

Н. Н. Махмудиярова (д.х.н., с.н.с.)^{1а, 2а}, И. Р. Ишмухаметова (к.х.н., м.н.с.)^{1б},
Т. В. Тюмкина (к.х.н., с.н.с.)^{1в}, Г. М. Кузнецова (к.т.н., доц.)^{2б},
М. И. Маллябаева (к.х.н., доц.)^{2б}, А. Р. Чанышева (к.х.н., доц.)^{2а},
У. М. Джемилев (член-корр. РАН, акад. АН РБ, д.х.н., гл.н.с.)^{3,4}

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ АЗАПЕРОКСИДОВ

¹ Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,

^а лаборатория гетероатомных соединений; ^б лаборатория молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии; ^в лаборатория структурной химии

450075, г. Уфа, пр. Октября, д. 141; e-mail: natali-mnn@mail.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,

^а кафедра биохимии и технологии микробиологических производств;

^б кафедра прикладной экологии

450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; e-mail: kuznecova_gulnar@mail.ru

³ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,

лаборатория химии карбенов и других нестабильных молекул

119991, г. Москва, Ленинский пр., 47; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

⁴ Академия наук Республики Башкортостан, Отделение химических технологий и новых материалов
450077, г. Уфа, ул. Кирова, 15

N. N. Makhmudiyarova^{1,2}, I. R. Ishmukhametova¹, T. V. Tyumkina¹, G. M. Kuznetsova²,
M. I. Mallyabaeva², A. R. Chanysheva², U. M. Dzhemilev^{3,4}

INVESTIGATION OF THE HERBICIDAL ACTIVITY OF AZAPEROXIDES

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis of the UFRC RAS

141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia, e-mail: natali-mnn@mail.ru

² Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: kuznecova_gulnar@mail.ru

³ N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the RAS

47, Leninskij prospekt Str., 119991, Moscow, Russia; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

⁴ Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan

15, Kirova Str., 450077, Ufa, Russia

Современное эффективное растениеводство практически невозможно без использования химических средств защиты растений: гербицидных, фунгицидных и иммуностимулирующих препаратов. По мнению экспертов по растениеводству, потери урожая, вызванные действием вредных объектов, составляют до 40% общего объема. Известен ряд соединений с фунгицидными свойствами на основе циклических пероксидов (мостиковые 1.2,4.5-тетраоксаны), положившие начало перспективным разработкам в области синтеза гербицидов. В настоящей работе нами проведены исследования по применению 11-(3-хлорфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиرو[6.7]тетрадекана (1), 11-(3-фторфе-

Modern efficient plant growing is practically impossible without the use of chemical plant protection products: herbicides, fungicides and immunostimulating preparations. According to plant growing experts, crop losses caused by harmful objects account for up to 40% of the total volume. A number of compounds with fungicidal properties based on cyclic peroxides (bridged 1.2,4.5-tetraoxanes) are known, which laid the foundation for promising developments in the field of herbicide synthesis. In this work, we conducted studies on the use of 11-(3-chlorophenyl)-8,9,13,14-tetraoxa-11-azaspiro[6.7]tetradecane, 11-(3-fluorophenyl)-8,9,13,14-tetraoxa-11-azadispiro[6.7]tetradecane and 7'-(4-chlorophenyl)spiro-

Дата поступления 29.03.25

нил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азадиспиро[6.7]тетрадекана(2) и 7'-(4-хлорфенил)спиро[адамантин-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокана(3) в качестве средства с гербицидной активностью для борьбы с однолетними и многолетними двудольными сорняками в сельском хозяйстве с целью выявления в ряду производных азапероксидов нового класса циклических пероксидов, обладающей гербицидными свойствами.

Ключевые слова: азапероксиды; гербицидная активность; циклические пероксиды

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №22-13-00202).

В современном мире использование гербицидных препаратов имеет важное значение для сельскохозяйственного комплекса. В результате их применения повышается урожайность выращиваемых культур и качество продукции. Рынок пестицидов постоянно обновляется: разрабатываются новые действующие вещества и препаративные формы.

Анализ поставщиков гербицидов в Российскую Федерацию на 2022 год свидетельствует о том, что более 45% действующих веществ и готовых препаратов поставлялось из Китайской Народной Республики. Доля в рынке поставщиков из Европейских стран составляла около 30%. В 2023 году производство гербицидов в России выросло на 14% по сравнению с предыдущим годом. Однако, на сегодняшний день вопрос разработки новых отечественных действующих веществ пестицидных препаратов, обладающих высокой активностью, остается актуальным.

В последние годы органические пероксиды вызывают интерес в связи с многогранной биологической активностью, которую проявляют представители данного класса соединений. Есть сведения о противомаларийной¹⁻³, противоопухолевой⁴, антигельминтной активности^{5, 6} циклических пероксидов. В частности, у некоторых

[adamantine-2,3'-[1,2,4,5,7]tetraoxazocane as a herbicidal agent for the control of annual and perennial dicotyledonous weeds in agriculture with the aim of identifying a new class of cyclic peroxides with herbicidal properties among azaperoxide derivatives.

Key words: azaperoxides; cyclic peroxides; herbicidal activity

The work was carried out within the financial support of the Russian Science Foundation (grant №22-13-00202).

соединений пероксидного ряда была обнаружено и фунгицидное действие^{7, 8}. Однако, сведения о гербицидной активности пероксидов в литературе отсутствуют.

Целью данного исследования является выявление в ряду синтезированных азотсодержащих циклических дипероксидов (рис.1) соединений⁹, обладающих гербицидными свойствами по отношению к однодольным и двудольным растениям, перспективных для использования в сельском хозяйстве.

Материалы и методы исследования

Синтез азапероксидов **1–3** осуществлен согласно описанным методикам^{10, 11}. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перед использованием перегоняли. Реагенты I₂, MgSO₄ использовались марки «ч».

В качестве тест-объектов были выбраны: семена ячменя (*Hordeum vulgare*) семейства *Poaceae* (однодольное растение), семена подсолнечника (*Helianthus*) семейства *Asteraceae* (двудольное растение).

Семена проращивали согласно ГОСТ 12044-93 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения зараженности болезнями»¹².

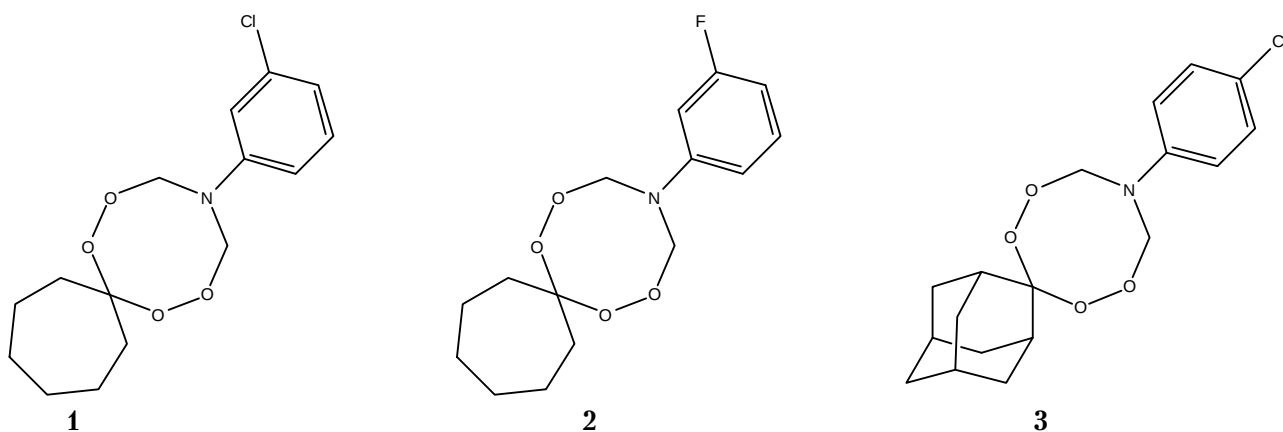


Рис. 1. Структуры азапероксидов, проявляющих гербицидную активность

В качестве эталона применялся известный и широко используемый в настоящее время препарат «Торнадо». Действующее вещество – глифосат (изопропиламинная соль). «Торнадо» относится к гербицидам сплошного действия. Применяется для борьбы с однолетней, многолетней и древесно-кустарниковой растительностью.

Гербицидную активность определяли согласно методике первичного скрининга новых продуктов органического синтеза по следующим параметрам: ингибирование по массе проростков, ингибирование по длине проростков. Проращивание семян проводили в чашках Петри в течение 72 ч при комнатной температуре (25 °С). Количество семян в каждой чашке составляло 10 шт, объем воды, необходимой для смачивания – 5 мл. Для удерживания влаги применялся слой марлевого бинта. Исследования проводились в 3-х повторностях.

Концентрации действующих веществ 11-(3-хлорфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекана (**1**, **2**) составляли: 0.05 г/л, 0.1 г/л, 0.2 г/л, 0.3 г/л – для однодольных семян (ячмень); 0.005 г/л, 0.01 г/л, 0.03 г/л, 0.02 г/л – для двудольных семян (подсолнечник). Концентрации действующего вещества 7'-(4-хлорфенил)спиро[адамантин-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокана (**3**) были взяты согласно исследованию ⁹: 0.1 г/л, 0.2 г/л – для однодольных семян (ячмень); 0.01 г/л, 0.02 г/л – для двудольных семян (подсолнечник).

Семена после проращивания обрабатывались соответствующими растворами синтезированных веществ методом опрыскивания, объем препаратов составлял 5 мл. Далее чашки Петри помещались в термостат и выдерживались при температуре 29 °С в течение 72 ч. Доза действующего вещества составляла – 1 мл препарата на 100 мл воды.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований гербицидной активности синтезированных азапероксидов приведены на рис. 2–5.

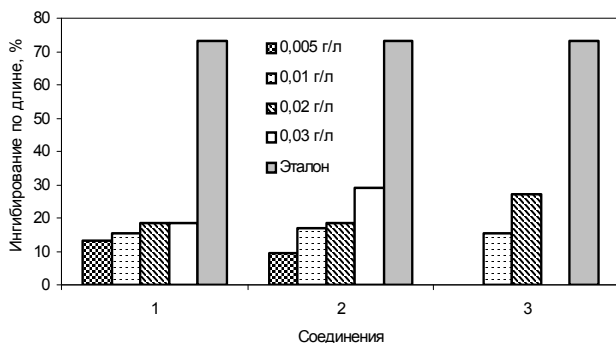


Рис. 2. Ингибирование по длине проростков подсолнечника после обработки веществами 1–3

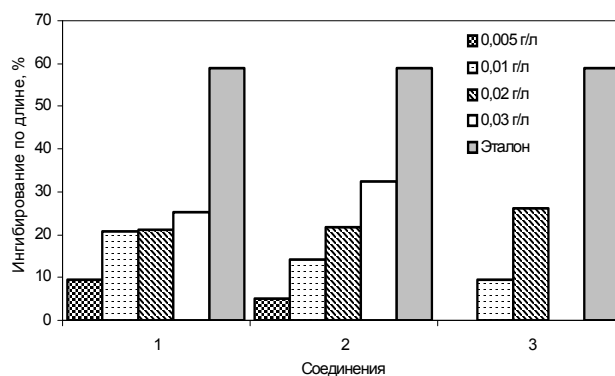


Рис. 3. Ингибирование по массе проростков подсолнечника после обработки веществами 1–3

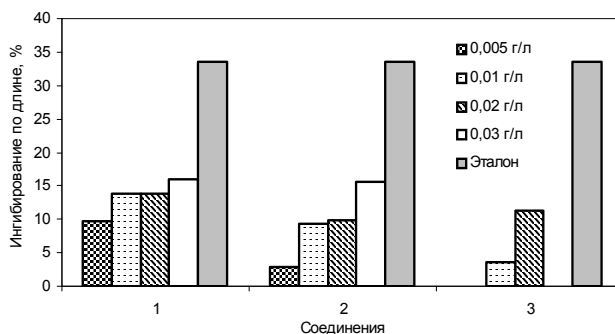


Рис. 4. Ингибирование по длине проростков ячменя после обработки веществами 1–3

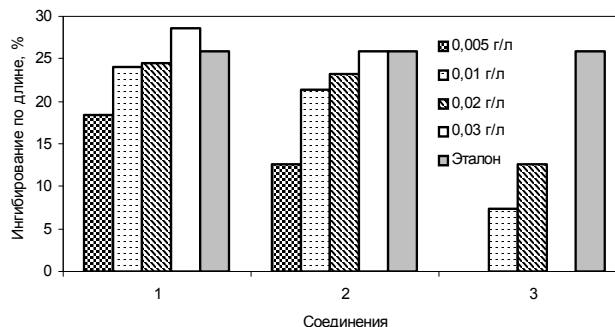


Рис. 5. Ингибирование по массе проростков ячменя после обработки веществами 1–3

Результаты экспериментов показали, что исследуемые соединения **1–3** обладают гербицидной активностью по отношению к проросткам ячменя и подсолнечника во всех исследуемых дозах.

Ингибирующая способность по массе и длине к проросткам подсолнечника (двудольные) вещества **2** в дозах 0.02 г/л и 0.03 г/л выше по сравнению с веществом **1** в среднем по массе на 10.5%, по длине на 7.1%, но ниже эталона в среднем по массе на 31%, по длине на 48%.

По отношению к однодольным растениям (ячмень), наибольшую ингибирующую способность показывает вещество **1** в дозе 0.3 г/л. Ингибирование по массе составило 28.5 %, что превышает эталон на 2.6 %. Ингибирующая способность вещества **2** в дозе 0.3 г/л сопоставима с эталоном.

Таким образом, результаты исследования показали, что вещества **1** и **2** обладают высокой гербицидной активностью по отношению к однодольным растениям в дозе 0.3 г/л, эффективность воздействия сопоставима с известным и широко применяемым гербицидом «Торнадо». Вещества также активны по отношению к двудольным растениям в дозе 0.3 г/л, но их эффективность ниже

действия гербицида «Торнадо» в среднем по ингибированию массы на 31%, по ингибированию длины на 48%. Вещество **3** в дозе 0.02 г/л по отношению к двудольным растениям имеет более высокую ингибирующую способность по сравнению с остальными синтезированными веществами, превышая их действие в более высоких дозах.

Литература

1. Opsenica D.M., Solaja B.A. Antimalarial peroxides // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2009. – V.74, №11. – Pp.1155-1193.
2. Rucker G., Walter R.D., Manns D., Mayer R. Antimalarial activity of some natural peroxides // *Planta Med.* – 1991. – V.57. – Pp.295-295.
3. Kim H.-S., Shibata Y., Wataya Y., Tsuchiya K., Masuyama A., Nojima M. Synthesis and Antimalarial Activity of Cyclic Peroxides, 1,2,4,5,7-Pentoxocanes and 1,2,4,5-Tetroxanes // *J. Med. Chem.* – 1999. – V.42. – Pp.2604-2609.
4. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Y.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes // *ChemMedChem*. – 2022. – V.e202200328. – Pp.1-9.
5. Pape M. Industrial applications of photochemistry // *Pure Appl. Chem.* – 1975. – V.41. – Pp.535-558.
6. Smillie W.G., Pessoa S.B. A study of the anthelmintic properties of the constituents of the oil of chenopodium // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1924. – V.24. – Pp.359-370.
7. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions // *Molecules*. – 2017. – V.22. – P.1881.
8. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Yu.Yu., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. Catalyst development for the synthesis of ozonides and tetraoxanes under heterogeneous conditions. Disclosure of an unprecedented class of fungicides for agricultural application // *Chem. Eur. J.* – 2020. – V.26, №21. – Pp.4734-4751.
9. Кузнецов В.М., Хуснитдинов К.Р., Мрясова Л.М., Колбин А.М., Хуснитдинов Р.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Исследование гербицидной активности новых гидроксипропиловых производных хлорфенолов // *Баш. хим. ж.* – 2013. – Т.20, №2. – С.110-114.
10. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron*. – 2016. – V.72, №23. – Pp.3277-3281.
11. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron*. – 2018. – V.74, №15. – Pp.1749-1758.
12. ГОСТ 12044-93 Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения зараженности болезнями. – М.: Стандартинформ, 2011. – 8 с.

References

1. Opsenica D.M., Solaja B.A. [Antimalarial peroxides]. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2009, vol.74, no.11, pp.1155-1193.
2. Rucker G., Walter R.D., Manns D., Mayer R. [Antimalarial activity of some natural peroxides]. *Planta Med.*, 1991, vol.57, pp.295-295.
3. Kim H.-S., Shibata Y., Wataya Y., Tsuchiya K., Masuyama A., Nojima M. [Synthesis and Antimalarial Activity of Cyclic Peroxides, 1,2,4,5,7-Pentoxocanes and 1,2,4,5-Tetroxanes]. *J. Med. Chem.*, 1999, vol.42, pp.2604-2609.
4. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Y.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. [Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes]. *ChemMedChem*, 2022, vol.e202200328, pp.1-9.
5. Pape M. [Industrial applications of photochemistry]. *Pure Appl. Chem.*, 1975, vol.41, pp.535-558.
6. Smillie W.G., Pessoa S.B. [A study of the anthelmintic properties of the constituents of the oil of chenopodium]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1924, vol.24, pp.359-370.
7. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. [Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions]. *Molecules*, 2017, vol.22, p.1881.
8. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Yu.Yu., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. [Catalyst development for the synthesis of ozonides and tetraoxanes under heterogeneous conditions. Disclosure of an unprecedented class of fungicides for agricultural application]. *Chem. Eur. J.*, 2020, vol.26, no.21, pp.4734-4751.
9. Kuznetsov V.M., Khusnitdinov K.R., Mriasova L.M., Kolbin A.M., Khusnitdinov R.N., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. *Issledovanie gerbitsidnoi aktivnosti novykh gidroksipropil'nykh proizvodnykh khlorfenolov* [Study of herbicidal activity of new hydroxypropyl derivatives of chlorophenols]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2013, vol.20, no.2, pp.110-114.
10. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes]. *Tetrahedron*, 2016, vol.72, no.23, pp.3277-3281.
11. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxazaspiroalkanes]. *Tetrahedron*, 2018, vol.74, no.15, pp.1749-1758.
12. *GOST 12044-93 Semena sel'skokhozyaystvennykh kul'tur. Metody opredeleniya zarazhennosti bolezniami* [State Standard 12044-93 Agricultural Crop Seeds. Methods for Determining Disease Infestation]. Moscow, Standartinform Publ., 2011, 8 p.