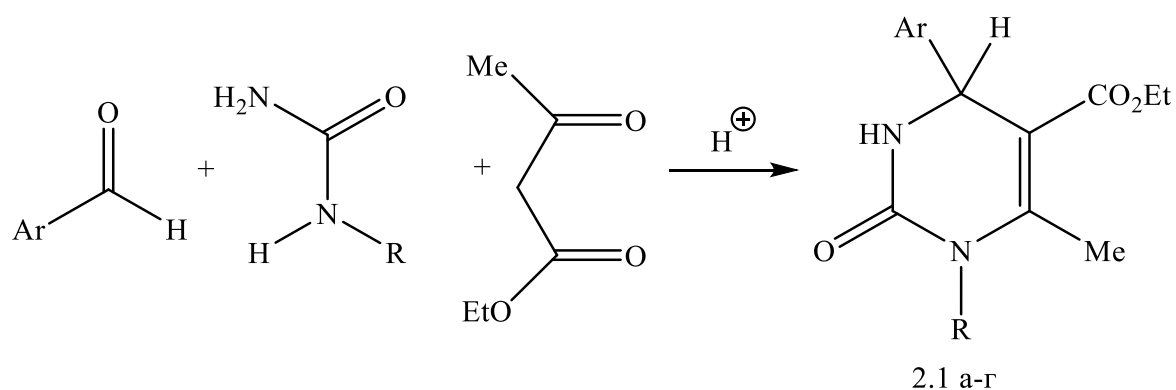
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ- ТА 4-ГЕТЕРОАРИЛПІРИМІДИНОНУ

2.1. Одержання похідних 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинону

Похідні піримідинону складають велику групу біологічно активних речовин. Тому на сучасному етапі розвитку науки особливу увагу привертають до себе синтетичні шляхи одержання похідних піримідинону, яких не існує в природі, і які в перспективі можуть мати або широкий спектр дій (наприклад метилурацил), або діяти більш спрямовано та селективно (наприклад фенаріمول).

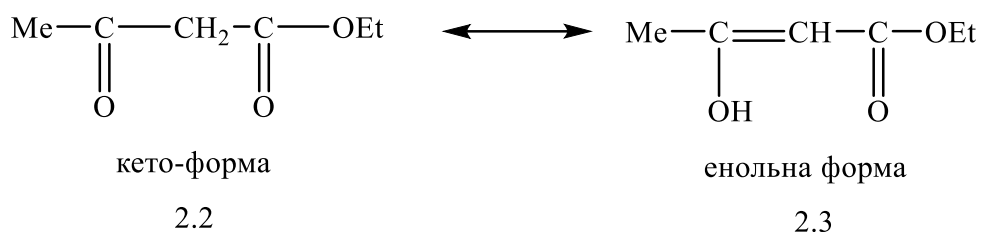
Базовою реакцією для одержання дигідропіримідинонів (2.1 а-д) була обрана конденсація за методом Біджинеллі [33, 34] з використанням *N*-заміщеної сечовини, ацетооцтового естеру і відповідного ароматичного альдегіду в кислому середовищі за нагрівання [28].

У ході дослідження нами було здійснено синтез ряду піримідинонів на основі арил- та гетероарилальдегідів (2.1 а-г):

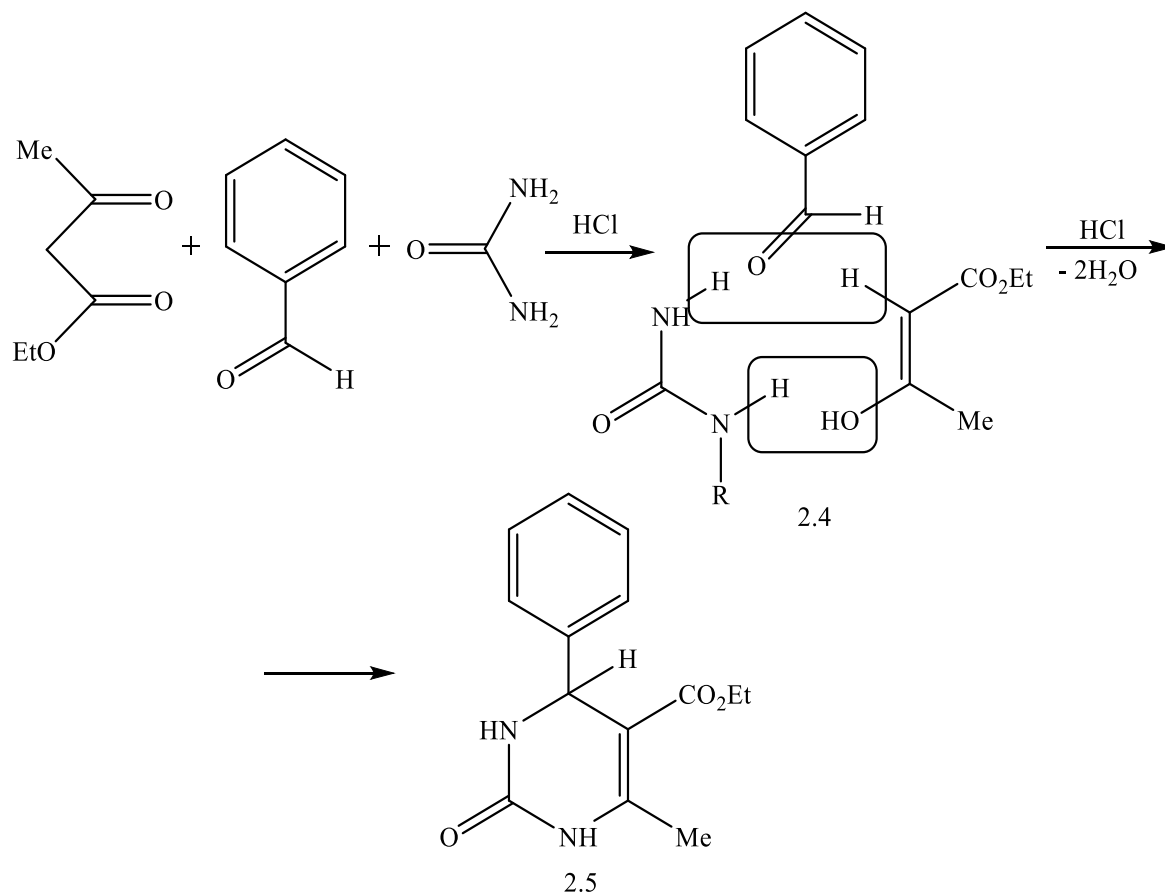


- а) Ar = C₆H₅; R = H
 б) Ar = C₆H₅; R = Et
 в) Ar = C₆H₄CF₃; R = Me
 г) Ar = C₅H₄N; R = Me

Ацетооцтовий естер володіє властивостями сполук двох класів, тому що він являє собою суміш двох речовин: кето-форми (2.2) та енольної форми (2.3). Ці форми є таутомерами й існують у рівновазі:



У кислому середовищі кето-форма ацетооцтового естеру перетворюється в енольну і саме в такому вигляді вступає в реакцію конденсації з альдегідом та *N*-алкілпохідним сечовини (2.4). У результаті одержується похідне піримідинону (2.5):

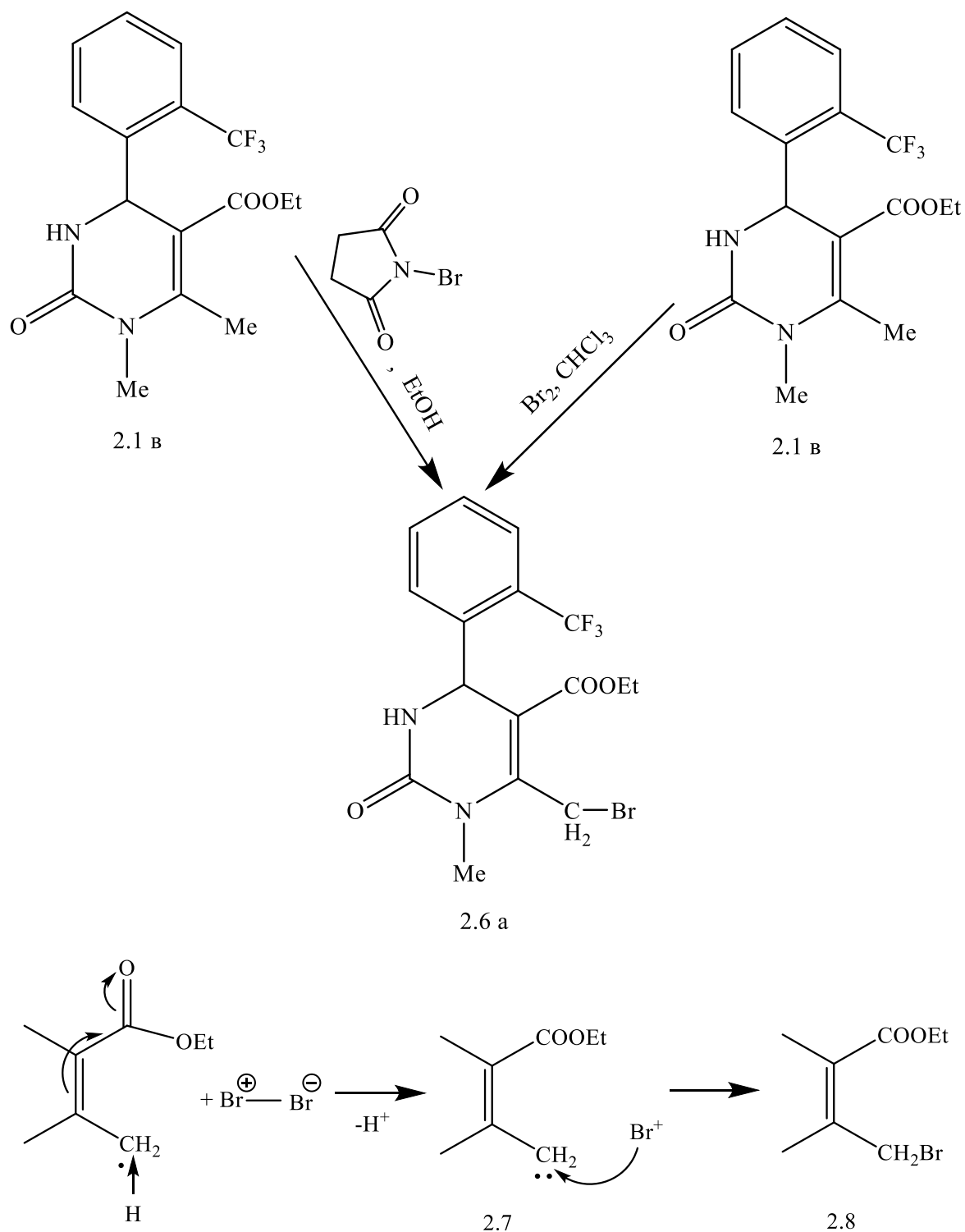


Як відомо, піримідин погано вступає в реакції з електрофілами за атомом нітрогену, а в реакції нітрування, сульфування, галогенування, ацилювання взагалі майже не вступає. Лише при наявності в ядрі гідроксильних або алкоксильних груп піримідин може реагувати за

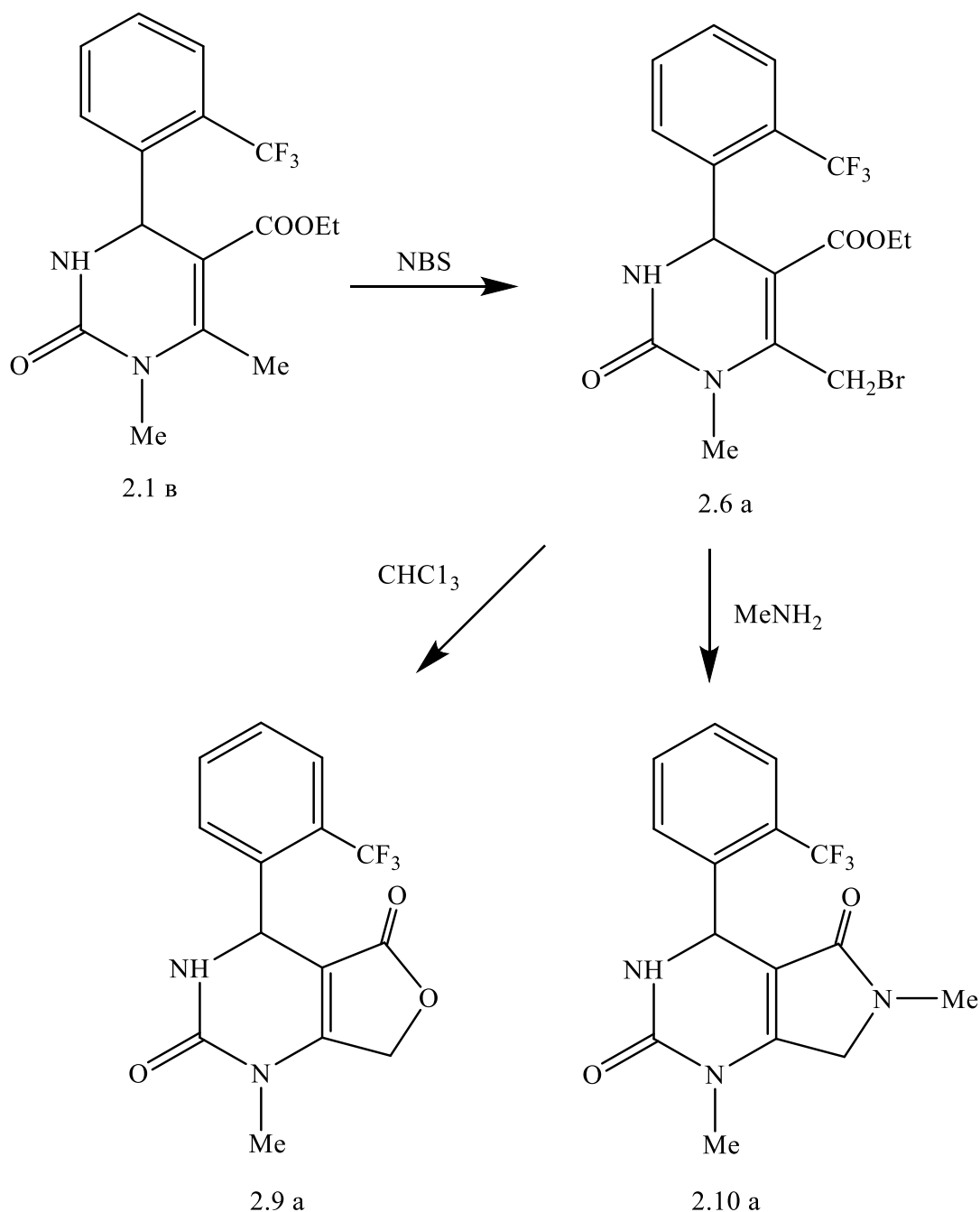
механізмом електрофільного заміщення [35]. Так зазвичай для синтезу бромпохідних піримідинону використовують розчин бром, причому бромовання проводиться зі суворим дотриманням температурного режиму (0-3 °C). У своєму дослідженні замість розчину бром у хлороформі для синтезу бромпохідних ми пропонуємо використовувати розчин *N*-бромсукциніміду в хлороформі або в етиловому спирті ($w(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 96\%$), що дозволяє здійснити реакцію за кімнатної температури не використовуючи небезпечний бромуючий агент. Розглянемо приклад бромовання одного з синтезованих нами раніше похідного піримідинону (2.1 в) з використанням *N*-бромсукциніміду в етиловому спирті та з використанням розчину бром у хлороформі з утворенням відповідного бромпохідного (2.6 а).

Ми вважаємо, що бромовання відбувається із заміщенням атома Гідрогену CH_3 -групи в С-6 положенні за наступним механізмом. Можливість здійснення реакції пояснюється кислотністю атома Гідрогену CH_3 -групи, яка знаходиться в алільному положенні у спряженій системи подвійних зв'язків та наявністю електроноакцепторного угруповання ($-\text{COOEt}$) в положенні С-5 піримідинового кільця (2.7). Таким чином легко утворюється аліланіон (2.8) й заміщення відбувається по атому Гідрогену CH_3 -групи С-6 положення, і не відбувається приєднання бром за подвійним зв'язком $\text{C}=\text{C}$.

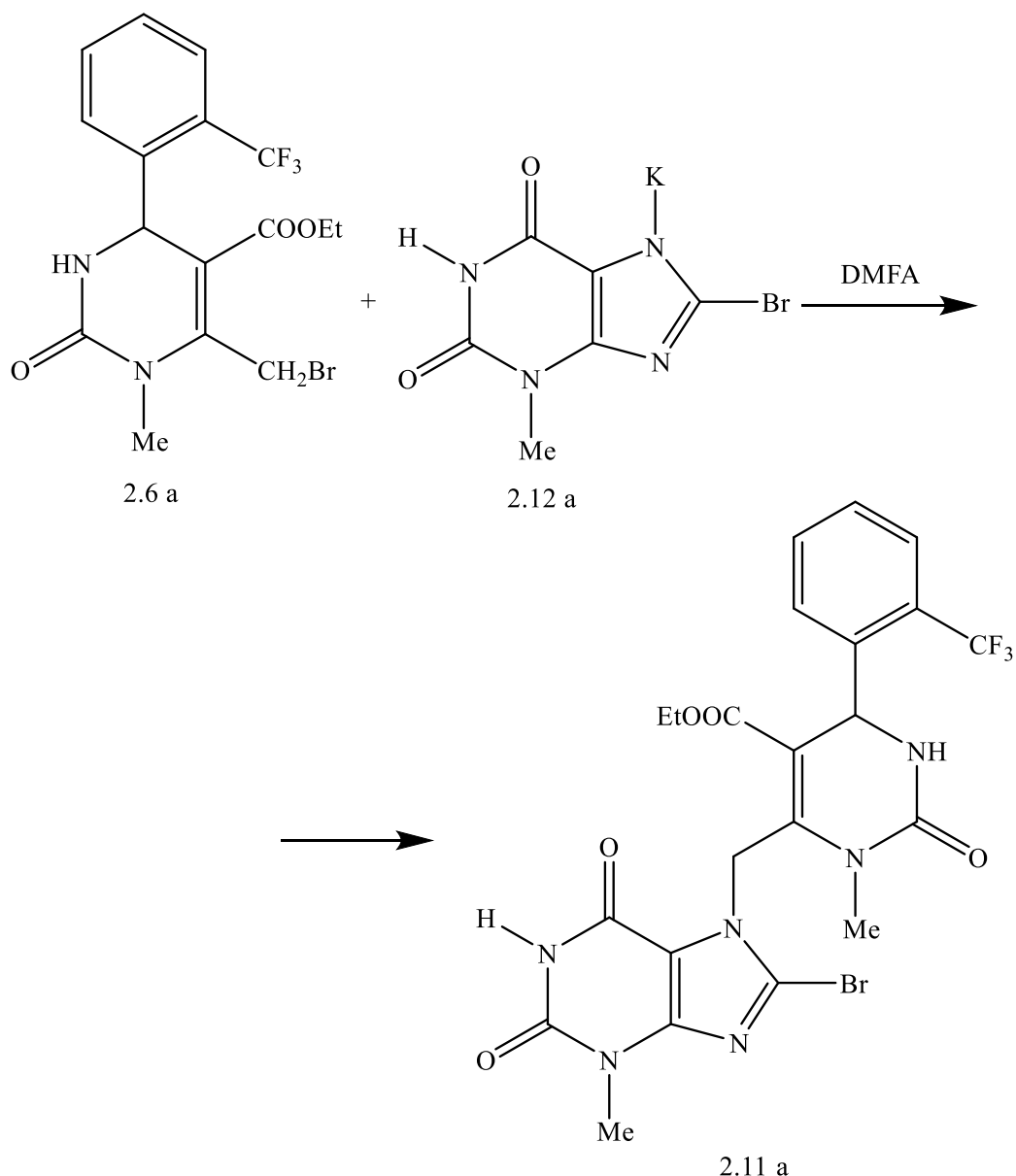
Використання *N*-бромсукциніміду у порівнянні із молекулярним бромом має ряд переваг, адже є більш безпечним та запобігає протіканню побічних реакцій окиснення та осмолення піримідинонів. До того ж, вихід продуктів бромовання за нашою методикою майже не відрізняється від виходів методик із використанням молекулярного бром, що є ще одним позитивним моментом, який спонукав нас до використання *N*-бромсукциніміду в реакціях бромовання.



Бромпохідні піримідинового ряду використовують для синтезу фурупіримідинонів (2.9 а) шляхом нагрівання бромпохідних (2.6 а) на водяній бані у хлороформі, та піролопіримідинонів (2.10 а), які синтезують шляхом суспендування бромпохідних (2.6 а) із водними розчинами амінів у водному розчині етилового спирту ($w(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 50\%$):



Метою використання бромпохідних піромідинону у нашому дослідженні було одержання похідних пурина (2.11 а). Розглянемо синтез похідного пурина на прикладі взаємодії бромпохідного, що було одержано при бромованні *N*-бромсукцинімідом (2.6 а), із 8-бромо-7-каліїтіофеліном (2.12 а) шляхом суспендування їх у ДМФА:



Цю ж реакцію можна здійснити без попереднього вилучення продукту бромовання. У такому разі реакцію бромовання здійснюють у ДМФА із подальшим приєднанням ксантину.

2.2. Експериментальна частина

5-карбоетокси-6-метил-4-фенілпіримідин-2-он (2.1 a)

У круглодонну колбу об'ємом 100 см³ поміщають суміш сечовини масою 3 г (0,05 моль), бензальдегіду об'ємом 5,05 см³ (0,05 моль), ацетооцтового естеру об'ємом 8,85 см³ (0,05 моль) і суспендують в етиловому спирті об'ємом 10 см³ додаючи концентровану хлоридну

кислоту об'ємом 7-8 крапель. Перемішують протягом 4 год. при температурі 45-55°C. При цьому в перші 5 хв. утворюється білий (молочний) сметаноподібний осад, який важко перемішується, тому додають ще розчинник об'ємом 5-10 см³. Приблизно через 20 хв., коли температура водяної бані піднімається вище 45 °С, осад майже повністю розчиняється, й так на помірній швидкості перемішують наступні 4 год. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують із суміші етиловий спирт : вода (3 : 1). Одержують кристали молочного кольору.

$T_{пл.} = 180-181\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 10,57 г (81,3 %).

1-етил-5-карбоетокси-6-метил-4-фенілпіримідин-2-он (2.1 б)

У круглодонну колбу об'ємом 100 см³ поміщають суміш етилсечовини масою 4,4 г (0,05 моль), бензальдегіду об'ємом 5,05 см³ (0,05 моль), ацетооцтового естеру об'ємом 8,85 см³ (0,05 моль) і суспендують в ізопропіловому спирті об'ємом 10 см³ додаючи концентровану хлоридну кислоту об'ємом 7-8 крапель. Перемішують протягом 4 год. при температурі 45-55 °С. При цьому в перші 5 хв. утворюється білий (молочний) сметаноподібний осад, який важко перемішується, тому додають ще розчинник об'ємом 10 см³. Приблизно через 20 хв., коли температура водяної бані піднімається вище 45 °С, осад майже повністю розчиняється, й так на помірній швидкості перемішують наступні 4 год. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують із ізопропілового спирту. Одержують кристали молочного кольору.

$T_{пл.} = 114-116\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 8,1 г (56,25 %).

1,6-диметил-5-карбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-піримідин-2-он (2.1 в)

У круглодонну колбу об'ємом 100 см³ поміщають суміш метилсечовини масою 3,7 г (0,05 моль), 2-трифлуорометилбензальдегіду

об'ємом 6,6 см³ (0,05 моль), ацетооцтового естеру об'ємом 8,85 см³ (0,05 моль) і суспендують в ізопропіловому спирті об'ємом 15 см³ додаючи концентровану хлоридну кислоту об'ємом 7-8 крапель. Перемішують протягом 4 год. при температурі 45-55°C на помірній швидкості. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують із ізопропілового спирту. Одержують кристали білого кольору.

$T_{пл.} = 187-188\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 12,65 г (74 %).

1,6-диметил-5-карбоетокси-4-(3-піридил)піримідин-2-он (2.1 г)

У круглодонну колбу об'ємом 100 см³ поміщають суміш метилсечовини масою 3,7 г (0,05 моль), 3-піридилальдегіду об'ємом 4,7 см³ (0,05 моль), ацетооцтового естеру об'ємом 8,85 см³ (0,05 моль) і суспендують в ізопропіловому спирті об'ємом 15 см³ додаючи концентровану хлоридну кислоту об'ємом 7-8 крапель. Перемішують протягом 4 год. при кімнатній температурі на помірній швидкості. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують із суміші вода : етиловий спирт (2 : 1). Одержують кристали молочного кольору.

$T_{пл.} = 136-137\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 3,44г (25 %).

6-бромометил-5-карбоетокси-1-метил-4-(2-трифлуорометил-феніл)піримідин-2-он (2.6 а, бромовання *N*-бромсукцинімідом)

У круглодонній колбі об'ємом 50 см³ суспендують продукт (2.1 в) масою 1,71 г (0,005 моль) та бромуючий агент *N*-бромсукцинімід масою 1 г (0,005 моль із надлишком 13 %) у 15 см³ етилового спирту ($w(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 96\%$). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують із суміші ізопропіловий спирт : вода (2 : 1). Одержують кристали білого кольору.

$T_{пл.} = 134-135\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 1,1 г (53 %).

6-бромометил-5-карбоетокси-1-метил-4-(2-трифлуорометил-феніл)піримідин-2-он (2.6 а, бромовання бромом)

У круглодонній колбі об'ємом 50 см³ суспендують продукт (2.1 в) масою 1,71 г (0,005 моль) у хлороформі об'ємом 10 см³ та додають поступово по краплях при охолодженні (0-3 °С) і постійному перемішуванні бром об'ємом 0,25 см³. Реакційну суміш перемішують протягом 6 год. При охолодженні утворюється важке масло. Приливають ізопропіловий спирт, утворюється осад білого кольору, який перекристалізують із ізопропілового спирту.

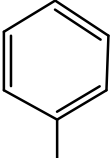
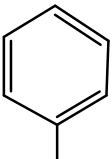
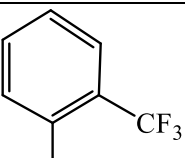
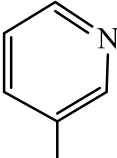
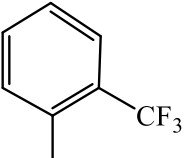
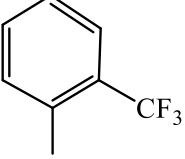
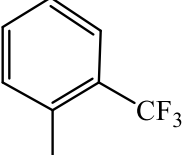
$T_{пл.} = 137-138\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 1,13 г (54 %)

6-[(8-бром-2,6-диоксо-3-метил-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пурин-7-ил)метилен]-5-карбокси-1-метил-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-он (2.11 а, а¹)

У круглодонній колбі об'ємом 50 см³ суспендують продукт бромовання (2.6 а) масою 1,16 г (0,0025 моль з надлишком 10 %) та калієву сіль 1-метилксантину (2.12 а) масою 0,71 г (0,0025 моль) у ДМФА об'ємом 7 см³ (із розрахунку, що на 1 г 1-метилксантину треба брати 7-10 см³ ДМФА). Реакційну суміш кип'ятять на піщаній бані протягом 1-1,5 год. Під час кип'ятіння випадає осад KBr, рідку фазу декантують у воду, об'єм якої беруть у 2-3 рази більший за об'єм ДМФА. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА : вода (1 : 1). Одержують кристали кольору слонової кістки. Проба Бейльштейна позитивна.

$T_{пл.} = > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; Вихід = 0,61 г (41,8 %)

Виходи та константи 4-арил- та 4-гетероарилпіримідин-2-онів

Сполука	Ar	R	Вихід, %	Температура плавлення, °C (розчинник для кристалізації)
2.1 а		H	81,3	180-181 (EtOH-H ₂ O)
2.1 б		Et	56,25	114-116 (<i>i</i> -PrOH)
2.1 в		Me	74	187-188 (<i>i</i> -PrOH)
2.1 г		Me	25	136-137 (H ₂ O-EtOH)
2.6 а (бромування бромом)		Me	54	137-138 (<i>i</i> -PrOH)
2.6 а (бромування <i>N</i> -бром-сукцинімідом)		Me	53	136-138 (<i>i</i> -PrOH)
2.11 а		R = Me R ¹ = Me R ² = H	41,8	>250 (DMFA-H ₂ O)

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ РІСТРЕГУЛЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ

3.1. Підготовчі заходи та проведення дослідження

Стерилізація та попередня обробка рослинного матеріалу

Стерилізація рослинних об'єктів, одержання та культивування рослинного матеріалу здійснювалось згідно з загальноприйнятими у біотехнології методами асептики [36-38].

Для одержання асептичних проростків насіння томату стерилізували шляхом послідовної обробки розчином калій манганату (VII) ($w(\text{KMnO}_4) = 0,1\%$) впродовж 2 хв. та розчином кальцій хлорату (I) хлориду ($w(\text{CaClOCl}) = 4\%$) протягом 15 хв. із наступним промиванням дистильованою водою. Живильне середовище кип'ятили приблизно 5 хв. [36].

Обробка насіння томату розчинами одержаних похідних піримідину

Для того, щоб з'ясувати вплив передобробки розчинами одержаних гетероциклів на проростання насіння, ріст та розвиток проростків томату, насіння після стерилізації замочували у розчинах відповідних похідних ($C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, $C = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³) протягом 4 год., після чого висаджували на стерильне поживне середовище Кнопа [36] та культивували один тиждень при температурі 23-25 °C та 16-годинному фотоперіоді. Ріст та розвиток проростків оцінювали по висоті пагону, довжині кореня, масі проростків [37, 39].

Приготування поживної суміші Кнопа

У мірну колбу об'ємом 100 см³ помістили 5 см³ концентрованого розчину кальцій нітрату, що містить 1 г $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 5 см³ розчину калій дигідрогенфосфату, що містить 0,25 г KH_2PO_4 , 5 см³ розчину магній

сульфату, що містить 0,25 г $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 5 см³ розчину калій хлориду, що містить 0,125 г KCl та 5 см³ розчину ферум (III) хлориду, що містить 0,0125 г FeCl_3 . Об'єм довели до позначки дистильованою водою [36, 39].

3.2. Математична обробка результатів

Статистична обробка отриманих результатів включала обчислення середньої арифметичної величини (\bar{x}), середнього квадратного відхилення (d_i^2), стандартної похибки (S_x), різниці між варіантами (t_d) та довірчого інтервалу за критерієм Стьюдента (ε).

Середнє арифметичне значення (\bar{x}) обчислювалось за формулою:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}, \text{ де}$$

n – кількість отриманих даних;

x_i – член вибірки.

Основним показником, що характеризує різноманітність варіантів у вибірковій сукупності за досліджуваною ознакою, є середнє квадратне відхилення (d_i^2), тобто ступінь мінливості даної ознаки. Він показує наскільки в середньому кожний із варіантів відрізняється від середньої арифметичної величини. Чим більше величина середнього квадратного відхилення, тим більша мінливість ознаки. Середнє квадратне відхилення обчислюють за формулою [40]:

$$d_i^2 = |x_i - \bar{x}|$$

Ще одним показником, який характеризує мінливість ознаки є похибка середнього арифметичного (S_x). Чим більший обсяг вибірки і менша похибка середнього арифметичного, тим менша мінливість ознаки [40].

Помилку середньої арифметичної визначають за формулою:

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum |x_i - \bar{x}|^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum d_i^2}{n-1}}$$

При зіставленні між собою середніх арифметичних двох різних

сукупностей обов'язково необхідно визначати критерій імовірності різниці цих параметрів (t_d) за наступною формулою:

$$t_d = \frac{d}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}}, \text{ де}$$

$$d = x_1 - x_2$$

x_1 та x_2 – середні арифметичні величини контрольного та дослідного варіантів;

S_1 та S_2 – похибки середнього арифметичного контрольного та дослідного варіантів.

Імовірність розходжень визначається згідно з таблицею Стьюдента, в якій наведені значення f і t_d для різного рівня ймовірності, де f – це число ступенів свободи.

$$f = n - 1, \text{ де}$$

n – кількість об'єктів у вибірці [40].

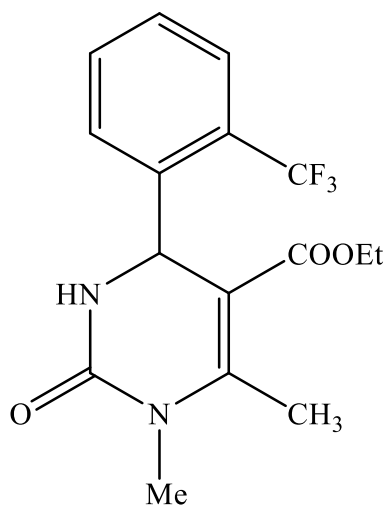
Через випадкові похибки у вибірках, відомості вибірки містять деякий рівень невизначеності. За допомогою довірчого інтервалу отримують оцінювальний діапазон значень як показник цього рівня невизначеності (\pm). Нижні і верхні межі описують кінцеві точки довірчого інтервалу, а сам інтервал розраховують на наступною формулою [40]:

$$\varepsilon = \frac{t_d \cdot S_x}{\sqrt{n}}$$

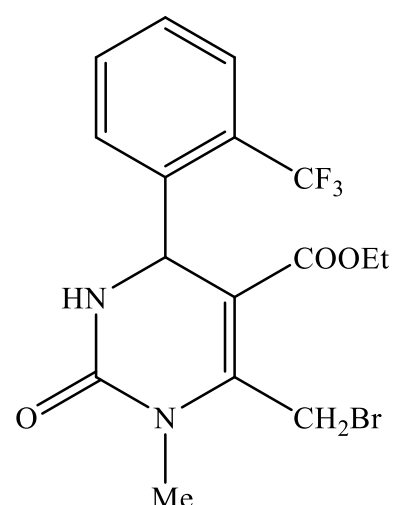
3.3. Дослідження рiстрегулюючої активностi похiдних 4-арилпiримiдинону

Для дослідження на виявлення біологічної активності синтезованих сполук було взято такі похідні піримідину:

1,6-диметил-5-карбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)-піримідин-2-он (2.1 в) та 6-бромометил-5-карбоетокси-1-метил-4-(2-трифлуорометил-феніл)-піримідин-2-он (2.6 а):



2.1 в



2.6 а

Експеримент показав, що дані сполуки проявляють біологічну дію різного ступеня, яка виражається у позитивному чи негативному впливі на біометричні параметри рослинних культур (томатів). За результатами проведених випробувань встановлено:

– біологічна дія сполуки 2.1 в виражається у позитивному впливі на ростову активність пагонів та коренів проростків досліджуваних зразків томатів, до того ж, цей вплив стає відчутнішим при підвищенні концентрації сполуки 2.1 в у розчині;

– дія сполуки 2.6 а також характеризується позитивним впливом на ростову активність пагонів та коренів проростків томатів. Щодо кількісних характеристик, то її біологічний вплив є сильнішим за вплив попередньої сполуки. Варто зазначити, що збільшення концентрації біологічно активної сполуки у цьому випадку має дещо негативний вплив на розвиток пагонів проростків досліджуваних томатів;

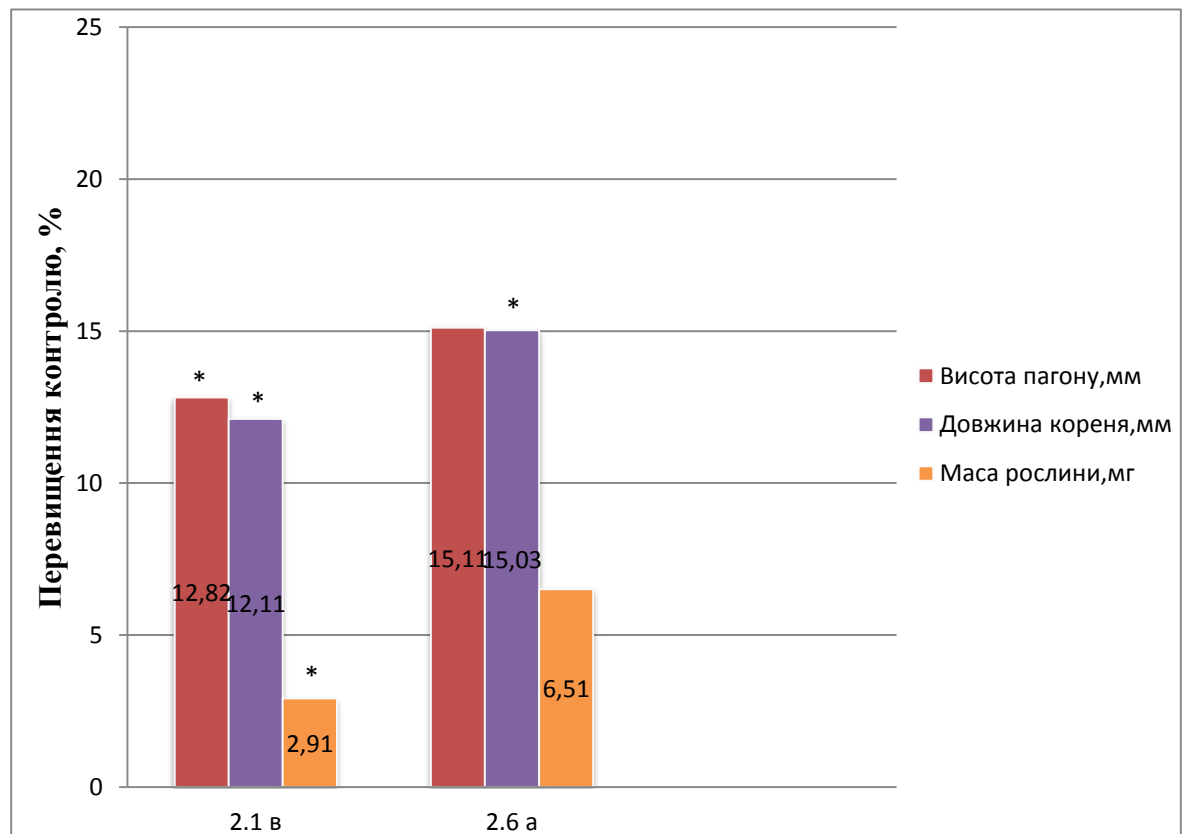
Результати дослідження представлені у таблицях 3.1 та 3.2 та на діаграмах 3.1 та 3.2.

Таблиця 3.1

Зміна біометричних параметрів при передобробці проростків томату похідними 4-арилпіримідинону ($C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³)

Сполука	Висота пагону		Довжина кореня		Маса рослини	
	мм	Перев. контр. %	мм	Перев. контр. %	мг	Перев. контр. %
0 (контроль)	44,48±1,11	–	28,32±0,44	–	177,33±6,14	–
2.1 в	51,02±2,16	12,82*	32,22±2,14	12,11*	182,63±5,71	2,91*
2.6 а	52,40±2,96	15,11	33,33±2,21	15,03*	189,66±7,13	6,51

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



Діаграма 3.1 Зміна біометричних параметрів при передобробці проростків томату похідними 4-арилпіримідинону ($C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³).

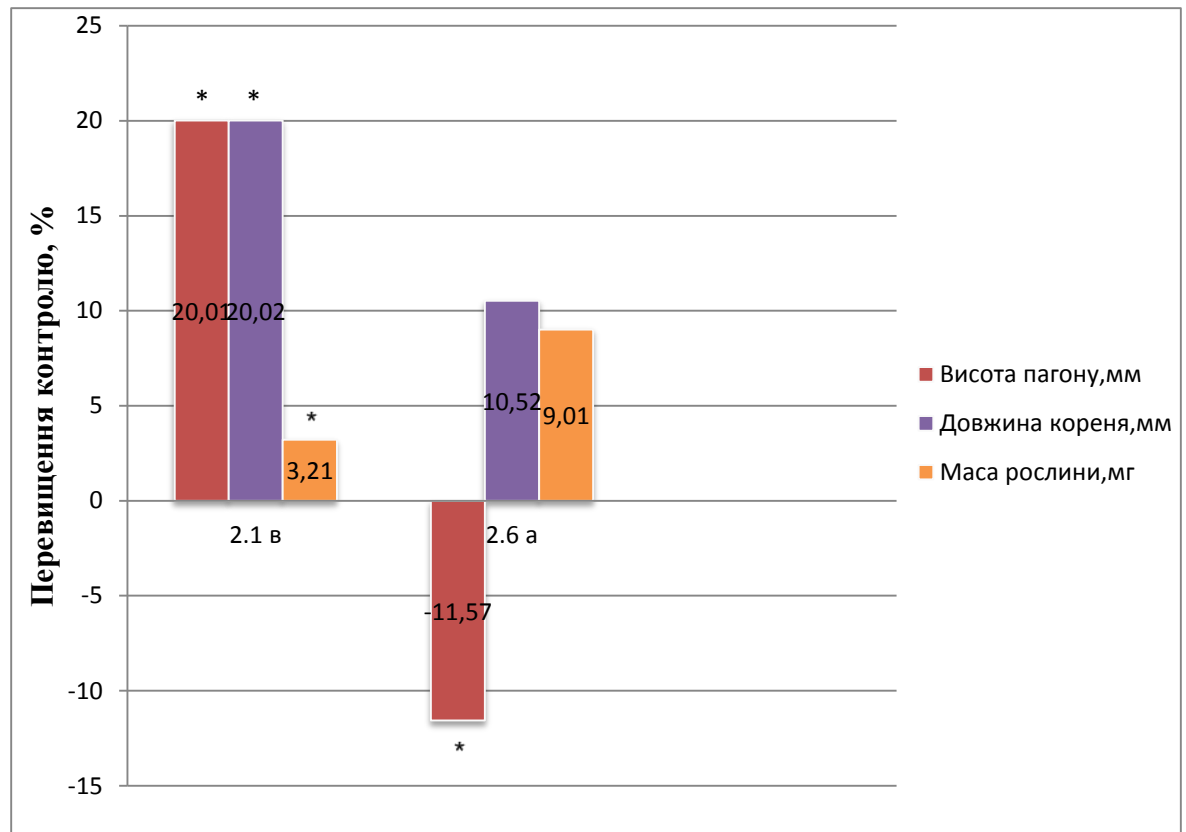
Примітка: різниця між контрольними та дослідними варіантами достовірна при $P^=0,95$.*

Таблиця 3.2

Зміна біометричних параметрів при передобробці проростків томату похідними 4-арилпіримідинону ($C = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³)

Сполука	Висота пагону		Довжина кореня		Маса рослини	
	мм	Перев. контр. %	мм	Перев. контр. %	мг	Перев. контр. %
0 (контроль)	44,48±1,11	–	28,32±0,44	–	177,33±6,14	–
2.1 в	55,61±2,21	20,01*	35,41±1,6	20,02*	183,21±6,52	3,21*
2.6 а	39,33±1,15	-11,57*	31,65±1,8	10,52	194,87±8,21	9,01

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



Діаграма 3.2 Зміна біометричних параметрів при передобробці проростків томату похідними 4-арилпіримідинону ($C = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³).

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

ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури показав, що основною реакцію одержання похідних піримідину є реакція Біджинеллі. Застосовуючи модифіковану реакцію Біджинеллі з використанням смоли Вана можна одержати більш складні структури похідних піримідину.

Установлено, що похідні піримідинону складають велику групу біологічно активних речовин. Вони позитивно впливають на регенерацію тканин, процеси кровотворення (лейко-, еритропоез), на білковий, жировий та вуглеводний обмін, підвищують стійкість організму до інфекцій.

З'ясовано, що ряд похідних піримідину і піролопіримідину володіють протимікробною, антибактеріальною, протипухлинною активністю, є анальгетиками. Також відомі сполуки, що, маючи в своїй структурі кільце піримідину, використовуються у сільському господарстві для боротьби з рослинними грибками.

2. На основі реакції Біджинеллі було здійснено синтез ряду 4-арил- та 4-гетероарилпіримідинонів:

5-карбоетокси-6-метил-4-фенілпіримідин-2-он (2.1 а)

$T_{пл.} = 180-181 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 10,57 г (81,3 %);

1-етил-5-карбоетокси-6-метил-4-фенілпіримідин-2-он (2.1 б)

$T_{пл.} = 114-116 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 8,1 г (56,25 %);

1,6-диметил-5-карбоетокси-4-(2-трифлуорометилфеніл)піримідин-2-он (2.1 в)

$T_{пл.} = 187-188 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 12,65 г (74 %);

1,6-диметил-5-карбоетокси-4-(3-піридил)піримідин-2-он (2.1 г)

$T_{пл.} = 136-137 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 3,44г (25 %).

Запропоновано новий шлях бромовання піримідинонів за допомогою м'якого бромуючого агенту – *N*-бромсукциніміду.

6-бромометил-5-карбоетокси-1-метил-4-(2-трифлуорометил-феніл)піримідин-2-он (2.6 а, бромування *N*-бромсукцинімідом)

$T_{пл.} = 136-138 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 1,1 г (53 %);

6-бромометил-5-карбоетокси-1-метил-4-(2-трифлуорометил-феніл)піримідин-2-он (2.6 а, бромування бромом)

$T_{пл.} = 137-138 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 1,03 г (54 %).

3. Використовуючи бромопохідне піримідинону та калієву сіль похідних тіофеліну, одержано похідне пурину:

6-[(8-бром-2,6-диоксо-3-метил-1,2,3,6-тетрагідро-7Н-пурин-7-ил)метилен]-5-карбоксо-1-метил-4-(2-трифлуорометилфеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-он (2.11 а)

$T_{пл.} = > 250 \text{ }^\circ\text{C}$; Вихід = 0,61 г (41,8 %).

4. Похідні 4-арилпіримідинону (2.1 в та 2.6 а) сприяють позитивній динаміці розвитку вегетативних органів такої рослинної культури як томати. Підставою для такої думки є порівняння біометричних показників контрольного зразка із зразками, які ми піддали передобробці розчинами синтезованих нами сполук у двох варіантах концентрацій: $C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ та $C = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³. Можна відмітити те, що зі збільшенням концентрації в цілому позитивний вплив на онтогенез проростків збільшується, проте у випадку обробки сполукою 2.6 а спостерігається негативний вплив такий біометричний параметр як висота пагону рослин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rival Y. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Imidazo [1,2- α]pyrimidine Derivatives / Y. Rival, G. Grassy, G. Michel // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – Vol. 40, № 5. – P. 1170-1176.
2. Hurwitz H. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer [Електронний ресурс] / H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, // The NewEngland Journal of Medicine. – 2004. – Режим доступу: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032691>
3. Sakata Y. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur–0.4 M gimestat–1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients / Y. Sakata, A. Ohtsu, N. Horikoshi, K. Sugimachi, Y. Mitachi, T. Taguchi // European journal of cancer. – 1998. – Vol. 34, № 11. – P. 1715-1720.
4. Kato H. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil–Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung [Електронний ресурс] / H. Kato, Y. Ichinose, M. Ohta, E. Hata, N. Tsubota, H. Tada, Y. Watanabe, H. Wada, M. Tsuboi, N. Hamajima, and M. Ohta for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Режим доступу: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa032792>.
5. Ikeda K. Bioactivation of Tegafur to 5-FluorouracilIs Catalyzed by Cytochrome P-450 2A6 in Human Liver Microsomes *in Vitro* / K. Ikeda, K. Yoshisue, E. Matsushima, S. Nagayama, K. Kobayashi, C. A. Tyson, K. Chibaand, Y. Kawaguchi // Clinical CancerResearch. – 2000. – Vol. 6, № 11. – P. 4409-4415.
6. Biginelli P. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones / P. Biginelli, P. Gazz // Chim Ital. – 1893. – Vol. 23. – P. 360-416.

7. Biginelli P. Intorno ad uramidi aldeidiche dell'etere acetilacetico / P. Biginelli, P. Gazz // *Chim. Ital.* – 1891. – Vol. 21, P. 497-500.
8. Kappe C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C. O. Kappe // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, № 32. – P. 6937-6963.
9. Kappe C. O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C. O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol.33. – P. 879-888.
10. Nicolaou K. C. Handbook of combinatorial chemistry: drugs, catalysts, materials / K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig // Wiley-VCH, Weinheim. – 2002. – P. 1013-1017.
11. Wipf P. A solid phase protocol of the biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry / P. Wipf, A. Cunningham // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36. – P. 7819-7822.
12. Valverde M. G. Solid-Phase Synthesis of Dihydropyrimidones via N-Acyliminium Ion-Based α -Ureidoalkylations / M. G. Valverde, D. Dallinger, C. O. Kappe // *Synlett.* – 2001. – P. 741-744.
13. Kappe C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate / C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, №21. – P. 7201-7204.
14. Kappe C. O. The Generation of Dihydropyrimidine Libraries Utilizing Biginelli Multicomponent Chemistry / C. O. Kappe // *QSAR & combinatorial science.* – 2003. – Vol. 22, №6. – P. 630-645.
15. Byk G. New Regioselective Multicomponent Reaction: One Pot Synthesis of Spiro Heterobicyclic Aliphatic Rings / G. Byk, H. E Gottlieb, J. Herscovici // *J. Comb. Chem.* – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 732-735.
16. Blobel G. Distribution of radioactivity between the acid-soluble pool and the pools of RNA in the nuclear, nonsedimentable and ribosome fractions of rat liver after a single injection of labeled orotic acid / G. Blobel, V. R. Potter // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Nucleic Acids and Protein Synthesis.* – 1968. – Vol. 166, № 1. – P. 48-57.

17. Mishra R. Syntesis and Anti-mircobial Evaluation of Some 3, 4-Dihydropyrimidine-2-one Derivatives / R. Mishra, B. Mishra // Trends in Applied Sciences Research. – 2008. – № 3. – P. 203-208.
18. Vishnevskii S. G. Dihydropyrimidine Analogs of Acyclonucleosides. I. Synthesis and Antiviral Activity of 2', 3'-Dihydroxypropil Derivatives of 5-nitro-2,5- and 1,6-Dihydropyrimidines / S. G. Vishnevskii, V. V. Pirozhenko, N. P. Chentsova, S. V. Antonenko, E. V. Grin', M. G. Lyul'chuk, A. E. Sorochinskii, G. Ya. Remennikov, A. I. Puik, V. P. Kukhar' // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1994. – Vol. 28, №12. – P. 925-929.
19. Костенко Е. С. Синтез и антибактериальная активность 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов / Е. С. Костенко, Е. А. Кайгородова, И. В. Сердюченко, В. И. Терехов, Л. Д. Конюшкин // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Том 42, № 9. – С. 37-39.
20. Хмельницкий О. К. Стресс, иммунодефицит и возможности иммунокоррекции / О. К. Хмельницкий, В. Л. Белянин // Стресс и иммунитет (психонейроиммунология): тез. докл. Всесоюзной конф. – 1989. – С. 143.
21. Lu G. D. Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B1-deficient states / G. D. Lu // Biochem Journal. – 1939. – Vol. 33, № 2. – P. 249-254.
22. Creasey W. A. Fatty Livers Induced by Orotic Acid / W. A. Creasey, L. Hankin, R. E. Handschumcher // THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. – 1961. – Vol. 236, № 7. – P. 2064-2070.
23. Суздальницкий Р. С. Комплексный подход к профилактике срыва адаптационной и иммунной системы квалифицированных спортсменов / Р. С. Суздальницкий, В. А. Левандо // Тенденция развития спорта высших достижений. – М. : Мир, 1997. – С. 368-379.
24. Морозкина Т. С. Витамины / Т. С. Морозкина, А. Г. Мойсеёнок. – Минск : «Асар», 2002. – 113 с.

25. Breslow R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems / R. Breslow // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80, № 14. – P. 3719-3726.
26. Rosenfeldt F. Editorial: Metabolic Supplementation with Orotic Acid and Magnesium Orotate / F. Rosenfeldt // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1998. – Vol. 12, № 2. – P.147-152.
27. Дудок К. П. Роль похідних піролопиримідиндіонів у регуляції фізико-хімічних характеристик гемоглобіну й активності окремих ферментів антиоксидантного захисту крові людей *in vitro* [Текст] / К. П. Дудок, Л. С. Старикович, О. Н. Речицький, А. В. Шкаволяк, Н. О. Сибірна // Збірник Львівського національного університету Біологічні студії / ред. проф. Й. Царик та ін. – 2012. – Вип. 60. – С. 126-136.
28. Капустина М. В. Синтез и противотуберкулёзная ативность производных бензотиено-[2,3-d]-пиримидинов / М. В. Капустина, О. Ю. Амелькин, И. А. Харизоменова, В. И. Шведов и др. // Хим.-фарм. журн. – 1991. – № 7. – С. 38-40.
29. Быстрякова И. Д. Синтез и биологическая активность 1,3-диметил-6-нитро-7-карбоксиялкил-(арил)аминопиридо-[2,3-d]-пиримидинов / И. Д. Быстрякова, Г. А. Лосев, Т. С. Сафонова // Хим.-фарм. журн. – 1992. – № 1. – С. 48-52.
30. Talan D. A. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole – and Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli Infection among Emergency Department Patients with Pyelonephritis / D. A. Talan, A. Krishnadasan, F. M. Abrahamian, W. E. Stamm, G. J. Moran // Clinical Infectious Diseases.– 2008. – Vol. 47, № 9. – P.1150-1158.
31. Безуглий П. О. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищ. фармац. закладів III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. В. Українець, С. Г. Таран та ін.; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця : Нова Книга, 2008. – 560 с.

32. Гольшин Н. М. Фунгициды в сельском хозяйстве / Н. М. Гольшин // М. : Колос, 1982. – 207 с.
33. Демина Л. М. Синтез, свойства и биологическая активность 2-замещенных 1-арил-7-метил-(5,7-диметил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо-[2,3-d]-пиримидинов / Л. М. Демина, М. Ю. Гаврилов, В. Э. Колла и др. // Хим.-фарм. журн. – 1992. – № 3. – С. 44-45.
34. Brown D. J. The Chemistry of Heterocyclic Compounds: The Pyrimidines, Supplement 1 / D. J. Brown. – New York : Intereince, 2008. – P. 20-52.
35. Ластухін Ю. О. Органічна хімія: підручник для вищих навчальних закладів / Ю. О. Ластухін, С. А. Воронов // Львів : Центр Європи, 2006. – 864 с.
36. Мусієнко М. М. Біотехнологія рослин: навчальний посібник / М. М. Мусієнко, О. О. Панюта – К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2005. – 114 с.
37. Карманов И. В. Математические методы изучения роста и продуктивности / И. В. Карманов. – М. : Наука, 1976. – 222 с.
38. Рудишин С. Д. Основи біотехнології рослин : навч. посібник для студ. аграр. спец. аграр. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / С. Д. Рудишин. – Вінниця : [б.в.], 1998. – 224 с.
39. Мельничук М. Д. Біотехнологія рослин : підручник для студентів вищих навчальних закладів / М. Д. Мельничук – К. : ПоліграфКонсалтинг, 2003. – 520 с.
40. Зайцев Г. Н. Математика в экспериментальной ботанике / Г. Н. Зайцев. – М. : Наука, 1990. – 296 с.

Додаток А

КОДЕКС АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ХЕРСОНЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Я, Резніченко Олена Олександрівна, 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.

Олена Резніченко