



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 547.853.7 : 547.326

doi: 10.17308/sorpchrom.2022.22/10694

Синтез, хроматографическая очистка и использование соединений ряда 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот в качестве стимуляторов роста томата обыкновенного

Татьяна Валентиновна Вострикова^{1,2}, Андрей Юрьевич Потапов²,
Надежда Владимировна Столповская², Евгения Андреевна Кошелева²,
Алексей Александрович Кружилин², Александр Станиславович Шестаков²,
Хидмет Сафарович Шихалиев²

¹Всероссийский научно-исследовательский институт сахарной свеклы и сахара им. А.Л. Мазлумова, Воронеж, Россия, tanyavostric@rambler.ru

²Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Аннотация. Цель исследования – разработка методики синтеза 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот, их очистки и эффектов воздействия предпосевной обработки семян томата обыкновенного синтезированными органическими соединениями. Щелочным гидролизом этиловых эфиров 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот синтезированы 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновые кислоты и разработан препаративный хроматографический метод их очистки. Смесь 0.02 моль соответствующего этилового эфира 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты, 20 см³ 10% водного раствора гидроксида натрия и 2 см³ изопропилового спирта кипятили в течение трех часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 см³ 10% раствора соляной кислоты. Выпавший осадок кислоты фильтровали, промывали водой и сушили. Полученные продукты очищали с помощью препаративной колоночной хроматографии. Для этого вещество растворяли в 10 см³ смеси хлороформ – метанол (20:1) и наносили на колонку диаметром 100 мм, с высотой слоя сорбента 120 мм. В качестве неподвижной фазы (НФ) использовался силикагель фракции 60-200 мкм, в качестве подвижной фазы (ПФ) сначала применялась смесь хлороформ – метанол (20:1, скорость элюирования 1.6 см³/мин), затем после элюирования примеси целевое вещество смывалось метанолом (скорость элюирования 1.2 см³/мин). Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая в остатке чистое вещество. Семена томата обыкновенного (*Solanum lycopersicum* L.) замачивали в водных суспензиях 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот в концентрации 0.01%; 0.05%; 0.1% с экспозицией 18 ч и проращивали. Культивирование растений производили в закрытом, затем в открытом грунте. Рассчитывали увеличение всхожести, высоты растений, урожайности, средней массы плода томата обыкновенного в опыте относительно контроля в %. Выявлена высокая ростостимулирующая активность синтезированных органических соединений. 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновые кислоты в испытанных концентрациях (0.01-0.1%) повышали всхожесть семян, высоту растений и урожайность томата обыкновенного. Всхожесть семян томата обыкновенного под воздействием синтезированных органических веществ в испытанных концентрациях (0.01-0.1%) увеличивается от 5.1 до 9.0 % относительно контроля, высота растений – от 28.7 до 54.0%, урожайность – от 20.5 до 42.0%, средняя масса плода – от 3.8 до 16.3% относительно контроля.

Ключевые слова: синтез, 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновые кислоты, препаративная колоночная хроматография, ростостимулирующая активность.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы, проект № FZGU-2020-0044.

Для цитирования: Вострикова Т.В., Потапов А.Ю., Столповская Н.В., Кошелева Е.А., Кружилин А.А., Шестаков А.С., Шихалиев Х.С. Синтез, хроматографическая очистка и использование соединений ряда 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот в качестве стимуляторов роста томата обыкновенного // Сорбционные и хроматографические процессы. 2022. Т. 22, № 5. С. 711-724. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/10694>



Original article

Synthesis, chromatographic purification, and the use of compounds of the 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids series as growth stimulators of the tomato

Tatyana V. Vostrikova^{1,2✉}, Andrey Yu. Potapov²,
Nadezhda V. Stolpovskaya², Evgeniya A. Kosheleva²,
Alexey A. Kruzhilin², Alexander S. Shestakov², Khidmet S. Shikhaliev²

¹Mazlumov All-Russia Research and Development Institute of Sugar Beet, Voronezh, Russian Federation, tanyavostric@rambler.ru✉

²Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

Abstract. The purpose of the study was the development of the methodology for the synthesis of 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids, their purification and the effects of pre-sowing treatment of tomato seeds with synthesized organic compounds. Alkaline hydrolysis of ethyl esters of 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids was used to synthesize 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids and a preparative chromatographic method for their purification was developed. A mixture of 0.02 M of the corresponding 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester, 20 ml of 10% aqueous sodium hydroxide solution, and 2 cm³ of isopropyl alcohol was boiled for three hours. After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature and 20 cm³ of 10% hydrochloric acid solution was added. The precipitated acid was filtered, washed with water, and dried. The resulting products were purified using preparative column chromatography. For the purification, the substance was dissolved in 10 cm³ of a mixture of chloroform - methanol (20:1) and applied to a column with a diameter of 100 mm, with a height of the sorbent layer of 120 mm. The stationary phase (SP) was silica gel with a fraction of 60-200 μm; the mobile phase (MP) was first used as a mixture of chloroform and methanol (20:1, elution rate 1.6 cm³/min), then, after the impurity was eluted, the target substance was washed off with methanol (elution rate 1.2 cm³/min). The solvent was evaporated under reduced pressure and the pure substance was obtained.

Tomato seeds (*Solanum lycopersicum* L.) were soaked in aqueous suspensions of 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids at concentrations of 0.01%, 0.05%, and 0.1% with an exposure of 18 h and germinated. The cultivation of plants was carried out indoors, then on open ground. The increase in germination, plant height, yield, average weight of the tomato fruit in the experiment relative to the control in % was calculated. The high growth-promoting activity of the synthesized organic compounds was revealed. 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids at the tested concentrations (0.01-0.1%) increased seed germination, plant height and productivity of tomato. Seed germination of tomato under the influence of synthesized organic substances in tested concentrations (0.01-0.1%) increased from 5.1 to 9.0% relative to control, plant height increased from 28.7 to 54.0%, yield increased from 20.5 to 42.0%, average fruit weight increased from 3.8 to 16.3% relative to control.

Keywords: synthesis, 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids, preparative column chromatography, growth-promoting activity.

Acknowledgments: the study received financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of State Contract with universities regarding scientific research in 2020-2022, project no. FZGU-2020-0044.

For citation: Vostrikova T.V., Potapov A.Yu., Stolpovskaya N.V., Kosheleva E.A., Kruzhilin A.A., Shestakov A.S., Shikhaliev Kh.S. Synthesis, chromatographic purification, and the use of compounds of the 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids series as growth stimulators of the tomato. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2022. 22(5): 711-724. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/10694>

Введение

В последние годы синтезировано значительное количество новых производных пиридина [1-4]. Однако наиболее

ценными являются вещества с выявленными полезными свойствами. Было исследовано два подхода к синтезу новых 3-N-замещенных 2-тиоксо-2,3-дигидротиено[3,2d]пиридин-4(1H)-онов. Путем



алкилирования полученных полупродуктов были синтезированы 2-алкилтио-3-алкил-N-бензилтиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-оны и проведен скрининг противомикробной активности полученных веществ. В результате установлено, что все из изученных соединений активны по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* [5]. Однако наиболее высоким противомикробным действием по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* обладает соединение, которое содержит фторбутильный заместитель в положении 3 и ометилбензильный фрагмент при атоме серы в положении 2 тиено[3,2-d]пиримидиновой циклической системы [5].

В работе [6] были синтезированы 2,4-диоксо-1,4-дигидро-(2H-тиено[3,2-d]пиримидин-3-ил)карбоновые кислоты окислением соответствующих 2-тиоксо производных тиено[3,2-d]пиримидин-3-илкарбоновых кислот раствором пероксида водорода в щелочной среде. Амидированием полученных карбоновых кислот с использованием N, N'-карбодиимидазола с первичными и вторичными аминами синтезированы целевые N-замещенные амиды 2,4-диоксо-1,4-дигидро-тиено[3,2-d]пиримидин-3-карбоновых кислот. Противомикробную активность полученных соединений изучали методом диффузии в агар. Исследованные N-замещенные амиды 2,4-диоксо-1,4-дигидро-тиено[3,2-d]пиримидин-3-карбоновых кислот оказались активными по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* [6].

Известно, что одни и те же соединения в разных концентрациях, в том числе, производные пиримидина, могут являться как стимуляторами, так и ингибиторами биологической активности [7-8]. Например, действие пиримидин-5-карбоновых кислот на ростовую активность декоративно-травянистых растений бархатцев отклоненных (*Tagetes patula* L.) было стимулирующим [9], а на аналогичные признаки сальвии блестящей (*Salvia*

splendens Ker Gawl.) – ингибирующим, что позволило рекомендовать эти соединения в качестве ретардантов [10]. В состав соединения-мутагена диэтиленмид-2-амидопиримидилфосфорной кислоты (фосфазин, syn. фосфемид – phosphemidum) входят две группы этиленмина, соединенные с фосфором, и пиримидиновое основание. Этиленмин вызывает мутации, пиримидиновое основание включается в хромосому во время синтеза ДНК, определяя специфичность эффекта [11-12]. Мутагенный эффект фосфемиды изучен ранее на модельном объекте *Crepis capillaris* L. (скерда волосовидная) [11]. На пшенице мягкой (*Triticum aestivum* L.) подобные исследования проведены Н.А. Боме с сотрудниками, определены агробиологические признаки: полевая всхожесть семян и морфометрические параметры проростков (длина корней и побега). При этом отмечено неоднозначное воздействие на них различных концентраций соединения: ингибирование роста, но повышение всхожести семян. Зафиксировано также снижение восприимчивости к одним и ее увеличение (снижение устойчивости) – к другим заболеваниям под влиянием этого вещества. Следовательно, необходимо всестороннее исследование новых синтезированных органических веществ.

Культивирование растений в последние годы сталкивается с множеством проблем, связанных с экстремальным повышением и понижением температуры воздуха, недостатком почвенной влаги, поиском наиболее устойчивых и неприхотливых видов и сортов, способных произрастать в таких условиях. В связи с этим необходимо ускоренное получение устойчивого посадочного материала, что достигается использованием стимуляторов роста и всхожести семян, в том числе синтезированных химических соединений [13-17]. Например, отмечено повышение урожайности зерна озимой пше-

ницы при опрыскивании посевов в разные фазы роста Эпином-экстра и другими регуляторами роста [16].

Одной из важнейших сельскохозяйственных культур, нуждающихся в ускоренном получении посадочного материала в связи с длительным периодом вегетации в Центрально-Черноземном и других регионах, является томат обыкновенный (*Solanum lycopersicum* L. (*Lycopersicon esculentum* Mill.)).

Цель исследования – разработка методики синтеза 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот, их очистки и эффектов воздействия предпосевной обработки семян томата обыкновенного синтезированными органическими соединениями.

Экспериментальная часть

Исходные этиловые эфиры 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот (1a-c) приобретены в компании Alinda Chemical Ltd (США-Россия).

Общая методика синтеза 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот (2a-c). Смесь 0.02 моль соответствующего этилового эфира 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты (1a-c), 20 см³ 10% водного раствора гидроксида натрия и 2 см³ изопропилового спирта кипятили в течение трех часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 см³ 10% раствора соляной кислоты. Выпавший осадок кислоты (2a-c) фильтровали, промывали водой и сушили. Полученные продукты очищали с помощью препаративной колоночной хроматографии. Для этого вещество растворяли в 10 см³ смеси хлороформ - метанол (20:1) и наносили на фильтр Шотта диаметром 100 мм (Россия), с высотой слоя сорбента 120 мм. В качестве неподвижной фазы (НФ) использовался силикагель фракции 60-200 мкм (Россия), в качестве подвижной фазы (ПФ) сначала применялась смесь хлороформ – метанол (20:1, скорость элюирования 1.6 см³/мин), затем после элюиро-

вания примеси целевое вещество смывалось метанолом (скорость элюирования 1.2 см³/мин). Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая в остатке чистое вещество.

4-Метил-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота (2a): выход 83%, т.пл. 218-220 °С. ¹Н ЯМР спектр, δ, м.д.: 12.46 уш.с (1Н_{Соон}), 8.68 с (1Н, СН_{пиримидин}), 3.81 т (4Н_{пиперидин}), 2.54 с (3Н, СН₃), 1.63 м (2Н_{пиперидин}), 1.51 м (4Н_{пиперидин}). Найдено m/z 222.1236 [M+H]⁺. C₁₁H₁₅N₃O₂. Вычислено m/z 222.1235 [M+H]⁺.

2-Бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота (2b): выход 85%, т.пл. 232-234 °С. ¹Н ЯМР спектр, δ, м.д.: 12.49 уш. с (1Н_{Соон}), 8.65 с (1Н, СН_{пиримидин}), 8.28 (1Н, NH), 7.28 м (4Н_{фенил}), 7.20 кв (1Н_{фенил}), 4.55 д (2Н, СН₂), 2.53 с (3Н, СН₃). Найдено m/z 244.1080 [M+H]⁺. C₁₃H₁₃N₃O₂. Вычислено m/z 244.1080 [M+H]⁺.

4-Метил-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота (2c): выход 82%, т.пл. 227-229 °С. ¹Н ЯМР спектр, δ, м.д.: 12.60 уш. с (1Н_{Соон}), 8.71 с (1Н, СН_{пиримидин}), 3.79 т (4Н_{морфолин}), 3.63 т (4Н_{морфолин}), 2.55 с (3Н, СН₃). Найдено m/z 224.1030 [M+H]⁺. C₁₀H₁₃N₃O₃. Вычислено m/z 224.1030 [M+H]⁺.

Для проведения анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовалась ПФ состава хлороформ – метанол (20:1) или метанол. Компоненты ПФ смешивались непосредственно перед анализом, время насыщения камеры составляло 10 минут. Пробоподготовка заключалась в растворении 400 мкг анализируемого образца в 0.5 см³ смеси хлороформ – метанол (20:1). Хроматографирование проводилось на пластинах для ТСХ TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck, США). Объем пробы – 1.0 мкл. Время анализа 10 минут. Для проявления хроматографических зон пластину помещали в УФ камеру. Все используемые растворители имели степень чистоты «хч» («химически чистые»).



¹H ЯМР спектры были зарегистрированы на спектрометре Agilent MR 400+ (США) (400 МГц) при нормальных условиях в растворах DMSO-D₆. ВЭЖХ МС анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity (США) с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (временнo-пролетный детектор масс высокого разрешения, производства США), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N₂) 20 psig, газ-осушитель (N₂) 6 см³/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6x50 мм; 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил/вода (0.1% муравьиной кислоты); скорость потока 0.4 см³/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30 (Великобритания).

В качестве объекта исследований был выбран томат обыкновенный – *Solanum lycopersicum* L. (*Lycopersicon esculentum* Mill.) сорта «Новичок». Материалом служили приобретенные семена фирмы «Аэлита» (г. Москва) с гарантийным сроком хранения – март 2018 г., качество которых соответствует ГОСТ Р 52171-2003. Семена обрабатывали синтезированными органическими соединениями ряда пиримидинкарбоновых кислот.

Перед проращиванием семена замачивали в водных суспензиях 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновой кислоты (2a), 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты (2b), 4-метил-2-морфолин-4-илпиримидин-5-карбоновой кислоты (2c) в концентрации 0.01 %; 0.05 %; 0.1 % с экспозицией 18 ч. В качестве контроля использовали се-

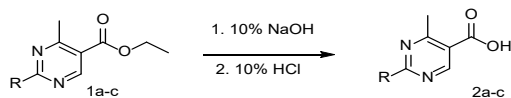
мена томата, замоченные в водопроводной воде и растворе стандартного стимулятора роста эпибрасинолида (коммерческий препарат Эпин-экстра, производства ННПП «НЭСТ М», РФ) в рабочей концентрации согласно инструкции к применению – 0.05%. Для каждой из концентраций исследуемых соединений и контроля эксперимент проводили в трех повторностях по 100 семян.

Семена проращивали в лабораторных условиях при постоянной температуре 22°C. Подсчет проростков для изучения лабораторной всхожести и их посадку в ящики в закрытом грунте (теплице) производили на 14 день после начала проращивания. Всхожесть семян (в %) определяли как количество проросших по отношению к общему количеству семян в повторности. Высоту растений (в см) измеряли на 50 день начала эксперимента при помощи линейки. Перенос растений из теплицы в открытый грунт осуществляли на 50 день начала эксперимента, предварительно закалив сеянцы (с 30 дня). Полевой эксперимент закладывали методом расщепленных делянок в трехкратной повторности. В открытый грунт рассаду томата высаживали из расчета 5 растений на 1 м². Высоту растения подсчитывали на 50 день от начала эксперимента. Урожайность и среднюю массу плода определяли после сбора плодов на 120 день от посадки проростков в ящики. 30 плодов каждого варианта взвешивали на технических весах и рассчитывали среднюю массу 1 плода (в г). Урожайность (в кг/м²) определяли как массу плодов с 1 м². Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Stadia». Процедура группировки данных и их обработка изложены в работе А.П. Кулаичева [18]. Сравнение средних значений осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Всхожесть семян в контрольном и опытных вариантах сравнивали по согласию частот с использованием Z-аппроксима-

ции для критерия равенства частот. Достоверность полученных результатов оценивали на трех уровнях значимости ($P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.001$). Рассчитывали увеличение всхожести, высоты растений, урожайности, средней массы плода томата обыкновенного в опыте относительно контроля в %.

Обсуждение результатов

Целевые 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновые кислоты (2a-c) синтезировали щелочным гидролизом этиловых эфиров 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот (1a-c) и выделяли фильтрованием после подкисления реакционной массы, с почти количественными выходами.



R = piperidin-1-yl (a),
benzylamino (b),
morfolin-4-yl (c)

При анализе ВЭЖХ МС спектров синтезированных веществ установлено, что они, кроме целевых веществ содержат 6-7% примеси не установленной структуры (рис. 1). Примеры масс спектров приведены на рис. 2-4. Попытка очистить пиримидинкарбоновые кислоты (2a-c) перекристаллизацией из изопропилового спирта или диоксана приводила лишь к снижению доли основных веществ и увеличению концентрации примеси.

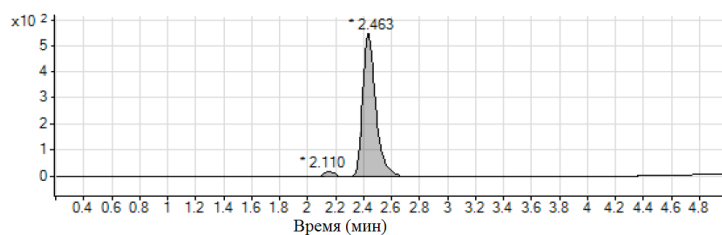
Методом ТСХ установлено, что при применении в качестве ПФ смеси хлороформ – метанол (20:1) хроматографические зоны пиримидинкарбоновых кислот (2a-c) находятся на линии старта, тогда как значения R_f примеси для вещества (2a) составляет 0.96 ± 0.03 , для (2b) 0.77 ± 0.02 , а для (2c) 0.79 ± 0.02 . При элюировании этих соединений метанолом хроматографические зоны примесей размываются по фронтальной линии, а хроматографические зоны пиримидинкарбоновых кислот (2a-c) имеют значение $R_f > 0.8$. Примеры хроматограмм, полученных в ходе ТСХ-анализа приведены на рис. 5.

На основании полученных хроматографических данных можно предположить, что значительная разница R_f пиримидинкарбоновых кислот (1a-c) и содержащихся в них примесей свидетельствует о целесообразности применения колоночной хроматографии для очистки полученных веществ.

Нами найдено, что применение силикагеля в качестве НФ на колонке диаметром 100 мм и высотой слоя сорбента 120 мм позволяет индивидуализировать полученные пиримидинкарбоновые кислоты (1a-c), с выходом 82-85%. Для этого, после нанесения на сорбент раствора очищаемого соединения в смеси хлороформ – метанол (20:1) вымывали примесь элюентом того же состава, до отсутствия ее наличия в пробе (контроль по ТСХ), затем смывали целевой продукт метанолом. При этом установлено, что для очистки соединения (2a) расход смеси хлороформ – метанол (20:1) составил 190 см^3 , для соединений (2b и 2c) 230 см^3 . Расход метанола варьировался в пределах $270-300 \text{ см}^3$. Примеры результатов ВЭЖХ анализа очищенных таким образом веществ приведены на рис. 6.

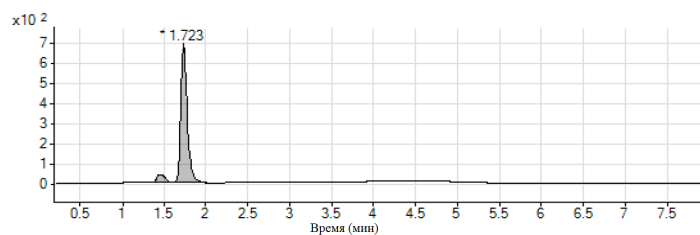
Спектры ЯМР ^1H синтезированных таким образом соединений содержат характерные сигналы протонов карбоксильных групп в области 12.46-12.60 м.д., синглет протонов метильных групп пиримидинового ядра проявляется в диапазоне 2.53-2.55 м.д., а синглет одного протона положения 6 виден при 8.65-8.71 м.д. Набор ароматических протонов соединения (2b) наблюдается в виде двух мультиплетов в районе 7.20-7.28 м.д., а сигналы протонов CH_2 - и NH -групп при 4.55 и 8.28 м.д. в виде дублета и мультиплета соответственно.

Результаты влияния семенной обработки химическими соединениями ряда пиримидинкарбоновых кислот на всхожесть семян, высоту сеянцев, урожайность и среднюю массу плода томата обыкновенного сорта «Новичок» в сравнении с коммерческим препаратом пред-



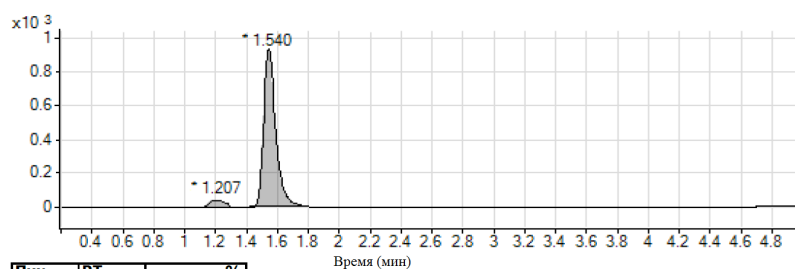
Пик	RT	%
1	2,11	7,08
2	2,463	92,92

а



Пик	RT	%
1	1,447	6,09
2	1,723	93,91

б



Пик	RT	%
1	1,207	6,89
2	1,54	93,11

в)

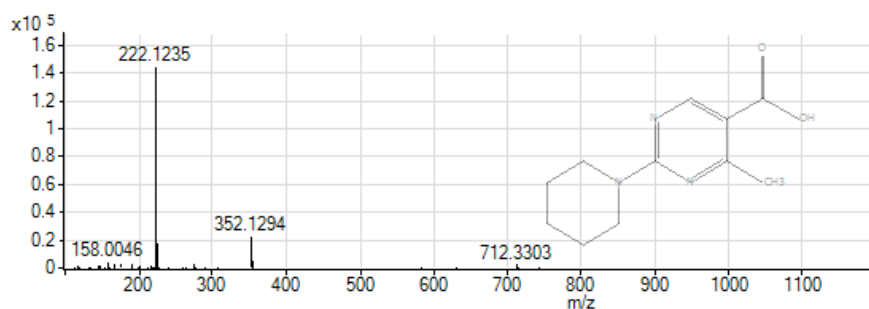
Рис. 1. Интегрированные сканированные хроматограммы 4-метил-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты *2a* (а), 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты *2b* (б), 4-метил-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты *2c* (в)

Fig. 1. Integrated scanned chromatograms of 4-methyl-2-(piperidin-1-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid *2a* (a), 2-benzylamino-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid *2b* (b), 4-methyl-2-(morpholin-4-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid *2s* (c)

ставлены в таблице.

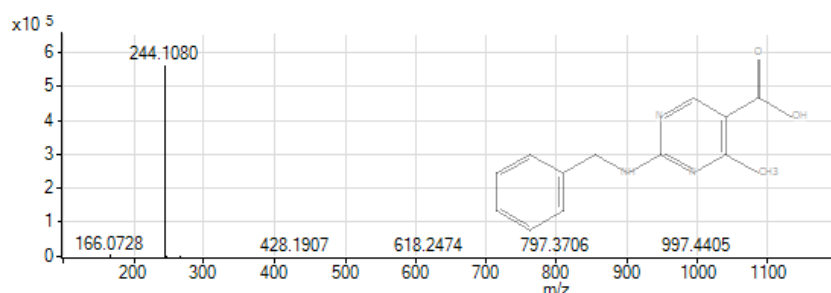
Всхожесть семян томата под воздействием синтезированных органических веществ ряда пиримидин-карбоновых кислот в испытанных концентрациях повышается после обработки семян в среднем от 5.1 до 9.0 % в сравнении с контролем. Однако 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота в большей степени повышала всхожесть семян томата во всех испытанных концентрациях (см. таблицу).

Высота растений томата обыкновенного после обработки семян химическими соединениями ряда пиримидин-карбоновых кислот наиболее повышалась при использовании 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновой кислоты в концентрации 0.1% (см. таблицу). Однако 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота в большей степени увеличивала высоту сеянцев томата во всех испытанных концентрациях. Увеличение высоты растений в опыте относительно контроля составило



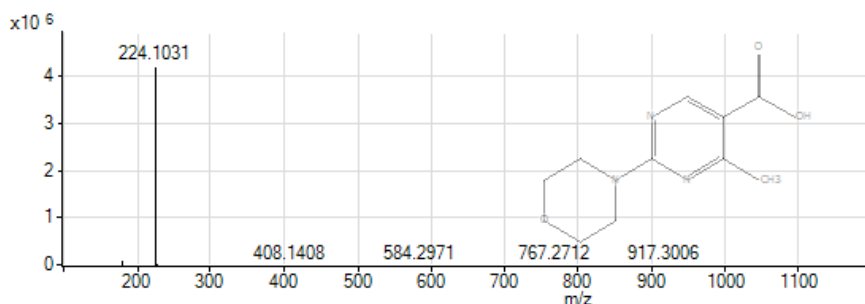
$t_R = 2.110$ мин, молекулярный ион $M+H$ $m/z = 222.1235$

Рис. 2. Масс-спектр 2-(пиперидин-1-ил)-4-метилпириимидин-5-карбоновой кислоты *2a*
 Fig. 2. Mass spectrum of 2-(piperidin-1-yl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid *2a*



$t_R = 1.723$ мин, молекулярный ион $M+H$ $m/z = 244.1080$

Рис. 3. Масс-спектр 2-бензиламино-4-метилпириимидин-5-карбоновой кислоты *2b*
 Fig. 3. Mass spectrum of 2-benzylamino-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid *2b*



$t_R = 1.540$ мин, молекулярный ион $M+H$ $m/z = 224.1031$

Рис. 4. Масс-спектр 4-метил-2-(морфолин-4-ил)пириимидин-5-карбоновой кислоты *2c*
 Fig. 4. Mass spectrum of 4-methyl-2-(morpholin-4-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid *2c*

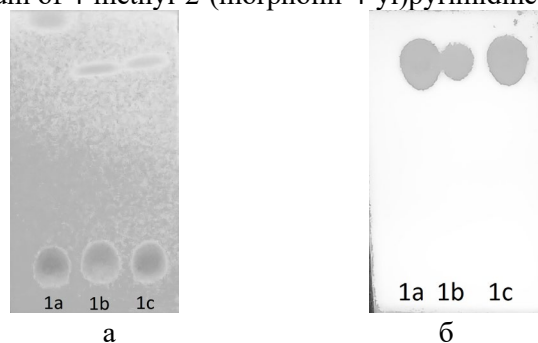


Рис. 5. Хроматографические профили синтезированных 2-R-4-метилпириимидин-5-карбоновых кислот (*1a-c*) элюент хлороформ - метанол (20:1) (а), метанол (б)
 Fig. 5. Chromatographic profiles of synthesized 2-R-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acids (*1a-c*) eluent chloroform - methanol (20:1) (a), methanol (b)

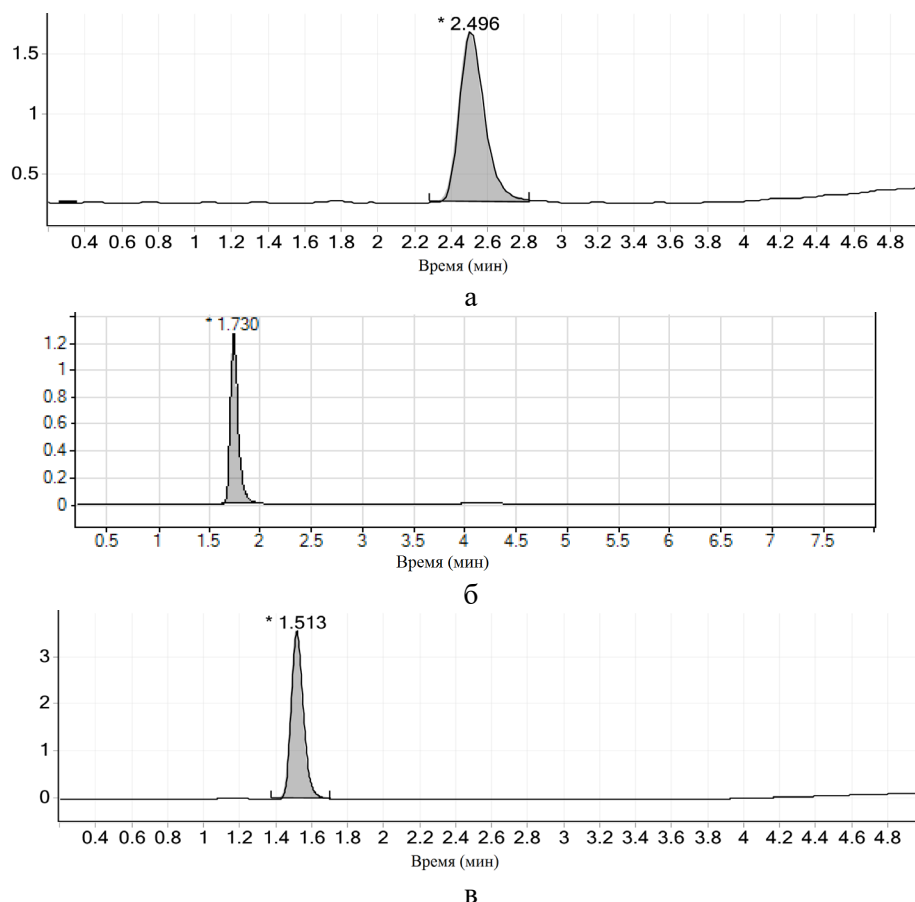


Рис. 6. Интегрированные сканированные хроматограммы 4-метил-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты 2a (а), 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты 2b (б), 4-метил-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты 2c (в) после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Fig. 6. Integrated scanned chromatograms of 4-methyl-2-(piperidin-1-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid 2a (a), 2-benzylamino-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid 2b (b), 4-methyl-2-(morpholin-4-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid 2c (c) after purification by column chromatography on a silica gel.

от 28.7 до 54.0 % (от 14.3 до 36.7 % относительно коммерческого препарата) (см. таблицу).

Урожайность после обработки семян соединениями ряда пиримидин-карбоновых кислот повышалась от 20.5 до 42.0% (от 9.3 до 28.9% в сравнении коммерческим препаратом). Наибольшую эффективность показала обработка 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновой кислотой, которая увеличивала урожайность томата (относительно контроля) во всех испытанных концентрациях. Перспективной была обработка семян томата 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-

карбоновой кислотой в концентрации 0.5-0.1% (см. таблицу).

Средняя масса плода в опыте увеличивается от 3.8 до 16.3% относительно контроля (от 1.6 до 6.0% относительно коммерческого препарата). Наибольшую эффективность показала 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота, которая в большей степени повышала показатель во всех испытанных концентрациях.

Проведенные ранее исследования синтезированных органических соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот на примере бархатцев отклоненных (*Tagetes patula* L.) выявили их

Таблица. Всхожесть семян, высота растений, урожайность и среднюю массу плода томата обыкновенного сорта «Новичок» после обработки семян синтезированными органическими соединениями

Table. Seed germination, plant height, yield and average fruit weight of the tomato variety "Novichok" after seed treatment with synthesized organic compounds

Соединение, концентрация, %	Высота растений, см	Всхожесть семян, %	Урожайность кг/м ²	Средняя масса плода, г
Контроль (вода)	8.7±0.2	48.7	8.8±0.1	82.3±0.1
Эпин 0.05%	9.8±0.2*	52.5	9.7±0.1*	85.7±0.1**
2a 0.01%	11.3±0.2** ¹	53.4	10.6±0.2* ¹	85.4±0.2**
0.05%	12.5±0.1*** ²	54.6*	11.4±0.1** ²	87.6±0.2*** ²
0.1%	13.4±0.2*** ³	56.4*	12.5±0.2*** ³	88.6±0.2*** ²
2b 0.01%	12.3±0.2*** ²	53.8*	11.5±0.2** ²	87.1±0.2** ¹
0.05%	12.7±0.2*** ³	55.8*	11.9±0.2*** ³	89.4±0.2*** ³
0.1%	13.1 ±0.3*** ³	57.7* ¹	12.1 ±0.1*** ³	90.8±0.2*** ³
2c 0.01%	11.2±0.2** ¹	51.8	10.8±0.2** ¹	85.2±0.2**
0.05%	11.6±0.2** ¹	55.6*	11.3±0.2** ¹	87.1±0.2** ¹
0.1%	12.8±0.2*** ²	56.8*	11.8±0.2** ²	90.6±0.2*** ³

Обозначения: 2a – 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота; 2b – 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота; 2c – 4-метил-2-морфолин-4-илпиримидин-5-карбоновая кислота; *различия с контролем достоверны (P<0.05); **различия с контролем достоверны (P<0.01); ***различия с контролем достоверны (P<0.001); ¹ различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0.05); ² различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0.01); ³ различия с результатами варианта «Эпин» достоверны (P<0.001)

ростостимулирующую активность. Увеличение роста сеянцев показали 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота в диапазоне концентраций 0.03-0.05% и 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота в диапазоне 0.01-0.05%. Повышали всхожесть декоративно-травянистого растения 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота в концентрациях 0.01-0.05% и 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота в концентрации 0.05% [9]. Кроме того, 4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-карбоновая кислота повышала всхожесть другого однолетнего декоративно-травянистого растения – сальвии блестящей в концентрациях 0.01 и 0.1% [19].

Наибольшую эффективность показала 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота, которая повышала ростовые показатели и урожайность томата. Относительно высокая биологическая активность соединения, возможно, объясняется наличием бензиламино-группы. Полученные нами результаты

согласуются с более ранними исследованиями Р.Г. Гафурова с сотрудниками об углеродных N- и O-бензилсодержащих соединениях, которые показали яркую ростостимулирующую активность, которая обеспечивалась наличием бензильной группы при атоме азота или кислорода [20-21].

Заключение

Таким образом, разработан препаративный метод синтеза и хроматографической очистки 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот. Установлена высокая ростостимулирующая активность синтезированных органических соединений ряда 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот в сравнении с коммерческим препаратом. Всхожесть семян томата обыкновенного под воздействием синтезированных органических веществ в испытанных концентрациях (0.01-0.1%) повышается от 5.1 до 9.0% относительно контроля. Высота растений увеличивается от 28.7 до 54.0% (от 14.3 до 36.7% относительно коммерческого препарата).



Урожайность повышается от 20.5 до 42.0% (от 9.3 до 28.9% в сравнении коммерческим препаратом). Средняя масса плода увеличивается от 3.8 до 16.3% относительно контроля (от 1.6 до 6.0% относительно коммерческого препарата).

Список литературы

1. Elkholy Y.M., Morsy M.A. Facile Synthesis of 5, 6, 7, 8-Tetrahydropyrimido [4, 5-b]- quinoline Derivatives // *Molecules*. 2006. Vol. 11. P. 890-903.
2. El-Gazzar A.B.A, Hafez H.N., Nawwar G.A.M. New acyclic nucleosides analogues as potential analgesic, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-microbial derived from pyrimido[4,5-b]quinolones // *Eur. J. Medic. Chem.* 2009. Vol. 44, no. 4. P. 1427-1436.
3. Marjani A.P., Khalafy J., Ebrahimlo A.M.R. Facile Synthesis of Some New Pyrimidoquinolines // *Synthetic Commun.* 2011. Vol. 41. No. 16. P. 2475-2482.
4. Azizian J., Delbari A.S., One-Pot K.Y. Three-Component Synthesis of Pyrimido[4,5-b]quinoline-tetraone Derivatives in Water // *Synthetic Commun.* 2014. Vol. 44, no. 22. P. 3277-3286.
5. Ткаченко Е. В., Власов С. В., Журавель И. А., Коваленко С. Н., Черных В. П. Синтез и противомикробная активность 2-алкилтио-3-N замещенных тиено[3,2-D]пиримидин-4(3H)-онов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2013. Т. 24/1. № 25(168). С. 133-139.
6. Ткаченко Е. В., Губарь С. Н., Журавель И. А., Датхаев У. М., Жакипбеков К. С. Синтез и противомикробная активность амидов 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-тиено[3,2-d]пиримидин-3ил)карбоновых кислот // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2018. № 1. С. 347-350.
7. Brown C.W., Liu S., Klucik J., Berlin K.D., Brennan P.J., Kaur D., Benbrook D.M. Novel heteroarotinoids as potential antagonists of Mycobacterium bovis BCG //

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Journal of Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 47, no. 4. P. 1008-1017.

8. Balalaie S., Abdolmohammadi S. Bijanzadeh H. R., Amani A. M. Diammonium hydrogen phosphate as a versatile and efficient catalyst for the one-pot synthesis of pyrano [2,3-d] pyrimidinone derivatives in aqueous media // *Mol. Diversity.* 2008. no. 12. P. 85-91.

9. Вострикова Т.В., Калаев В.Н., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С. Влияние новых синтезированных химических соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот на ростовую активность *Tagetes patula* L. // *Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация.* 2012. № 2. С. 132-135.

10. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Yu., Vandyshv D.I., Shihaliyev H.S. Using synthesised organic compounds as environmentally friendly retardants for ornamental plants // *Southern Brazilian Journal of Chemistry.* 2020. V. 28, no. 28. P. 40-44.

11. Weisfeld L.I. About cytogenetic mechanism of chemical mutagenesis // *Ecological consequences of increasing crop productivity. Plant breeding and biotic diversity.* A.I. Opalko, L.I. Weisfeld, S.A. Bekuzarova, N.A. Bome, G.E. Zaikov (eds.). Toronto-New Jersey: Apple Academic Press, 2015. P. 259-269.

12. Боме Н.А., Вайсфельд Л.И., Бабаев Е.В., Боме А.Я., Колоколова Н.Н. Агробиологические признаки яровой мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) при обработке семян химическим мутагеном фосфемидом // *Сельскохозяйственная биология.* 2017. Т. 52, № 3. С. 570-579.

13. Васин В.Г., Дармин А.В., Васин А.В. Эффективность применения стимулятора роста при выращивании кукурузы



на зерно // *Известия самарской государственной сельскохозяйственной академии*. 2008. № 4. С. 22-24.

14. Васин А.В., Дармин А.В., Брежнев В.В. Применение стимуляторов роста при выращивании кукурузы и ячменя // *Кормопроизводство*. 2009. № 2. С. 17-18.

15. Острошенко В.В., Острошенко Л.Ю. Влияние предпосевной обработки семян стимуляторами роста на их посевные качества // *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2011. № 5. С. 12-15.

16. Смолин Н.В., Савельев А.С., Синьков А.А. Влияние гумми 30 и силиката натрия на урожайность и интенсивность развития септориоза листьев пшеницы // *Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова*. 2010. № 3. С. 24-26.

17. Башмаков Д.И., Пыненкова Н.А., Сазанова К.А., Лукатеин А.С. Влияние синтетического регулятора роста цитодеф и тяжелых металлов на окислительный статус растений огурца // *Физиология растений*. 2012. Т. 59, № 1. С. 67-73.

18. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. М.: ФОРУМ: ИНФА-М. 2006, 512 с.

19. Вострикова Т.В., Девятова Т.А., Калаев В.Н., Воронин А.А., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С. Ростовая активность декоративных растений под действием химических стимуляторов // *Фундаментальные науки и практика. Сборник научных работ с материалами трудов участников 6-ой Международной телеконференции*. 2010. С. 25-26.

20. Гафуров Р.Г., Махмутова А.А. Новая группа синтетических ауксиновых биомиметиков: N- и O-бензилсодержащие соединения // *Доклады РАН*. 2003. Т. 391. С. 562-565.

21. Гафуров Р.Г., Махмутова А.А. Рострегулирующая активность N- и O-бензилсодержащих соединений – новой группы синтетических аналогов природных ауксинов // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2005. Т. 41, № 2. С. 245-249.

References

1. Elkholy Y.M., Morsy M.A. Facile Synthesis of 5,6,7,8-Tetrahydropyrimido [4,5-b]- quinoline Derivatives. *Molecules*. 2006; 11: 890-903.

<https://doi.org/10.3390/111110890>

2. El-Gazzar A.B.A., Hafez H.N., Nawwar G.A.M. New acyclic nucleosides analogues as potential analgesic, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-microbial derived from pyrimido[4,5-b]quinolones. *Eur. J. Medic. Chem.* 2009; 44(4): 1427-1436.

3. Marjani A. P., Khalafy J., Ebrahimlo A. M. R. Facile Synthesis of Some New Pyrimidoquinolines. *Synthetic Commun.* 2011; 41(16): 2475-2482.

<https://doi.org/10.1080/00397911.2010.505701>

4. Azizian J., Delbari A.S., One-Pot K.Y. Three-Component Synthesis of Pyrimido[4,5-b]quinoline-tetraone Derivatives in Water. *Synthetic Commun.* 2014; 44(22): 3277-3286.

<https://doi.org/10.1080/00397911.2011.626139>

5. Tkachenko E.V., Vlasov S.V., Zhuravel' I.A., Kovalenko S.N., Chernykh V.P. Sintez i protivomikrobnaja aktivnost' 2-alkiltio-3-N zameshhennyh tieno[3,2-D]pirimidin-4(3H)-onov. *Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2013; 24/1(25(168)): 133-139 (In Russ.).

6. Tkachenko E.V., Gubar' S.N., Zhuravel' I.A., Dathaev U.M., Zhakipbekov K.S. Sintez i protivomikrobnaja aktivnost' amidov 2,4-diokso-1,4-digidro-2N-tieno[3,2-d]pirimidin-3il)karbonovykh kislot. *Bulletin of Kazakh National Medical University.* 2018; 1: 347-350 (In Russ.).

7. Brown C.W., Liu S., Klucik J., Berlin K.D., Brennan P.J., Kaur D., Benbrook D.M. Novel heteroarotinoids as potential antagonists of Mycobacterium bovis BCG. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2004; 47(4): 1008-1017.

<https://doi.org/10.1021/jm0303453>

8. Balalaie S., Abdolmohammadi S., Bijanzadeh H.R., Amani A.M. Diammonium



hydrogen phosphate as a versatile and efficient catalyst for the one-pot synthesis of pyrano [2,3-d] pyrimidinone derivatives in aqueous media. *Mol. Diversity*. 2008; 12: 85-91. <https://doi.org/10.1007/s11030-008-9079-7>

9. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Ju., Shihaliev H.S. Vlijanie novykh sintezirovannykh himicheskikh soedinenij rjada pirimidin-karbonovykh kislot na rostovuju aktivnost' *Tagetes patula* L. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Himija. Biologija. Farmacija*. 2012; 2: 132-135. (In Russ.).

10. Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Ju., Vandyshev D.I., Shihaliev H.S. Using synthesised organic compounds as environmentally friendly retardants for ornamental plants. *Southern Brazilian Journal of Chemistry*. 2020; 28(28): 40-44.

11. Weisfeld L.I. About cytogenetic mechanism of chemical mutagenesis. *Ecological consequences of increasing crop productivity. Plant breeding and biotic diversity*. A.I. Opalko, L.I. Weisfeld, S.A. Bekuzarova, N.A. Bome, G.E. Zaikov (eds.). Toronto-New Jersey, Apple Academic Press, 2015. P. 259-269.

12. Bome N.A., Vajsfel'd L.I., Babaev E.V., Bome A.Ja., Kolokolova N.N. Agrobiologicheskie priznaki jarovoj m'jagkoj pshenicy (*Triticum aestivum* L.) pri obrabotke semjan himicheskim mutagenom fosfemidom. *Sel'skohoz'jajstvennaja biologija*. 2017; 52(3): 570-579.

13. Vasin V.G., Darmin A.V., Vasin A.V. Jeffektivnost' primenenija stimulyatora rosta pri vyrashhivanii kukuruzy na zerno. *Izvestija samarskoj gosudarstvennoj sel'skohoz'jajstvennoj akademii*. 2008; 4: 22-24 (In Russ.).

14. Vasin A.V., Darmin A.V., Brezhnev V.V. Primenenie stimulyatorov rosta pri vyrashhivanii kukuruzy i jachmenja. *Kor-moproizvodstvo*. 2009; 2: 17-18 (In Russ.).

15. Ostroshenko V.V., Ostroshenko L.Ju. Vlijanie predposevnoj obrabotki semjan stimulyatorami rosta na ih posevnye kachestva. *Vestnik Krasnojarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2011; 5: 12-15 (In Russ.).

16. Smolin N.V., Savel'ev A.S., Sin'kov A.A. Vlijanie gummi 30 i silikata natrija na urozhajnost' i intensivnost' razvitija septorizoza list'ev pshenicy. *Vestnik Saratovskogo gosagrouniversiteta im. N. I. Vavilova*. 2010; 3: 24-26 (In Russ.).

17. Bashmakov D.I., Pynenkova N.A., Sazanova K.A., Lukatkin A.S. Effect of the synthetic growth regulator Cytodef and heavy metals on oxidative status in cucumber plants. *Russian Journal of Plant Physiology*. 2012; 59(1): 59-64 (In Russ.).

18. Kulaichev A.P. *Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannyh*. M. FORUM: INFA-M. 2006. 512 p. (In Russ.).

19. Vostrikova T.V., Devjatova T.A., Kalaev V.N., Voronin A.A., Potapov A.Ju., Shihaliev H.S. Rostovaja aktivnost' dekorativnykh rastenij pod dejstviem himicheskikh stimulyatorov. *Fundamental'nye nauki i praktika*. Proceedings of the 6 International Teleconference. 2010: 25-26 (In Russ.).

20. Gafurov R. G., Mahmutova A. A. Novaja gruppy sinteticheskikh auksinovykh biomimetikov: N- i O-benzilsoderzhashhie soedinenija. *Doklady RAN*. 2003; 391: 562-565 (In Russ.).

21. Gafurov R.G., Mahmutova A.A. Rostregulirujushhaja aktivnost' N- i O-benzilsoderzhashhih soedinenij – novoj gruppy sinteticheskikh analogov prirodnykh auksinov. *Prikladnaja biohimija i mikrobiologija*. 2005; 41(2): 245-249 (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Т.В. Вострикова – к.б.н., научный сотрудник, Всероссийский научно-исследовательский институт сахарной свеклы и сахара им. А.Л. Мазлумова, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

V.V. Vostrikova – Ph.D, Researcher, A.L. Mazlumov All-Russian Research Institute of Sugar Beet and Sugar, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: tanyavostric@rambler.ru



А.Ю. Потапов – д.х.н., доцент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Н.В. Столповская – к.х.н., доцент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Е.А. Кошелева – к.х.н., научный сотрудник, НОЦ «Нанотехнологии и материалы», Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

А.А. Кружилин – к.х.н., научный сотрудник, НОЦ «Нанотехнологии и материалы», Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

А.С. Шестаков – д.х.н., доцент, заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидной химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Х.С. Шихалиев – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

A.Yu. Potapov – grand Ph.D, Associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: pis-tones@mail.ru

N.V. Stolpovskaja – Ph.D, Associate Professor, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: gusnv@yandex.ru

E.A. Kosheleva – Ph.D, Researcher, НОЦ «Нанотехнологии и материалы», Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: evgenia.voznyuk@yandex.ru

A.A. Kruzhilin – Ph.D, Researcher, REC "Nanotechnologies and Materials", Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com

A.S. Shestakov – grand Ph.D, Head of the Department of High Molecular Compounds and Colloidal Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: shestakov@chem.vsu.ru

Kh.S. Shikhaliev – grand Ph.D, Professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: shikh1961@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 05.08.2022; одобрена после рецензирования 09.11.2022; принята к публикации 23.11.2022.

The article was submitted 05.08.2022; approved after reviewing 09.11.2022; accepted for publication 23.11.2022.