

Pakeistų 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ono darinių poveikis siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) vystymuisi *in vitro*

R. Asakavičiūtė, Z. Maknickienė

Lietuvos agrarinių ir miškų mokslų centro Vokės filialas
Žalioji a. 2, LT-02232 Vilnius, Lietuva
El. paštas rita.asakaviciute@voke.lzi.lt

L. Kosychova, V. Ragalevičienė

Vilniaus universitetas, Biochemijos institutas
Mokslininkų g. 12, LT-08662 Vilnius, Lietuva

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.65.1.6274>

Gauta 2014 m. sausio 22 d.; priimta spaudai 2014 m. kovo 4 d.

Ištirtas 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ono darinių poveikis siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) vystymuisi. Tirta laboratorinėmis sąlygomis, daiginant siauralapių lubinų VB *Derliai* ir VB *Vilniai* sėklas Petri lėkštelėse. Nustatyta, kad didžiausią poveikį lubinų VB *Derliai* šaknelės augimui ($3,11 \pm 0,48$ cm) turėjo 4-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas (**1c**), ilgiausias stiebelis ($1,58 \pm 0,39$ cm) gautas ir lubino biomasė daugiausiai svėrė ($0,473 \pm 0,058$ g) panaudojus 5-acetil-3-metil-1-(2-okso-2-fenil-etil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną (**4 b**). Lubinų VB *Vilniai* sėkloms junginys 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas (**1 a**) labiausiai skatino lubinų šaknelės augimą ($1,88 \pm 0,54$ cm), ilgiausias stiebelis ($1,07 \pm 0,09$ cm) gautas panaudojus 5-acetil-3-metil-1-(2-okso-2-fenil-etil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną (**4 b**), o lubino biomasė daugiausia svėrė ($0,526 \pm 0,031$ g) panaudojus 4-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną (**1 c**).

Įvadas

Polcikliniai, azotą turintys heterociklai: indolai, benzoimidazolai, chinolinai, plačiai naudojami kaip aktyvūs pesticidai. Dėl tokių savybių daugelis jų yra gerai žinomi žemės ūkio preparatai [1, 2]. 1,4- ir 1,5-benzodiazepinai plačiai pritaikyti medicinoje. Tokios struktūros junginiai pasižymi stipriu poveikiu centrinei nervų sistemai ir turi priešvėžinių, priešuždegiminių ir prieškonvulsinių savybių [3, 4]. Jų struktūrinis modifikavimas yra viena iš sparčiai besivystančių mokslinių tyrimų kryptių. Nesenai nustatyta, kad nauji struktūriniai benzodiazepinų analogai yra ŽIV-1 viruso proteazės ir atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai [5, 6]. Reikia pažymėti, kad darbų, skirtų tyrimams, susijusiems su benzodiazepinų poveikiu augalams, yra nedaug. JAV 1995 m. patente aprašomas 1,4-benzodiazepinų darinių herbicidinis poveikis [7], 2009 m. pasirodė Japonijos patentas, kuris 2011 m. patentuotas ES, o 2012 – JAV. Skirtas sodininkystei ir žemės ūkiui, kur pateikta informacija apie panašios struktūros heterociklų, turinčių vieną azoto atomą septynnariame cikle, 2-benzodiazepinų fungicidinį aktyvumą [8]. Literatūroje dažnai pabrėžiama, kad heterociklų N-aciliniai dariniai pasižymi didesniu biologiniu augimą skatinančiu aktyvumu [9–11].

Šiems tyrimams buvo pasirinkti lubinai. Kadangi šiuo metu baltymingų augalų auginimas ES smarkiai smuko, būtina ieškoti priemonių, galinčių padidinti ankštinių augalų derlingumą ir atsparumą plintančioms

grybinėms ligoms. Auginant baltymingus augalus būtų galima įveikti baltymų deficitą ES. Lietuvoje paplitusios 3 lubinų rūšys: geltonžiedžiai lubinai (*Lupinus luteus* L.), siauralapiai lubinai (*Lupinus angustifolius* L.) ir daugiamečiai lubinai (*Lupinus polyphylus* L.). Lubinai – universalūs ankštiniai augalai. Jų grūdai pasižymi aukšta maistine ir pašarine verte, žaliaji masė gali būti šeriama gyvuliams arba naudojama dirvožemio derlingumui didinti.

Ankštinių augalų sėklose randama 2–3 kartus daugiau baltymų nei varpinių javų grūduose. Ankštinių augalų baltymų biologinė vertė yra labai aukšta, nes į jų sudėtį įeina visos 8 nepakeičiamos aminorūgštys: treoninas, valinas, metioninas, izoleucinas, leucinas, fenilalaninas, lizinas ir triptofanas. Pagal lizino kiekį (6–8%) ankštinių augalų baltymai prilygsta gyvulinės kilmės baltymams. Pašariniuose lubinuose randamas toks aminorūgščių kiekis, (g/kg sėklų): lizino – 26, metionino – 5, cistino – 8, triptofano – 2; bendras nepakeičiamų aminorūgščių kiekis – 186 [12]. Pagal aminorūgščių kiekį ir kokybę lubinuose esantys baltymai prilygsta sojos baltymams. Skirtumas tas, kad visų lubinų rūšių baltymuose randamas palyginti labai žemas baltymų – fermentų inhibitorių kiekis. Fermentų inhibitoriai yra baltyminės medžiagos, turinčios aktyvius centrus, prie kurių prijungiami fermentai. Su šiais baltymais sujungti fermentai tampa neaktyvūs, neatlieka savo funkcijų. Sojų sėklose randama vidutiniškai 29–32 g/kg aktyvuoto tripsino, o lubinų sėklose tripsino kiekis neviršija 2–

3 g/kg [12]. Prie pagrindinių lubinų sėklų komponentų priskiriami ir lipidai, kurių randama nuo 7 iki 14 % [13]. Didžiąją dalį riebalų sudaro polinesočiosios rūgštys. Pagal oleino, linolo ir linoleno rūgščių kiekį lubinų riebalai pranašesni už kitų ankštinių augalų riebalus, o geltonžiedžių lubinų riebalų cheminė sudėtis prilygsta sojos riebalams. Lubinų sėklose randama riebaluose tirpių vitaminų ir provitaminų: tokoferolių, sterolių ir karotinoidų, ir vandenyje tirpių vitaminų: tiamino, riboflavino, piridoksino, biotino, folio rūgšties, askorbo rūgšties. Pagal B grupės vitaminų kiekį lubinai prilygsta sojai ir gerokai pranašesni už rugius ir kitas grūdines kultūras. β -karotino lubinų sėklose randama 0,30–0,49 mg (javuose – 0,014–0,018 mg), tokoferolio 3,9–16,2 mg (javuose 1,1–5,5 mg).

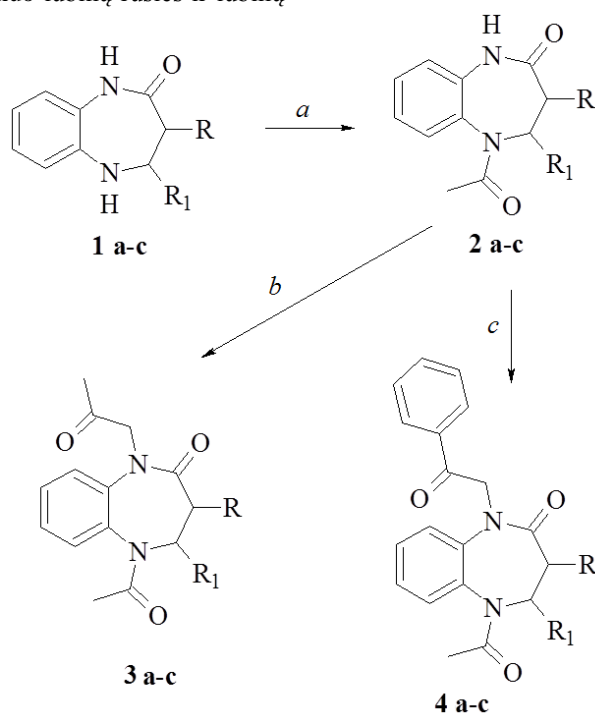
Lubinų maistinė ir pašarinė vertė priklauso nuo alkaloidų kiekio sėklose. Alkaloidų kiekis sėklose priklauso nuo daugelio veiksnių: klimatinų, agrotechninių sąlygų, taip pat nuo lubinų rūšies ir lubinų

veislės. Maistui tinka lubinai, kurių alkaloidingumas mažesnis nei 0,025 %. Jie priskiriami prie bealkaloidžių lubinų ir jų pritaikymas žmogaus mityboje yra neribotas.

Šio darbo tikslas – ištirti 1,5-benzodiazepinų darinius, galinčius pagerinti lubinų sėklų cheminę sudėtį, padidinti sėklų derlių ir atsparumą ligoms. Tirtas poveikis 1,5-benzodiazepino darinių, susintetintų Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioorganinių junginių chemijos skyriuje, lubinų daigų kokybei taikant laboratorinius tyrimų metodus.

Tyrimo metodai ir medžiagų gavimo būdai

Biologiniams tyrimams naudoti tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onai **1 a–c** ir jų acilinti dariniai **2 a–c**, **3 a–c** ir **4 a–c** buvo susintetinti pagal schemą (1 pav.). Junginių sintezė aprašyta literatūroje [14, 15, 16].



Junginys	R, R ₁	Junginio pavadinimas	Literatūra
1 a	R=H, R ₁ =H	1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[14]
1 b	R=CH ₃ , R ₁ =H	3-Metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[15]
1 c	R=H, R ₁ =CH ₃	4-Metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[14]
2 a	R=H, R ₁ =H	5-Acetil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas.	[15]
2 b	R=CH ₃ , R ₁ =H	5-Acetil-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[15]
2 c	R=H, R ₁ =CH ₃	5-Acetil-4-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[15]
3 a	R=H, R ₁ =H	5-Acetil-1-(2-oksopropil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]
3 b	R=CH ₃ , R ₁ =H	5-Acetil-3-metil-1-(2-oksopropil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]
3 c	R=H, R ₁ =CH ₃	5-Acetyl-4-metil-1-(2-oksopropil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]
4 a	R=H, R ₁ =H	5-Acetil-1-(2-okso-2-feniletil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]
4 b	R=CH ₃ , R ₁ =H	5-Acetil-3-metil-1-(2-okso-2-feniletil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]
4 c	R=H, R ₁ =CH ₃	5-Acetil-4-metil-1-(2-okso-2-feniletil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onas	[16]

1 pav. Junginių sintezės schema. Reagentai ir sąlygos: *a* – (CH₃CO)₂O, CH₃Cl, Δ iki 5 h; *b* – ClCH₂COCH₃, C₆H₅CH₂N⁺(CH₂CH₃)₃Cl⁻, CH₃CN, K₂CO₃, Δ iki 7 h; *c* – BrCH₂COC₆H₅, C₆H₅CH₂N⁺(CH₂CH₃)₃Cl⁻, CH₃CN, K₂CO₃, Δ iki 7 h

SLAURALAPIŲ LUBINŲ DAIGINIMAS
LABORATORINĖMIS SALYGOMIS. 1,5-benzodiazepinų

darinių biologinio aktyvumo tyrimai atlikti Lietuvos agrarinių ir miškų mokslų centro Vokės filialo

biotechnologijos laboratorijoje daiginant siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) *VB Derliai* ir *VB Vilniai* sėklas. Lubinų *VB Derliai* ir *VB Vilniai* sėklos dezinfekuotos mirkant: 3 min – 70 % etanolyje, 5 min – 5 % natrio hipochlorito tirpale; paskui tris kartus perplautos steriliu distiliuotu vandeniu. Siekiant įvertinti 1,5-benzodiazepinų darinių poveikį lubinų organogenezei, buvo taikyti biotechnologijos metodai [12].

Siauralapių lubinų sėklos, sudrėkintos 5 ml 3 mg/l koncentracijos junginių **1 a–c**, **2 a–c**, **3 a–c** ir **4 a–c** tirpalais dimetilformamide (DMF), daigtos steriliu filtravimo popieriumi išklotose *Petri* lėkštelėse. *Petri* lėkštelės su sėklomis 7 paras laikytos termostate 24–26 °C temperatūroje. Bandymas kartotas tris kartus. Pasibaigus ekspozicijos trukmei, įvertinti šie sudygusių lubinų biometriniai rodikliai: šaknelės ilgis (cm), stiebelio aukštis (cm) ir augalo biomasė (g).

Bandymų rezultatai statistiškai įvertinti dispersinės analizės metodu, naudojant kompiuterinę programą ANOVA [17]. Skirtumo tarp atskirų vidurkių patikimumui įvertinti naudotas Welcho *t* testas.

Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Ištirta 1,5-benzodiazepinų ir jų acilintų darinių poveikis siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) vystymuisi *in vitro*. Žinant, kad acilinti heterocikliniai junginiai pasižymi ryškesniu biologiniu poveikiu, tirta 1,5-benzodiazepin-2-onų **1 a**, **1 b**, **1 c** ir jų 5-acil darinių

2 a–c, **3 a–c**, **4 a–c** įtaka siauralapių lubinų *VB Derliai* ir *VB Vilniai* vystymuisi *in vitro*.

Tyrimais nustatyta, kad iš 12 benzodiazepinų darinių **1 b**, **1 c**, **2 c** ir **4 c** dariniai pagal šaknelės ilgį, stiebelio aukštį ir augalo biomasę siauralapių sideracinių lubinų veislei *VB Derliai* turėjo teigiamą poveikį (1 lentelė): šaknelės ilgį padidino 6–28 %, stiebelio aukštį – 6–33 % ir augalo biomasę – iki 12 %, palyginti su kontroliniu variantu. Junginiai **2 a** ir **2 c** turėjo teigiamą poveikį stiebo aukščiui ir augalo biomasei. Junginys **2 a** padidino stiebo aukštį 27 %, augalo biomasę – 7 %. Junginys **2 c** padidino stiebo aukštį 6 %, augalo biomasę – 6 %. Benzodiazepinas **1 a**, **2 b** ir **3 a** nedarė poveikio siauralapių sideracinių lubinų *VB Derliai* daigumui, todėl tolesnis šių junginių tyrimas sideraciniams lubinams būtų netikslingas.

Junginiai **3 a–c** ir **4 a–c** turėjo mažesnę poveikį siauralapių lubinų *VB Derliai* daigumui. Visi 12 junginių padidino stiebelio aukštį 2–58 %. Šioje junginių grupėje galime išskirti kaip aktyviausią junginį **4 c**, kuris šaknelės ilgį padidino 6 %, stiebelio aukštį – 33 % o augalo biomasę – 8 %, nors **4 b** junginys stiebelio aukštį padidino 58 %, palyginti su kontroliniu variantu. Junginiai, kuriuose diazepino žiede metilo grupė yra prie trečio atomo ($R=CH_3$, $R_1=H$), turėjo mažesnę poveikį siauralapių lubinų *VB Derliai* daiginimui nei junginiai su metilo grupe prie ketvirto diazepino žiedo atomo ($R=H$, $R_1=CH_3$). Junginiai, kuriuose nėra metilo grupės ($R=R_1=H$) **1 a**, **3 a** ir **4 a**, nedarė poveikio lubinų *VB Derliai* daigumui, todėl toliau šių junginių tirti netikslinga.

1 lentelė. Tiriamų 1,5-benzodiazepinų darinių **1 a–c**, **2 a–c**, **3 a–c** ir **4 a–c** 3,0 mg/l koncentracijų tirpalų poveikis siauralapių lubinų *VB Derliai* daiginimui *Petri* lėkštelėse

Junginys	Šaknelės ilgis		Stiebelio aukštis		Augalo biomasė	
	Vidurkis, cm	% (kontrolės atžvilgiu)	Vidurkis, cm	% (kontrolės atžvilgiu)	Vidurkis, g	% (kontrolės atžvilgiu)
Kontrolė	2,43 ± 0,63	100,0	1,00 ± 0,24	100,0	0,436 ± 0,037	100,0
1 a	1,95 ± 0,68	80,2	1,11 ± 0,31	111,0	0,432 ± 0,057	99,1
1 b	3,07 ± 0,23	126,3	1,27 ± 0,21	127,0	0,490 ± 0,053	112,4
1 c	3,11 ± 0,48	128,0	1,28 ± 0,07	128,0	0,438 ± 0,039	100,4
2 a	2,37 ± 0,94	97,5	1,27 ± 0,35	127,0	0,465 ± 0,067	106,7
2 b	2,13 ± 0,64	87,6	1,03 ± 0,09	103,0	0,443 ± 0,031	101,6
2 c	2,63 ± 0,98	108,2	1,06 ± 0,09	106,0	0,462 ± 0,037	106,0
3 a	2,19 ± 0,97	90,1	1,10 ± 0,30	110,0	0,434 ± 0,063	99,5
3 b	2,78 ± 0,67	114,4	1,02 ± 0,25	102,0	0,393 ± 0,071	90,1
3 c	1,86 ± 0,92	76,5	1,23 ± 0,24	123,0	0,469 ± 0,070	107,6
4 a	2,34 ± 0,94	96,3	1,00 ± 0,27	100,0	0,458 ± 0,074	105,0
4 b	2,02 ± 0,89	83,1	1,58 ± 0,39	158,0	0,473 ± 0,058	108,5
4 c	2,58 ± 0,95	106,2	1,33 ± 0,64	133,0	0,472 ± 0,075	108,2

Benzodiazepino darinių poveikis daigumo rodikliams buvo nustatytas ir siauralapiams pašariniams lubinams *VB Vilniai* (2 lentelė). Tyrimais nustatyta, kad junginiai **1 a** ir **1 c** turėjo teigiamą poveikį šaknelės ilgiui (1–

11 %), stiebelio aukščiui (15–29 %) ir augalo biomasei (7–10 %). Benzodiazepinų junginiai **2 a** ir **2 c** turėjo teigiamą poveikį dviem daiginimo rodikliams. Junginys **2 a** šiek tiek padidino šaknelės ilgį ir 5 % augalo

biomasę, o junginys **2 c** stiebelio aukštį padidino 4 % ir augalo biomasę 10 %. Junginiai **1 b** ir **2 b** nedarė teigiamo poveikio siauralapių lubinų *VB Vilniai* sėkloms, todėl toliau šių junginių tirti netikslinga.

Junginiai **3 a–c** ir **4 a–c** turėjo mažesnį poveikį siauralapių lubinų *VB Vilniai* daigumui. Gana dideliu aktyvumu išsiskyrė junginys **4 b**: šaknelės ilgį padidino 2 %, stiebelio aukštį – 43 % ir augalo biomasę – 4 %,

palyginti su kontroliniu variantu. Junginys **4 c** stiebelio aukštį padidino 43 % ir augalo biomasę – 3 %. Benzodiazepino darinys **4 a** mažino visus dauginimo rodiklius. Junginiai **3 a**, **3 b** ir **3 c** nedaug veikė vieną iš trijų rodiklių, todėl jų toliau tirti *in vitro* sąlygomis netikslinga.

2 lentelė. Tiriamų 1,5-benzodiazepinų darinių **1 a–c**, **2 a–c**, **3 a–c** ir **4 a–c** 3,0 mg/l koncentracijų tirpalų poveikis siauralapių lubinų *VB Vilniai* daiginimui *Petri* lėkštelėse

Junginys	Šaknelės ilgis		Stiebelio aukštis		Augalo biomasė	
	Vidurkis, cm	% (kontrolės atžvilgiu)	Vidurkis, cm	% (kontrolės atžvilgiu)	Vidurkis, g	% (kontrolės atžvilgiu)
Kontrolė	1,69 ± 0,54	100,0	0,75 ± 0,04	100,0	0,478 ± 0,027	100,0
1 a	1,88 ± 0,54	111,2	0,86 ± 0,06	114,7	0,513 ± 0,059	107,3
1 b	1,63 ± 0,43	96,4	0,62 ± 0,02	82,7	0,462 ± 0,053	96,6
1 c	1,71 ± 0,48	101,2	0,97 ± 0,07	129,3	0,526 ± 0,031	110,0
2 a	1,70 ± 0,84	100,6	0,67 ± 0,05	89,3	0,500 ± 0,067	104,6
2 b	1,70 ± 0,74	100,6	0,74 ± 0,09	98,7	0,431 ± 0,031	90,2
2 c	1,40 ± 0,38	82,8	0,78 ± 0,09	104,0	0,525 ± 0,037	109,8
3 a	1,70 ± 0,58	100,6	0,50 ± 0,02	66,7	0,400 ± 0,064	83,7
3 b	1,40 ± 0,27	82,8	0,78 ± 0,08	104,0	0,464 ± 0,074	97,1
3 c	1,70 ± 0,52	100,6	0,63 ± 0,02	84,0	0,423 ± 0,075	88,5
4 a	1,54 ± 0,44	91,1	0,73 ± 0,07	97,3	0,392 ± 0,074	83,0
4 b	1,73 ± 0,59	102,4	1,07 ± 0,09	143,1	0,497 ± 0,088	104,0
4 c	1,30 ± 0,25	76,9	1,07 ± 0,09	142,7	0,493 ± 0,079	103,1

Ląstelės tįsimo zonoje junginių **1 b** ir **1 c** paveiktų daigų ląstelės augo izodiametriškiau, palyginti su kontroliniu variantu. Dėl šios priežasties lubino hipokotilis išaugo ilgesnis ir storesnis nei kontrolinis. **4 b** paveiktų junginių lubinų epikotiliai buvo aukščiau – jų ląstelės ištiso 50 % daugiau nei kontrolinės.

Analizuojant naujų 1,5-benzodiazepinų darinių struktūros ir fiziologinio aktyvumo priklausomybę, paaiškėjo, kad ne tik junginio struktūra, bet ir radikalų padėtis molekulėje turi įtakos junginių biologiniam aktyvumui.

Sideraciniai (*VB Derliai*) ir pašariniai (*VB Vilniai*) siauralapiai lubinai skirtingai reagavo į 1,5-benzodiazepinų darinius. Labiau imlūs yra sideraciniai lubinai nei pašariniai, todėl tikslinga pakartotinai iširti efektyviausių benzodiazepinų darinių **1 b**, **1 c**, **2 c** ir **4 c** poveikį, kurie veikė *VB Derliai* šaknelės ilgį, stiebelio aukštį bei augalo biomasę, ir junginius **1 a**, **1 c** ir **4 b**, geriausiai veikusius *VB Vilniai* sėklų daigumą.

Apibendrinant 1,5-benzodiazepinų darinių aktyvumo pirminius tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad kai kurie iš jų pasižymi ryškiu fiziologiniu aktyvumu. Todėl daugiausia dėmesio reikia skirti naujos specializacijos junginių kūrimui, juos iširti ir panaudoti auginant lubinus.

Išvados

1. Pirmą kartą tirtas 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ono darinių poveikis siauralapiams lubinams ir nustatyta: didesnį poveikį lubinų daiginimui ir auginimui turi dariniai, kurių benzodiazepino žiede yra 4-CH₃ struktūrinis fragmentas, palyginti su junginiais, turinčiais 3-CH₃ struktūrinį fragmentą.
2. Nustatyta, kad siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) sėklas (veislė *VB Derliai*) daiginant *Petri* lėkštelėse su 3,0 mg/l 4-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-onu šaknelės ilgis padidėjo 28 %, naudojant 5-acetil-3-metil-1-(2-okso-2-fenil-etil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną stiebelių aukštis padidėjo 58 %, augalo biomasė padidėjo 8 % (palyginti su kontrolėje daigintomis sėklomis).
3. Nustatyta, kad siauralapių lubinų (*Lupinus angustifolius* L.) sėklas (veislė *VB Vilniai*) daiginant *Petri* lėkštelėse su 3,0 mg/l 1,5-benzodiazepinų darinių tirpalais didžiausias pokytis buvo toks: naudojant 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną, šaknelės ilgis padidėjo 11 %, naudojant 5-acetil-3-metil-1-(2-okso-2-fenil-etil)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną, stiebelių aukštis padidėjo 43 %, naudojant 4-metil-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oną, augalo

biomasė padidėjo 11 % (palyginti su kontroleje daigintomis sėklomis).

Literatūra

1. **Blum S. E. C., Behrens N. B.** Coordination chemistry of some biologically active ligands // *Coordination Chemistry Reviews*. 2000. Vol. 196. P. 3–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545\(99\)00153-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545(99)00153-8)
2. **Adongo J. O., Njue A. W., Omolo J. O., Cheplogoi P. K., Otaye D. O.** *In vitro* inhibition of botrytis cinerea – causative agent for grey mold by crude extracts of basidiomycetes fungi // *Science Journal of Biotechnology*. 2012. P. 1–3.
3. **Sorra K., Chang F. Ch., Pusuluri S., Munkanti Kh., Laiu M. Ch., Bao B. Y., Su Ch. H., Chuang Ta. H.** Synthesis and cytotoxicity testing of new amide-substituted triazolopyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBDT) derivatives // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 8762–8772. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules17088762>
4. **Fruscella P., Sottocorno M., Di Braccio M., Diomede L., Piccardi N., Cagnotto A., Grossi G., Romano M., Mennini T., Roma G.** 1,5-Benzodiazepine tricyclic derivatives exerting anti-inflammatory effects in mice by inhibiting interleukin-6 and prostaglandin E(2) production // *Pharmacol Res*. 2001. Vol. 43. N 5. P. 445–452. <http://dx.doi.org/10.1006/phrs.2001.0800>
5. **Tang Y. B., Zhang C. M., Fang C., Huang L., Chen C. H., Xiao Z. Y.** Design, synthesis and evaluation of novel 2H-1,4-benzodiazepine-2-ones as inhibitor of HIV-1 transcription // *PubMed.Abstract. Yao Xue Xue Bao*. 2011. Vol. 46. N 6. P. 688–694.
6. **Schimer J., Cigler P., Vesely J., Šaškova K. G., Lepšik M., Brynda J., Rezačova P., Kožisek M., Cisarova I., Oberwinkler H., Kraeusslich H. G., Konvalinka J.** Structure-Aided design of novel inhibitors of HIV protease based on a benzodiazepine scaffold // *J. Med. Chem*. 2012. Vol. 55. N 22. P. 10130–10135. <http://dx.doi.org/10.1021/jm301249q>
7. **Guaciaro M. A., Harrington Ph. M., Karp G. M.** Methods for controlling undesirable plant species with benzodiazepine compounds, U.S. Patent No 5,438,035, 1995. Application Number: 08/265,478.
8. **Mitani A., Inagaki J., Kuwahara R., Sato M.** Nitrogen-containing heterocyclic compound and salt thereof and a fungicide for agricultural and horticultural use. 2009. JP 2009223525, 2011. EP2484672, 2012. U.S. Patent No 2,484,672.
9. **Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Sapozhnikova N. A.** Acyl derivatives of 2-aminobenzimidazole and their fungicide activity // *Russ. J. Gen. Chem*. 2004. Vol. 74. N 5. P. 738–743. <http://dx.doi.org/10.1023/B:RUGC.0000039088.87053.eb>
10. **Clapot C., Vial J., Mourier J., Boch J. C.** New plant growth regulating compositions which contain derivatives of N-acyl methionine. 1980. U.S. Patent No 4,240,823.
11. **Laruelle C., Lepant M., Raynier B.** N-acyl derivatives of amino acids and their esters, and drugs in which they are present. 1986. U.S. Patent No 4,621,088.
12. **Kurlovich B. S.** *Lupins*. St. Petersburg. 2002, 468 p.
13. **Duenas M., Hernandez T., Estrella I., Fernandez D.** Germination as a process to increase the polyphenol content and antioxidant activity of lupin seeds (*Lupinus angustifolius* L.) // *Food Chemistry*. 2009. Vol. 117. N 4. P. 599–607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.051>
14. **Jančienė R., Klimavičius A., Sirutkaitis R., Plečkaitienė L., Staniulytė Z.** Practical synthesis of differently N₅-functionalized tetrahydro-1,5-benzodiazepin-2-ones // *Cheminė Technologija*. 2002. Nr. 22. P. 56–59.
15. **Puodzhunaitė B. A., Yanchene R. A., Talaikite Z. A., Zaks A. C., Rabotnikov Yu. M., Uzachev E. A.** Synthesis and biological activity of N-substituted 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinones-2 // *Khim.-Farm. Zh*. 1985. Vol. 19. P. 1195–1198. (In Russian)
16. **Kosychova L., Plečkaitiene L., Staniulyte Z., Janciene R., Palaima A., Puodziunaite B. D.** A convenient synthesis of novel[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine derivatives // *ARKIVOC*. 2006. Vol. XIII. P. 158–164. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.d16>
17. **Tarakanovas P.** Data transformation of biological experiments using a computer program ANOVA // *Žemdirbystė-Agriculture*. 2002. N 77. P. 170–180.

R. Asakavičiūtė, Z. Maknickienė, L. Kosychova, V. Ragalevičienė

THE INFLUENCE OF SUBSTITUTED 1,3,4,5-TETRAHYDRO-2H-1,5-BENZODIAZEPIN-2-ONE DERIVATIVES ON NARROW-LEAVED LUPIN (*LUPINUS ANGUSTIFOLIUS* L.) GROWTH *IN VITRO*

Summary

In this study, we have examined synthesized 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives and their influence on the growth *in vitro* of narrow-leaved lupin (*Lupinus angustifolius* L.). Laboratory testing implied germination of *VB Derliai* and *VB Vilniai* seeds in Petri dishes. The greatest impact on *VB Derliai* lupin root growth (3.11 ± 0.48 cm) was shown by 4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one, the longest stem (1.58 ± 0.39 cm) and the maximum lupin biomass (0.473 ± 0.058 g) were obtained by using 5-acetyl-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one. With *VB Vilniai* seeds, most root growth-promoting (1.88 ± 0.54 cm) was the 1,3,4,5-tetrahydrate-2H-1,5-benzodiazepin-2-one compound, the longest stem (1.07 ± 0.09 cm) was achieved by using 5-acetyl-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one, and the maximum lupin biomass (0.526 ± 0.031 g) from using 4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one.