



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **52428** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C12N 1/38
C07D 413/00
C07D 417/00
A01N 43/72

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 5-БЕНЗИЛІДЕН-2-МОРФОЛІН-4-ІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-4(5Н)-ОН (МОРФОЛІД), ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ РІСТСТИМУЛЮЮЧУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u201002425

(22) 04.03.2010

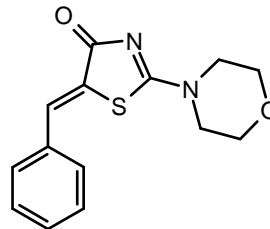
(24) 25.08.2010

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

(72) СКВАРКО КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
КАРП'ЯК ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ,
СКРИПА ІРИНА ДМИТРІВНА

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИ-
ТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

(57) 5-бензиліден-2-морфолін-4-іл-1,3-тіазол-
4(5Н)-он (морфолід), формули



який виявляє рістстимулюючу активність.

Корисна модель стосується органічної хімії, ботаніки та фізіології рослин і може бути використана у сільському та лісовому господарстві для допосівної обробки насіння як стимулятор росту лікарських та квітково-декоративних рослин природної флори на початкових етапах онтогенезу.

Відома сполука 1-метил-3-метиламіномалеїнімід (SU № 1648058, C07 D207/448, A01N37/32), який властива рістстимулююча дія на ранніх стадіях проростання насіння. За активністю цей препарат у концентрації 0,0001 % найкраще впливає на проростання насіння огірків та люцерни.

Проте ця сполука технологічно дорога внаслідок низького виходу препарату.

Відомий стимулятор росту - калієва сіль (z)- α -аміно- β -метоксикарбонілакрилової кислоти (SU № 1644466, C07C229/30, A01N33/08), належить до амінопохідних нижчих ненасичених кислот, виявляє рістстимулюючу активність при пророщуванні насіння пшениці та огірків.

Недоліком його є незначний вплив на ріст кореневої системи.

Відомий регулятор росту і розвитку рослин - β -індоліл-3-оцтова кислота (гетероауксин, ІОК), широко застосовується у практиці сільського господарства. Фізіологічна роль гетероауксину різноманітна. Окрім стимуляції росту шляхом

розтягування, гетероауксин інтенсифікує поділ клітин.

У невеликих концентраціях гетероауксин стимулює ріст рослин, а у високих - пригнічує [A. Herbert, E. Johnson and D. Crosby. Indole-3-acetic Acid // Org. Synth. 1973. Coll. Vol.5. - p. 654].

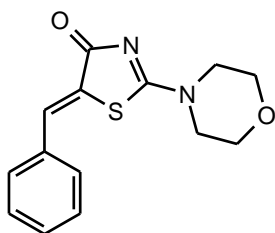
Відомий стимулятор росту емістим С - екстракт ростових речовин у 60% етиловому спирті, біостимулятор росту і розвитку зернових культур і багатьох рослин природної флори, продукт біотехнологічного вирощування грибів-епіфітів на кореневій системі цілющих рослин. Цей екстракт збільшує енергію проростання, схожість, стійкість до хвороб, підвищує врожай та якість продукції [Пономаренко С. П. Регуляторы роста растений. - К.: Институт биологической химии и нефтехимии, 2003. - 319 с].

Проте його активність стосовно рослин природної флори є недостатньою.

В основу корисної моделі поставлено завдання отримати фізіологічно активний препарат шляхом використання певних хімічних сполук, які забезпечать підвищену рістстимулюючу дію при пророщуванні насіння лікарських та квітково-декоративних рослин природної флори.

Поставлене завдання досягається тим, що 5-бензиліден-2-морфолін-4-іл-1,3-тіазол-4(5Н)-он (морфолід) формули

(19) **UA** (11) **52428** (13) **U**



виявляє рiстимулюючу активнiсть.

Активнiсть 5-бензилiден-2-морфолiн-4-iл-1,3-тiазол-4(5H)-он (морфолiду) апробовано на багатьох представниках природної дикорослої флори, у тому числі на *Filipedula vulgaris* Moench., *Datura stramonium* L., *Inula magnifica* Lipsky, *Rheum palmatum* L., *Anthemis monantha* Willd, і інших.

Для дослідження рiстстимулюючої дії морфолiду використано насіння *Datura stramonium* L. (дурман звичайний, родина пасльонових) та *Anthemis monantha* Willd. (роман однокошиковий, родина складноцвітних).

1) *Datura stramonium* - цінна лікарська рослина, має протизапальні, спазмолітичні властивості. Її листя входить до складу протиастматичних засобів, а насіння є сировиною для отримання атропіну. В гомеопатії дурман звичайний використовують для лікування коклюшу, стовбняка, епілепсії, менінгіту та інших хвороб [Є.С. Товстуха. Фітотерапія. - К.: Здоров'я, 1993. – С. 233-234].

2) Роман однокошиковий - *Anthemis monantha* Willd. - використовується як декоративна, фарбувальна, інсектицидна рослина.

Вирощування цих рослин пов'язане з їх подальшим використанням у фармакології та квітково-декоративному будівництві. Тому для порівняння ефективності стимулюючої дії на проростання насіння були апробовані різні стимулятори росту.

Запропоновану хімічну сполуку - 5-бензилiден-2-морфолiн-4-ил-1,3-тiазол-4(5H)-он (морфолiд) отримують за прикладом 1.

Приклад 1. Синтез 5-бензилiден-2-морфолiн-4-ил-1,3-тiазол-4(5H)-ону.

До 20мл крижаної оцтової кислоти додають 3,18 г (0,03 моля) бензальдегіду, 4,0 г (0,03 моля) роданіну і 3 г безводного натрій ацетату. Реакційну

суміш кип'ятять протягом 45хв. і охолоджують. Утворений осад 5-бензилiденроданіну відфільтровують, промивають теплою крижаною оцтовою кислотою, водою і висушують за 70 °С. Готують суміш 1,11 г (0,005) моля 5-бензилiденроданіну і 0,52 г (0,006) моля морфоліну у 10 мл етанолу та кип'ятять протягом 1,5-2 годин до практично повного видалення сірководню. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують в етанолі. Вихід 93 %. Т_{пл.} 200-201°С.

Рiстстимулюючу дію морфолiду можна проiлюструвати прикладами 2-5.

Дослiди ставились у чашках Петрі, на дно яких на фільтрувальному папері розміщали по 30-50 сухих насінин і вносили по 5 мл розчину досліджуваної сполуки певної концентрації. Чашки витримували до 30 днів у вегетативній кімнаті за температури 21-23°С за природного освітлення або у термостаті для пророщування насіння *Datura stramonium* відповідно при 30,7°С. Протягом перших 14 днів біометрію рослин проводили щоденно.

Приклад 2. Дослідження впливу морфолiду на схожість насіння дурману звичайного.

Морфолiд розчиняли у 60 % етиловому спирті. Дослідне насіння переносили у чашки Петрі на фільтрувальний папір, зволожений 5 мл розчину морфолiду, який розводили дистильованою водою у різних концентраціях (5 мг/мл - 5:10⁶ мг/мл) та витримували протягом 24 год за температури 30,7°С. Відтак у чашки Петрі вносили по 5 мл дистильованої води і залишали у термостаті цієї ж температури до кінця дослiду. Контрольне насіння зволожували дистильованою водою. Як еталон використовували препарат емiстим С (1:10 - 1:10⁶ мл/мл). Лабораторну схожість та швидкість проростання насіння визначали у 4-х кратній повторності (по 50 шт.) [Лобанов В. Я. Определение посевных качеств семян. - М: Колос. 1964. - 112с]. Статистичне опрацювання експериментальних даних (не менше 25 вимірів) проводили з використанням критерію Стьюдента на 95 % рівні значущості [Лакін Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 325 с].

Таблиця 1

Вплив морфолiду та емiстиму С на схожість насіння *Datura stramonium*

Препарат і його концентрація			Насіння зійшло (%) через (дні)			
			3	6	9	12
			M±m	M±m	M±m	M±m
Контроль			10,0 1,2	35,0 1,6	43,0 1,4	47,0 1,4
Морфолід	5:10 ³ мг/мл		10,0 1,1	30,0 3,6	35,0 1,3	38,0 1,3
	5:10 ⁴ мг/мл		11,0 2,5	38,6 5,2	58,6 2,3*	62,6 2,3*
	5:10 ⁵ мг/мл		9,8 1,2	40,2 1,0*	59,6 2,2*	60,6 1,2*
	5:10 ⁶ мг/мл		8,0 0,3	42,0 0,8*	55,2 1,0*	58,2 1,0*
Емістим С	Об'ємне розведення	1:10 ³ мг/мл	0	0	8,3 1,5	20,7 2,4
		1:10 ⁴ мг/мл	0	0	15,0 3,0	25,0 3,0
		1:10 ⁵ мг/мл	0	15,0 1,5	35,0 2,1	38,0 2,1
		1:10 ⁶ мг/мл	0	15,0 0,5	48,0 1,2	50,0 3,0

*Різниця стосовно контролю вірогідна, $p < 0,05$

Встановлено (табл. 1), що після семимісячного зберігання дурману звичайного у лабораторних умовах сумарна схожість насіння залишалась у межах 50 %, а за дії невисоких концентрацій морфоліду ($5 \cdot 10^4$ - $5 \cdot 10^6$ мг/мл) зростає на 24-33 % порівняно з контрольною групою рослин. Під впливом емістиму С цього ефекту не було: препарат у концентрації $1:10$ - $5 \cdot 10^3$ мл/мл гальмував проростання насіння, і тільки після зменшення його вмісту до $1:10^6$ мл/мл і нижче схожість насіння дурману

звичайного піднялась до рівня контрольної групи рослин.

У той же час одержані результати дослідження свідчать про те, що морфолід у концентраціях $5:10$ - $5 \cdot 10^3$ мг/мл та емістим С - відповідно ($1:10$ - $1:10^4$ мл/мл) виявляють інгібуючу дію на схожість насіння і у таких концентраціях їх не слід застосовувати для прискорення проростання насіння дурману звичайного.

Приклад 3. Впливу морфоліду на схожість насіння *Anthemis monantha*

Таблиця 2

Вплив морфоліду, індолілоцтової кислоти (ІОК) та емістиму С на схожість насіння *Anthemis monantha*

Препарат та його концентрація		Насіння зійшло (%) через (дні)				
		3	6	9	12	15
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Контроль		2,0 0,5	38,0 1,3	46,7 3,5	47,3 1,7	47,3 1,7
Морфолід	5 мг/мл	0	12,7 1,8	24,0 3,5	29,3 2,7	30,7 2,4
	$5:10$ мг/мл	0	26,7 0,7	44,7 2,9	46,7 4,1	47,3 4,1
	$5:10^2$ мг/мл	1,3 0,7	44,7 0,7*	57,3 0,7*	60,0 1,2*	61,3 1,3*
	$5:10^3$ мг/мл	3,8 0,7*	52,7 3,3*	74,0 1,2*	76,0 1,2*	76,7 1,8*
	$5:10^4$ мг/мл	0	41,3 2,4	55,3 0,7*	60,7 0,7*	60,7 0,7*
ІОК	5 мг/мл	0	3,3 0,7	22,7 1,3	54,7 2,4	55,6 1,2*
	$5:10$ мг/мл	0	10,7 0,7	40,0 1,2	59,3 2,4*	60,4 2,2*
	$5:10^2$ мг/мл	1,7 0,7	29,3 0,7	62,0 1,2*	68,3 2,8*	70,2 1,4*
	$5:10^3$ мг/мл	0	12,0 4,2	39,3 3,3	57,3 3,4	58,2 2,1*
	$5:10^4$ мг/мл	0	12,0 1,2	40,0 3,1	53,3 1,3	54,5 1,8*
Емістим С	5 мл/мл	0	2,7 0,8	38,7 2,9	56,0 3,5	58,4 2,2*
	$1:10$ мл/мл	0	1,3 0,7	35,3 2,4	51,3 0,7	52,4 1,1
	$1:10^2$ мл/мл	0	16,0 1,2	54,7 2,2*	68,0 1,2*	69,7 0,6*
	$1:10^3$ мл/мл	0	15,3 1,3	50,7 2,4	62,7 2,1*	64,4 0,8*
	$1:10^4$ мл/мл	0	24,7 2,9	44,0 4,2	61,3 3,5*	62,5 1,0*
	$1:10^5$ мл/мл	0	18,0 1,2	53,3 2,4*	66,0 1,7*	67,8 0,8*

*Різниця стосовно контролю вірогідна, $p < 0,05$

У цій серії дослідів як еталон застосовано емістим С та β -індоліл-3-оцтову кислоту (ІОК) у вигляді водного розчину концентрації 5 - $5:10^4$ мг/мл. Використано відбірне насіння роману однокошикового, вирощеного на експериментальній ділянці ботанічного саду. Досліди проводили за прикладом 2. Результати дослідження наведені у табл. 2.

Виявилося, що ефективність препарату також суттєво залежить від його концентрації. Оптимальну сумарну схожість роману однокошикового виявлено після обробки насіння розчином морфоліду концентрації $5:10^3$ - $5:10^4$ мг/мл. Запропонована сполука за досягнутим результатом перевершує контрольну групу рослин майже на 30 %, а порівняно з відомими стимуляторами росту рослин - на 7 %.

а порівняно з відомими стимуляторами росту рослин - на 7 %.

Приклад 4. Ріст і розвиток дурману звичайного за дії морфоліду.

Щоб оцінити характер регуляції ростових процесів у рослин після передпосівної обробки насіння показаними вище препаратами, проростки, у яких довжина коріння становила 1,5-2 см, переносили на середовище Гельрігеля і протягом одного місяця вирощували у вегетативній кімнаті за температури 22-24 °С у водних культурах за природного освітлення. Морфометричним показником росту рослин була довжина коріння та стебел проростків в одні й ті ж моменти часу.

Таблиця 3

Динаміка росту стебел дурману звичайного на середовищі Гельрігеля за дії морфоліду та емістиму С

Дні		Довжина стебла (мм; $M \pm m$) через (дні)			
Препарат, концентрація		7	18	25	в % до Кн
Контроль (Кн)		3,2±0,54	55,0±3,8	78,0±6,3	100
Морфолід	(5:10 ⁵ мг/мл)	24,4±6,3	66,6±7,4	114,4±9,6	146
	(5:10 ⁶ мг/мл)	23,7±41,9	69,5±6,2	110,2±7,2	141
Емістим С	(1:10 ⁵ мл/мл)	9,3±4,8	76,3±8,8	104,5±4,5	133
	(1:10 ⁶ мл/мл)	15,7±3,1	56,6±1,4	103,6±8,2	132
	(1:10 ⁷ мл/мл)	26,3±7,4	53,5±2,1	77,5,0±2,7	96

Результати аналізу свідчать про те, що оптимальні концентрації морфоліду у достатній мірі стимулюють ріст надземної частини (табл. 3) та кореневої системи (табл. 4) дурману звичайного на початкових етапах онтогенезу. За рівнем дії

морфолід переважає контроль для стебел на 46 %, а для кореневої системи на 39 % і відповідно на 13 % та 9 % у порівнянні з еталоном - емістимом С.

Таблиця 4

Динаміка росту коренів дурману звичайного на середовищі Гельрігеля за дії морфоліду та емістиму С

Дні		Довжина кореня (мм; $M \pm m$) через (дні)			
Препарат, концентрація		7	18	25	в % до Кн
Контроль (Кн)		92,4±1,3	112,5±8,3	117,3±5,8	100
Морфолід	5:10 ⁴ мг/мл	69,0±1,6	89,6±4,6	108,6±6,1	92
	5:10 ⁵ мг/мл	78,0±2,8	140,0±7,8	163,0±8,3	139
	5:10 ⁶ мг/мл	74,2±3,4	138,0±6,7	138,1±4,1	118
Емістим С	1:10 ⁴ мл/мл	50,0±2,0	139,0±9,1	152,5±7,2	130
	1:10 ⁵ мл/мл	112,0±9,5	125,3±8,2	135,3±5,2	115
	1:10 ⁶ мл/мл	77,2±2,1	112,6±6,7	113,8±4,3	96

Приклад 5. Ріст коренів романа однокошикового за дії морфоліду. Досліди проводили за при-

кладом 4. Результати дослідження зведено у табл. 5.

Таблиця 5

Динаміка росту коренів романа однокошикового на середовищі Гельрігеля

Препарат, його концентрація		Довжина кореня (мм, $M \pm m$) через (дні)					
		7		18		25	
Контроль (Кн)		9,89	0,97	20,92	1,81	28,03	1,86
Морфолід	5:10 ⁴ мг/мл	7,00	1,84	21,70	38,3	29,80	2,14
	5:10 ⁵ мг/мл	8,10	1,11	21,11	1,04	34,81	2,37
	5:10 ⁶ мг/мл	6,50	0,82	17,97	2,83	28,11	1,99
ЮК	5:10 ⁴ мг/мл	9,90	0,34	17,0	2,21	26,56	1,71
	5:10 ⁵ мг/мл	13,50	25,1	17,91	2,13	27,40	2,22
	5:10 ⁶ мг/мл	7,00	1,03	22,60	1,47	31,50	3,15
Емістим С	1:10 ⁴ мл/мл	7,П	1,92	18,50	0,8	26,59	2,64
	1:10 ⁵ мл/мл	7,50	1,44	18,68	2,23	29,25	2,60
	1:10 ⁶ мл/мл	8,00	2,01	19,98	2,37	25,88	2,44

Морфометричний аналіз проростків роману однокошикового показав, що після 25-денного вирощування рослин у водних культурах морфолід (концентрація 5:10⁵ мг/мл) збільшив довжину

кореневої системи порівняно з ЮК на 12 %, з емістимом С - на 19 % і, відповідно, з контролем - на 24 %.

За результатами досліджень встановлено, що 5-бензиліден-2-морфолін-4-іл-1,3-тіазол-4(5H)-он (морфолід) виявляє високу рістстимулюючу активність на ранніх стадіях проростання

насіння дурмана звичайного та романа однокошикового, що доводить забезпечення передбачуваного технічного завдання.