

Г. Р. Хабибуллина (к.х.н., с.н.с.) ¹, Д. К. Яппарова (асп.) ¹, Л. Ю. Кузьмина (к.б.н., с.н.с.) ²,
Н. Ф. Галимзянова (к.б.н., доц., в.н.с.) ², В. Р. Ахметова (д.х.н., проф., зав.лаб.) ¹

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,5-ДИТИАЗИНАНОВ

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра
Российской Академии наук, лаборатория гетероатомных соединений
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: vnirara@mail.ru

² Уфимский Институт биологии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской Академии наук, лаборатория прикладной микробиологии
450054, г. Уфа, пр. Октября, 69; e-mail: galnailya@yandex.ru

G. R. Khabibullina ¹, D. K. Yapparova ¹, L. Yu. Kuzmina ², N. F. Galimzyanova ², V. R. Akhmetova ¹

SYNTHESIS AND FUNGICIDAL ACTIVITY OF 5-ALKYL SUBSTITUTED 1,3,5-DITHIAZINANES

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis of Ufa Federal Research Center RAS
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075 Ufa, Russian Federation; e-mail: vnirara@mail.ru

² Ufa Institute of Biology of Ufa Federal Research Center RAS
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054 Ufa, Russian Federation; e-mail: galnailya@yandex.ru

Трехкомпонентной циклоконденсацией первичных алкиламинов (изопропил-, *n*-бутил-, *tert*-бутил- и бензиламины) с формальдегидом и сульфидом натрия получены *N*-алкилзамещенные 1,3,5-дитиазинаны. Изучены фунгицидные свойства синтезированных гетероциклов в отношении микроскопических грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*, вызывающих болезни зерновых культур. Установлено, что изопропил- и *tert*-бутил-1,3,5-дитиазинаны в концентрации 1% полностью подавляют развитие фитопатогенных грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani*.

Ключевые слова: первичные алкиламины; сульфид натрия; трехкомпонентная циклоконденсация; формальдегид; фунгицидные свойства.

N-alkyl-substituted 1,3,5-dithiazinanes were obtained by three-component cyclocondensation of primary alkylamines (*i*-propyl-, *n*-butyl, *tert*-butyl, and benzylamines) with formaldehyde and sodium sulfide. The fungicidal properties of the synthesized heterocycles against microscopic fungi *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*, which cause diseases of cereal crops, were studied. It has been established that *i*-propyl- and *tert*-butyl-1,3,5-dithiazinanes at a concentration of 1% completely suppress the development of phytopathogenic fungi *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* and *Rhizoctonia solani*.

Key words: formaldehyde; fungicidal properties; primary alkylamines; sodium sulfide; three-component cyclocondensation.

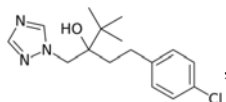
Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания FMRS-2022-0079 и №075-03-2021-607 по теме №122031100163-4. Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа, оценка фунгицидных свойств – в Центре коллективного пользования «Агидель» при Уфимском Институте биологии УФИЦ РАН.

The work was carried out within the framework of the design part of the state task FMRS-2022-0079 and No.075-03-2021-607 on topic No.122031100163-4. Structural studies of the compounds were carried out at the Agidel Shared Use Center at the Institute of Petrochemistry and Catalysis, the evaluation of fungicidal properties was carried out at the Agidel Shared Use Center at the Ufa Institute of Biology, Ural Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.

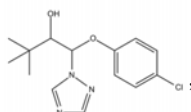
Дата поступления 23.03.22

Наиболее опасными и распространенными болезнями зерновых культур, как известно, являются разные виды ржавчины, корневые гнили, септориозы, снежная плесень, мучнистая роса. На их долю приходится до половины потери урожая ¹⁻³. На сегодняшний день в России потребляется 60% импортных и 40% отечественных препаратов для обработки семян ². Широко применяются N-содержащие гетероциклические действующие вещества. Например, в качестве фунгицидов в составе препаратов для защиты семян применяют:

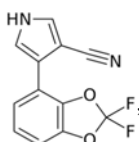
тебуконазол



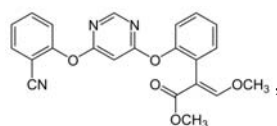
триадименол



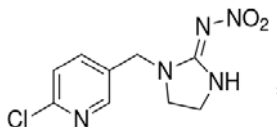
флудиоксонил



азоксистробин



имидаклоприд



в молекулах которых имеются структурные фрагменты азагетероциклов ⁴.

Однако проблемой является феномен резистентности к фунгицидам вследствие естественной способности микроорганизмов адаптироваться к условиям внешней среды ⁵.

Поиск новых гетероциклических соединений с высокоактивными свойствами ингибиторов развития фитопатогенных грибов с использованием удобных способов их синтеза имеет важное практическое значение ⁶. Целью данной работы является синтез и изучение фунгицидных свойств 5-замещенных-1,3,5-дитиазиновых гетероциклов.

В данной работе для синтеза 1,3,5-дитиазианов использовали ранее разработанный метод - циклотиметилирование аминов смесью «формальдегид-Na₂S» ⁷. Следует отметить, что 9-водный Na₂S является доступным и препаративно-удобным реагентом, входящим в состав сульфид-

но-щелочных отходов нефтепереработки и нефтехимии ⁸.

Синтез целевых 5-алкилдитиазианов осуществлён реакцией линейных и разветвленных алкиламинов **1a-d** под действием системы «CH₂O-Na₂S, 3:2» с последующим подкислением разбавленной HCl до образования NaCl. В результате, после очистки колоночной хроматографией были получены N-алкилзамещенные дитиазианы **2a-d** (схема 1).

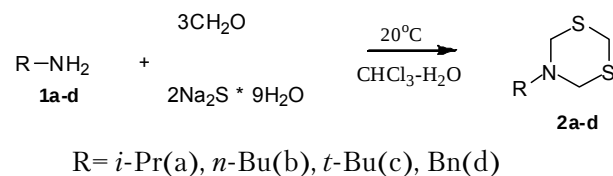


Схема 1

Следует добавить, что циклотиметилирование линейных и разветвленных алкиламинов реализуется также под действием смеси «CH₂O-H₂S, 3:2» ⁹.

Фунгицидную активность изучали, используя в качестве тест-объектов фитопатогенные микроскопические грибы (*Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) ¹⁰. Болезни пшеницы, вызываемые *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani* – это черная пятнистость, корневая и прикорневая гнили ¹¹, а *Fusarium oxysporum* вызывает увядание и корневую гниль многих сельскохозяйственно культур ¹².

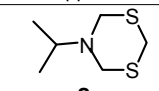
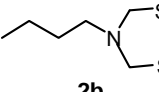
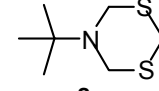
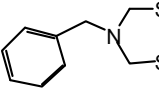
Экспериментальная часть

N-Замещенные 1,3,5-дитиазины **2a-d** были синтезированы по методике, описанной в ⁷. Физико-химические свойства синтезированных соединений идентичны описанным в ^{7,9}.

Методика оценки фунгицидной активности синтезированных соединений

Оценку фунгицидной активности новых соединений проводили, используя метод диффузии в питательную среду (картофельно-глюкозный агар, 2%). В качестве тест-объектов выступали микроскопические грибы из коллекции УИБ УФИЦ РАН (*Bipolaris sorokiniana* ИБ Г-12, *Fusarium oxysporum* ВКМ F-137, ИБ Г-20, *Rhizoctonia solani* ВКМ F-895, ИБ Г-62). Суспензии тест-объектов – 100 мкл, содержащие 10⁴ КОЕ/мл, наносили на поверхность питательной среды, растирали. Сверлом (диаметр 9 мм) вырезали по 4 лунки на каждой чашке, куда помещали по 50 мкл испытуемых веществ. Инкубацию

Оценка фунгицидной активности гетероциклов в концентрации 1%

Соединения	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
 2a	Нет роста	Нет роста	Нет роста
 2b	Нет роста	Отдельные колонии вне зоны действия	Нет роста
 2c	Нет роста	Нет роста	Нет роста
 2d	Отдельные колонии вне зоны действия	Спорообразование	Нет роста

чашек проводили при температуре 28 °С в течение 7 сут. Отсутствие роста колонии вокруг лунки свидетельствовало об угнетении роста гриба.

Оценка фунгицидной активности соединений показала, что изопропил-**2a** и *трет*-бутил-**2c** 1,3,5-дитиазины в исследованной концентрации (1%) полностью подавляют развитие всех тест-объектов (табл. 1). *n*-Бутил-1,3,5-дитиазин **2b** при концентрации 1 и 5 % полностью подавлял развитие *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani*. Что касается бензил-1,3,5-дитиазина **2d**, то его

фунгицидная активность проявляется только относительно *Rhizoctonia solani*.

Таким образом, из числа 5-алкилзамещенных 1,3,5-дитиазинов, синтезированных мультикомпонентной реакцией алкиламинов с формальдегидом и Na₂S, более выраженной фунгицидной активностью обладают изопропил- и *трет*-бутилзамещенные гетероциклы, которые в исследованной концентрации 1% полностью подавляют развитие *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*.

Литература

- Кузнецов Д.И. Эффективность протравителей семян озимой пшеницы // Защита и карантин растений. – 2010. – №10. – С.21-23.
- Дурынина Е.П. Почвенные фитопатогенные грибы. – М.: Книга по Требованию, 2013. – 108 с.
- Кекало А.Ю., Немченко В.В., Заргарян Н.Ю., Цыпышева М.Ю. Защита зерновых культур от болезней. – Куртамыш: ООО «Куртамышская типография», 2017. – 172 с.
- Попов С. Я., Дорожкина Л. А., Калинин В. А. Основы химической защиты растений. – М.: Арт-Лион, 2003. – 208 с.
- Щербак Л.А. Развитие резистентности к фунгицидам у фитопатогенных грибов и их хемосенсибилизация как способ повышения защитной эффективности триазолов и стробилуринов // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т.59, №5. – С.875-891.
- Ахметова В.Р., Хабибуллина Г.Р., Кунакова Р.В. Сероводород. Перспективы применения в синтезе гетероциклов. – Уфа: Гилем, Башкирская энциклопедия, 2016. – 148 с.
- Хабибуллина Г.Р., Яппарова Д.К., Ибрагимов А.Г., Ахметова В.Р. Сульфид натрия в синтезе N-алкил-1,3,5-дитиазинов и 1,3,5-тиадиазинанов // ЖОХ. – 2021. – №8. – С.1177-1183.
- Вайсман Я., Глушанкова И., Кетов Ю., Рудакова Л., Красновских М. Утилизация сернисто-щелочных

References

- Kuznetsov D.I. *Effektivnost' protraviteley semyan ozimoy pshenitsy* [Efficiency of seed treaters of winter wheat]. *Zashchita i karantin rasteniy* [Plant Protection and Quarantine], 2010, no.10, pp.21-23.
- Durygina E.P. *Pochvennyye fitopatogennyye griby* [Soil phytopathogenic fungi]. Moscow, Kniga po Trebovaniyu, 2013, 108 p.
- Kekalo A.Yu., Nemchenko V.V., Zargaryan N.Yu., Tsypysheva M.Yu. *Zashchita zernovykh kul'tur ot bolezney* [Protection of grain crops from diseases]. Kurtamysh, Kurtamyshskaya tipografiya Publ., 2017, 172 p.
- Popov S. Ya., Dorozhkina L. A., Kalinin V. A. *Osnovy khimicheskoy zashchity rasteniy* [Fundamentals of chemical plant protection]. Moscow, Art-Lion Publ., 2003, 208 p.
- Shcherbakova L.A. *Razvitiye rezistentnosti k fungitsidam u fitopatogennykh gribov i ikh khemosensibilizatsiya kak sposob povysheniya zashchitnoy effektivnosti triazolov i strobilurinov* [Development of resistance to fungicides in phytopathogenic fungi and their chemosensitization as a way to increase the protective effectiveness of triazoles and strobilurins]. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya* [Agricultural biology], 2019, vol.59, no.5, pp.875-891.
- Akhmetova V.R., Khabibullina G.R., Kunakova R.V. *Serovodorod. Perspektivy primeneniya v sinteze geterotsiklov* [Hydrogen sulfide. Applications in the synthesis of heterocycles]. Ufa, Gilem, Bashkir Encyclopedia, 2016, 148 p.

- отходов переработкой в ячеистый силикатный материал // Экология и промышленность России. – 2018. – №22(10). – С.24-27.
9. Хафизова С.Р., Ахметова В.Р., Коржова Л.Ф., Тюмкина Т.В., Надыргулова Г.Р., Кунакова Р.В., Круглов Э.А., Джемилев У.М. Многокомпонентная конденсация алифатических аминов с формальдегидом и сероводородом // Изв. АН. Сер.хим. – 2005. – №2. – С.423-427.
10. Bonev B., Hooper J., Parisot J. Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – V.61, Is.6. – Pp.1295-1301.
11. Al-Sadi A.M. *Bipolaris sorokiniana*-Induced Black Point, Common Root Rot, and Spot Blotch Diseases of Wheat: A Review // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.584899>.
12. Francisco J. de Lamo and Frank L. W. Takken Biocontrol by *Fusarium oxysporum* Using Endophyte-Mediated Resistance // Front. Plant Sci. – 2020. – <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00037>.
7. Khabibullina G.R., Yapparova D.K., Ibragimov A.G., Akhmetova V.R. [Sodium sulfide in the synthesis of N-alkyl-1,3,5-dithiazinanes and 1,3,5-thiadiazinanes]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2021, vol.91, no.8, pp.1453-1458.
8. Vaisman Ya., Glushankova I., Ketov Yu., Rudakova L., Krasnovskikh M. *Utilizatsiya sernisto-shchelochnykh otkhodov pererabotkoy v yacheistyiy silikatnyy material* [Utilization of sulphurous-alkaline waste by processing into cellular silicate material]. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii* [Ecology and Industry of Russia], 2018, no.22(10), pp.24-27.
9. Khafizova S.R., Akhmetova V.R., Tyumkina T.V., Nadyrgulova G.R., Kunakova R.V., Dzhemilev U.M., Korzhova L.F., Kruglov E.A. [Multicomponent condensation of aliphatic amines with formaldehyde and hydrogen sulfide]. *Russian Chemical Bulletin*, 2005, vol.54, no.2, pp.432-436.
10. Bonev B., Hooper J., Parisot J. [Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, vol.61, is.6, pp.1295-1301.
11. Al-Sadi A.M. [*Bipolaris sorokiniana*-Induced Black Point, Common Root Rot, and Spot Blotch Diseases of Wheat: A Review]. *Front. cell. Infect. Microbiol.*, 2021, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.584899>.
12. Francisco J. de Lamo and Frank L. W. [Takken Biocontrol by *Fusarium oxysporum* Using Endophyte-Mediated Resistance]. *Front. Plant Sci.*, 2020, <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00037>.