

УДК 631.811.98:632.954

АНТИДОТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО СТИМУЛЯТОРА РОСТА РАСТЕНИЙ ФЛОРОКСАН ПО ОТНОШЕНИЮ К ГЕРБИЦИДУ РЯДА СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИН – МЕТСУЛЬФУРОНМЕТИЛУ¹

© 2019 г. О. Ю. Федоровский^{1,*}, С. С. Халиков¹, Ю. Я. Спиридонов², Н. Д. Чкаников¹

¹ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
119991 Москва, ул. Вавилова, 28, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии
143050 Московская обл., Одинцовский р-н, р.п. Большие Вяземы, ул. Институт, влад. 5, Россия

*E-mail: offskii@rambler.ru

Поступила в редакцию 06.08.2018 г.

После доработки 10.08.2018 г.

Принята к публикации 10.02.2019 г.

Проведена химическая модификация регулятора роста растений флороксан, получена фторсодержащая диарилмочевина, обладающая способностью защищать посевы от токсического действия промышленного гербицида метсульфуронметила. Показано, что полученное соединение в низких концентрациях (1.0 г/т семян) обладает антидотной активностью при предпосевной обработке семян рапса.

Ключевые слова: антидотная активность, новое производное, стимулятор роста растений флороксан, гербицид ряда сульфониломочевин метсульфуронметил.

DOI: 10.1134/S0002188119050041

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных задач агрохимии является поиск новых антидотов для широко распространенных в сельскохозяйственном производстве России гербицидов из ряда сульфониломочевин. Это гербициды нового поколения, которые обладают высокой фитотоксичностью и сохраняют гербицидную активность в объектах окружающей среды, в частности в почве, в течение длительного времени (до нескольких лет). Применение таких гербицидов привело к возникновению в растениеводстве новой проблемы – экологических последствий их использования. Указанные гербициды более 20 лет применяют для борьбы с сорняками в посевах практически всех основных сельскохозяйственных культур, причем особенно широко эти гербициды используют в почвенно-климатических регионах Центрального, Поволжского и Сибирского округов РФ. Систематическое применение таких гербицидов привело к загрязнению их остатками до 22% почв указанных регионов, что составляет более 17 млн га сельхозугодий. Еже-

годный ущерб урожаю таких культур как рапс, отличающейся особенно высокой чувствительностью к остаткам сульфониломочевин в почве, составляет ≈20% и более [1, 2]. Современные гербициды не обладают высокой избирательностью по отношению к культурным растениям и сорнякам и могут оказывать токсическое действие и на культурные растения. Применение антидотов (сейфнеров) гербицидов устраняет или снижает токсическое действие гербицидов на культурное растение, тем самым повышая урожайность [3–5].

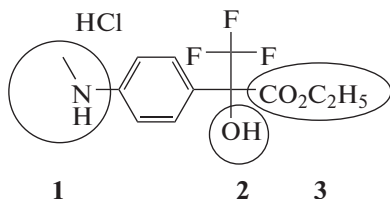
В настоящее время в рекомендациях по выращиванию рапса отсутствуют данные о применении каких-либо антидотов, способных эффективно снижать токсическое действие гербицидов из ряда сульфониломочевин, содержащихся в почве.

Цель работы – поиск антидотов (сейфнеров) для гербицидов ряда сульфониломочевин среди новых синтезированных производных флороксана (торговое название гидрохлорида этилового эфира 2-гидрокси-3,3,3-трифторметил-2-(4-метиламино-фенил)-пропионовой кислоты [6]), а именно – синтез новых производных диарилмочевин, содержащих фрагмент флороксана.

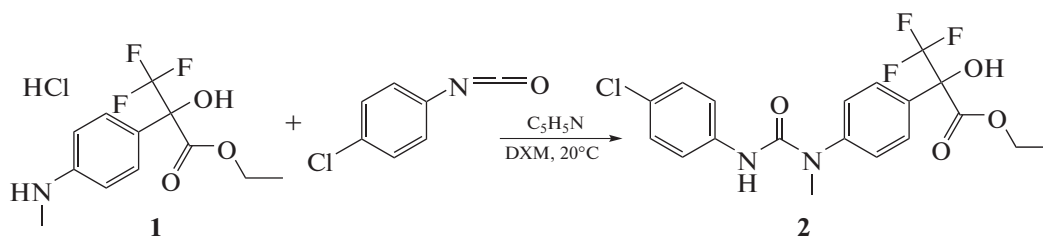
¹ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-29-05793).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В целях поиска антидота химическую модификацию фторсодержащего стимулятора роста растений флороксан проводили по положениям 1–3:



Один из способов введения заместителя в положение 1 фрагмента флороксана приводит к получению соединения **2** и основан на взаимодействии гидрохлорида этилового эфира 2-гидрокси-3,3,3-трифторметил-2-(4-метиламинофенил)-пропионовой кислоты **1** с *para*-хлорфенилизоцианатом в присутствии пиридина в растворе дихлорметана при температуре 20–25°C. Синтез соединения **2** проводили по схеме 1:

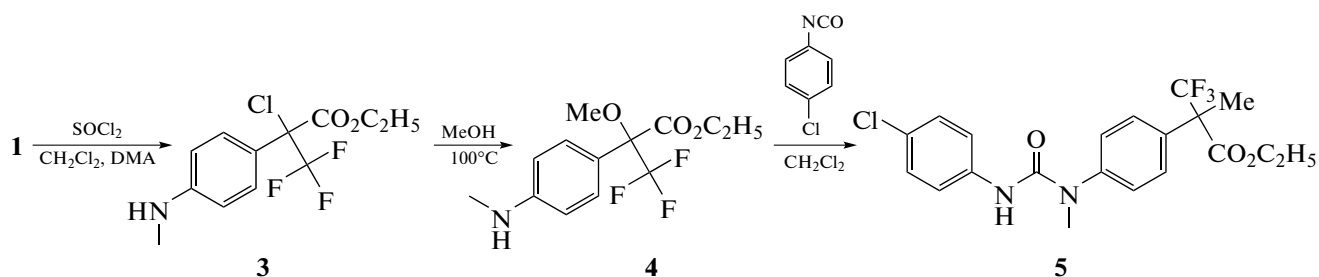


К суспензии 2.8 г (0.009 моль) гидрохлорида солянокислого этилового эфира 2-гидрокси-3,3,3-трифторметил-2-(4-метиламино-фенил)-пропионовой кислоты **1** в 50 мл сухого дихлорметана добавляли 0.7 г (0.009 моль) пиридина при интенсивном перемешивании. Через 10 мин прибавляли раствор 1.37 г (0.009 моль) *para*-хлорфенилизоцианата в 7 мл дихлорметана и перемешивали в течение 2 ч без доступа влаги воздуха при 20–25°C. Завершение реакции проверяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Затем дихлорметан упаривали, остаток растворяли в 30 мл эфира и отмывали гидрохлорид пиридина водой (2 раза по 50 мл). Эфирный слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении до образования твердого остатка. Полученный продукт-сырец кристаллизовали из смеси дихлор-метан/петролейный эфир (40–70) в соотношении 1 : 2 и получали 2.7 г (выход 69%) соединения **2** в виде белого кристаллического вещества, $T_{пл} = 121–123^\circ\text{C}$. Вещество хорошо растворимо в

спирте, ацетоне, хлороформе, диметилсульфоксиде и плохо в воде. Соединение **2** стабильно при хранении при 20–25°C.

Строение соединения **2** подтверждено ^1H - и ^{19}F -ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией (прямой ввод образца, ионная ловушка, ЭУ, 70 ЭВ). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , стандарт ТМС): 1.23 (т, 3H, $J = 7\text{Гц}$, $-\text{CH}_3$); 3.30 (с, 3H, $-\text{NCH}_3$); 4.27 (к, 2H, $J = 7\text{Гц}$, $-\text{CH}_2-$); 7.27–7.58 (м, 8H, Ar); 7.81 (с, 1H, $-\text{OH}$); 8.65 (уш. с, 1H, $-\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{19}F (400 МГц, DMSO-d_6 , стандарт CCl_3F): -75.22 (с, $-\text{CF}_3$). Масс-спектр (электронный удар, 70 ЭВ), m/z ($I_{отн}$, %): 430 $[\text{M}]^+$ (12); 204 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}]^+$ (100); 134 $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}]^+$ (93); 107 $[\text{C}_7\text{H}_9\text{N}]^+$ (14).

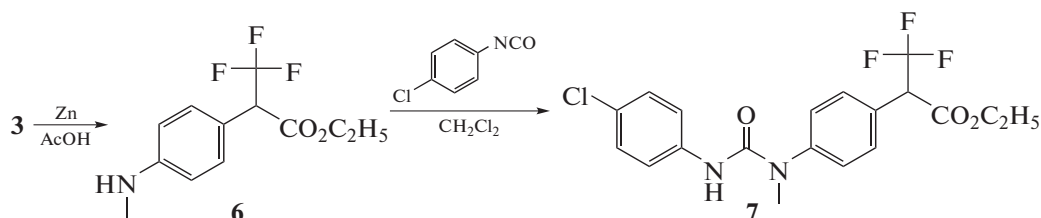
Диарилмочевина **5**, имеющая 2 заместителя во фрагменте флороксана по положению 2 – метоксигруппу в α -положении β -трифторпропионовой кислоты и арилмочевину по положению 1, синтезирована по схеме 2:



Реакцию замещения гидроксильной группы на атом хлора проводили с помощью хлористого тионила в среде сухого дихлорметана в присутствии каталитического количества N,N-диметиланилина. Затем раствор хлорпроизводного **3** упаривали на роторном испарителе и к остатку прибавляли двукратный по массе избыток метанола. Реакционную массу кипятили ≈ 1 ч до завершения реакции. Далее метанол упаривали на ро-

торном испарителе и к оставшейся массе, содержащей соединение **4**, прибавляли дихлорметан и *para*-хлорфенилизоцианат. Соединение **5** было получено с выходом 91%.

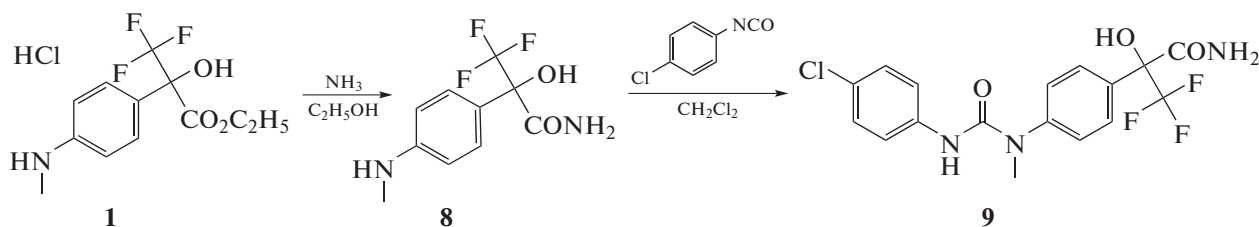
Диарилмочевину **7**, имеющую 2 заместителя по положению 1 и 2, получали восстановлением хлорпроизводного флороксана **3** активированным цинком в растворе уксусной кислоты (схема 3):



После завершения реакции непрореагировавший цинк отфильтровывали и уксусную кислоту упаривали на роторе. Продукт сырец **6** очищали колоночной хроматографией на силикагеле, общий выход на 2 стадии составил 67%. Затем соединение **6** растворяли в дихлорметане, и к раствору добавляли *para*-хлорфенилизоцианат в эквимолярном количестве.

Диарилмочевина **7** была получена с выходом 70%.

Для повышения растворимости в воде сложноеэфирная группа во фрагменте флороксана (позиция 3) была заменена на амидную группу. Амидомочевину **9** получали по схеме 4:



Флороксан **1** обрабатывали водно-спиртовой смесью аммиака, упаривали, получали промежуточный амид **8**, который растворяли в дихлорметане, с последующим добавлением эквимолярного количества *para*-хлорфенилизоцианата. Выход соединения **9** составил 88%.

Строение всех полученных соединений подтверждено ^1H - и ^{19}F -ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией (прямой ввод образца, ионная ловушка, ЭУ, 70 ЭВ).

Все полученные производные (кроме соединения **3**) прошли скрининг на антидотную и рострегулирующую активность. Предварительную оценку активности осуществляли с помощью экспресс-метода, разработанного ранее [7]. В соответствии с этим методом, оценку активности проводили на прорастающих семенах рапса сорта Ратник и ку-

курузы сорта Краснодарская 291 АМВ в чашках Петри на влажной фильтровальной бумаге. При этом оценивали снятие угнетающего действия гербицида, содержащегося в среде, потенциальными антидотами, которыми перед началом опыта обрабатывали семена.

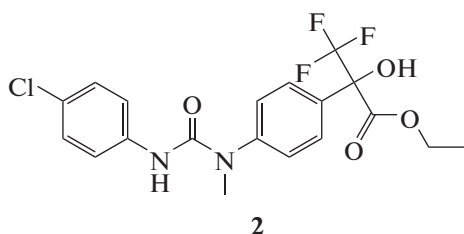
Методика приготовления растворов испытуемых соединений и их смесей с гербицидами приведена в работе [7]. Проращивание семян проводили в чашках Петри. В чашку Петри вкладывали круглый фильтр соответствующего размера из фильтровальной бумаги и помещали обработанные растворами химических веществ семена рапса по 15 шт. в чашку. Опыт проводили в пятикратной повторности. В качестве контрольных вариантов использовали семена, обработанные только гербицидом или водой. В чашки Петри

опытных вариантов и контроля приливали по 4 мл дистиллированной воды и помещали на 7 сут в термостат при температуре 25°C. Для проветривания семян чашки Петри ежедневно открывали на 30 мин и добавляли по 1 мл дистиллированной воды, чтобы не допустить высыхания семян. После этого во всех вариантах опыта проводили измерение длины проростков и длины их корней и находили их средние величины. Увеличение (или снижение) длины проростков и корней в опытных вариантах относительно водного контроля рассчитывали по формуле:

$$D_v = [(D_o/D_k) \times 100] - 100, \%$$

где D_v — изменение длины проростка (или корня) относительно водного контроля, D_o — средняя величина длины проростка (или корня) в опытных вариантах, D_k — средняя величина длины проростка (или корня) в контрольном варианте. Статистической характеристикой результатов служила наименьшая существенная разность для 5%-ного уровня значимости (HCP_{05}).

В результате этого скрининга было отобрано производное флороксана — этиловый эфир 2-{4-[3-(4-хлорфенил)-1-метил-уреидо]-фенил}-2-гидрокси-3,3,3-трифторпропионовой кислоты **2**:



2

Замещенная диарилмочевина **2** в дозе всего 1 г/т семян в условиях опыта *in vitro* снижала угнетающее действие гербицида метсульфуронметила (препарат зингер СП, АО “Щелково-Агрохим”), который в опыте более чем на 40% подавлял рост корней и проростков рапса. Остальные соединения **1–9**, проявляя различную рострегулирующую способность, антидотной активностью не обладали.

Дальнейшее изучение антидотной активности полученных соединений проводили в сравнении со следующими известными промышленными антидотами. Известен антидот [8, 9], представляющий собой 1,8-нафтаlevый ангидрид (НА), который проявляет антидотную активность по отношению к некоторым производным сульфонилмочевин на кукурузе, яровой пшенице и рапсе. Однако доза 1,8-нафтаlevого ангидрида, при которой он проявляет антидотную активность, существенно выше 100 г/т семян. Такая доза приводит к загрязнению посевов и почвы.

Известен антидот фурилазол — (*RS*)-3-дихлор-ацетил-5-(2-фурил)-2,2-диметилотсазолидин, который производит компания “Monsanto” [10]. Фурилазол (ФА) используют в смеси с гербицидами при опрыскивании посевов кукурузы. Кроме того, показано, что ФА обладает заметной антидотной активностью в отношении гербицидов класса сульфонилмочевин, находящихся в почве и его можно использовать для предпосевной обработки семян кукурузы [11].

Методика приготовления препаративной формы для равномерного нанесения соединения **2** на семена рапса была следующей. В фарфоровую ступку помещали 105 мг соединения **2** (с учетом 95%-ного содержания основного вещества), добавляли 10.5 г полипропиленгликоля и растирали массу до образования опалесцирующей суспензии. Затем при постоянном перемешивании добавляли 105 мг ПАВ (Тренд-90) и 6.2 г 1%-ного раствора Na-КМЦ и получали суспензионную массу кремовато-молочного цвета. Аликвоту суспензии в количестве 20 мг использовали для приготовления рабочих растворов путем ее разбавления дистиллированной водой в 5 раз (100 г/т) и в 500 раз (1 г/т). Полученными растворами обрабатывали семена рапса — 0.1 г раствора/5 г семян. Препаративные формы других антидотов готовили аналогично.

Изучение антидотной активности препарата **2** проводили в лаборатории искусственного климата, использовали черноземную почву Тамбовской обл., в которую за 1 сут до посадки ярового рапса вносили гербицид метсульфуронметил в дозе 1 г/га. Семена рапса за 3-е сут до посева обрабатывали антидотами в дозе 1 г/т, высевали в вегетационные сосуды (емкость 600 г) с загрязненными гербицидами образцами черноземной почвы и помещали в камеру искусственного климата фирмы “Фетч” (ФРГ) при следующих гидротермических условиях: долгота светового дня — 16 ч при 22 тыс. лк, ночи — 8 ч; температура воздуха в камере днем — 25°C, ночью — 20°C; влажность воздуха 75%; влажность почвы (путем ежедневного полива обессоленной водой) 60% ПВ. В указанных условиях эксперимент проводили в течение 25 сут, затем определяли надземную массу растений. Контрольный вариант содержал в почве гербицид в дозе 1 г/га и семена рапса не обрабатывали антидотом. Повторность опыта пятикратная, по 3 растения в каждом сосуде.

Таблица 1. Антидотное действие соединения **2** на растения ярового рапса сорта Ратник, выращенного на почве, загрязненной гербицидом метсульфуронметилом (препаратом зингер СП)

Антидот	Доза применения антидота, г/т семян	Доза гербицида, г/га	Надземная масса тест-растений, г						Снижение массы тест-растений, % к контролю
			повторность					среднее	
			1-я	2-я	3-я	4-я	5-я		
Соединение 2	1	1.0	1.3	1.5	1.8	1.8	1.7	1.6	27.3
Фурилазол	1		1.4	0.9	0.8	0.8	0.9	1.0	54.5
1,8-нафталевый ангидрид	1		0.9	0.8	0.7	0.9	0.7	0.8	63.6
Контроль	—		0.8	0.8	0.6	0.7	0.5	0.7	68.2
Контроль водный	—	—	2.4	2.0	2.3	2.3	2.0	2.2	—
<i>HCP</i> ₀₅									2.8

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты испытаний антидотной активности соединения **2** по отношению к гербициду метсульфуронметилу приведены в табл. 1.

Установлено, что предпосевная обработка семян рапса соединением **2** в норме 1 г/т семян эффективно ослабляла токсическое действие гербицида и приводила к увеличению надземной массы растений на 41% по сравнению с контролем [12]. Активность известных ранее антидотов фурилазола и 1,8-нафталевого ангидрида при их применении в дозе 1 г/т семян была невелика: эти антидоты лишь незначительно подавляли действие гербицида, увеличение надземной массы растений составило лишь 5–14% по сравнению с контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соединение **2** представляет собой первый пример вещества, эффективно защищающего рапс от токсического действия гербицидов класса сульфонилмочевин (метсульфуронметила) при предпосевной обработке семян в дозе 1 г препарата/т семян и может расширить ассортимент высокоэффективных антидотов для практического применения в сельском хозяйстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиридонов Ю.Я., Хохлов П.С., Шестаков В.Г. Антидоты гербицидов // *Агрохимия*. 2009. № 5. С. 81–91.
2. Спиридонов Ю.Я. Научно-практическое обоснование успешной борьбы с сорняками на современном этапе // Мат-лы Международ. научн.-практ. конф. “Современные проблемы гербологии и оздоровления почв”, посвящ. 85-летию со дня рождения Д.И. Чканикова (21–23 июня 2016 г., ВНИИ фитопатологии). Большие Вяземы, 2016. С. 118–136.
3. Crop safeners for pesticides: Development, uses, and mechanisms of action / Eds. Hatzios K.K., Hoagland R.E. N.Y.: Academic Press, 1989. 400 p.
4. Jablonkai I. Herbicide safeners: effective tools to improve herbicide selectivity // *Herbicides – current research and case studies in use* / Eds. Price A.J., Kelton J.A. InTech, 2013. P. 589–620.
5. Яблонская Е.К., Котляров В.В., Федулов Е.П. Антидоты гербицидов сельскохозяйственных культур // *Научн. журн. КубГАУ*. 2013. № 94 (10).
6. Пат. РФ № 2369094, опубл. 10.10.2009 // *Бюл.* 2009. № 28.
7. Осипов С.Н., Голубев А.С., Воробьева Д.В., Ягафарова И.Е., Васильева Т.П., Спиридонов Ю.Я., Протасова Л.Д., Чкаников Н.Д. Стимуляторы роста и развития проростков кукурузы в ряду α-(трифторметил)индол-3-илуксусных кислот // *Агрохимия*. 2016. № 10. С. 57–61.
8. Пат. РФ № 2585858 // *Бюл.* 2016. № 16.
9. Питуина М.Р., Познанская Н.Л. Использование антидотов как путь экологически безопасного применения гербицидов на основе сульфонилмочевин // *Агрохимия*. 1994. № 4. С. 114–120.
10. The pesticide manual. 12th ed. / Ed. Tomlin C.D.S. The British Crop Protection Council, 2000. 482 p.
11. Голубев А.С., Коротов Н.А., Федоровский О.Ю., Спиридонов Ю.Я., Чкаников Н.Д. Фторсодержащие аналоги промышленного антидота фурилазол // *Агрохимия*. 2017. № 4. С. 26–31.
12. Пат. РФ по заявке № 2017125487/04, A01N25/32, C07C 275/30 (2017) “Этиловый эфир 2-{4-[3-(4-хлорфенил)-1-метилуреидо]-фенил}-2-гидрокси-3,3,3-трифторпропионовой кислоты): применение в качестве антидота гербицидов и способ получения” // Решение о выдаче патента от 27.07.2018 г.

Antidote Activity of a New Derivative of Plant Growth Stimulator Floroxan in Relation to Herbicide from a Number of Sulfonylureas – Metsulfuronmethyl

O. Yu. Fedorovskii^{a, #}, S. S. Khalikov^a, Yu. Ya. Spiridonov^b, and N. D. Chkanikov^a

^a *A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS
ul. Vavilova 28, Moscow 119991, Russia*

^b *All-Russian Research Institute of Phytopathology
ul. Institute, bld. 5, Moscow region, Odintsovsky district, r.p. Bolshiye Vyazemy 143050, Russia*

[#] *E-mail: offskii@rambler.ru*

The chemical modification of plant growth regulator “floroxan” **1**, was obtained fluorine-containing diarylurea **2**, which are able to protect the crops from toxic effects of industrial herbicide metsulfuronmethyl. The resulting compound **2** in low concentrations (1.0 g/t of seeds) possess antidote activity in pre-sowing treatment of rapeseed.

Key words: antidote activity, new derivative of plant growth stimulator floroxan, herbicide, number of sulfonylureas – metsulfuronmethyl.