

УДК 632.95

СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ФУНГИЦИДНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ТЕБУКОНАЗОЛА С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ МЕХАНОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

¹Халиков С.С., ²Душкин А.В., ³Давлетов Р.Д., ²Евсеев В.И.

¹ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук», Москва, e-mail: salavatkhaliqov@mail.ru;

²ФГБУН «Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения
Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: dushkin@solid.nsk.su;

³ГБУ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов
роста растений с опытно-экспериментальным производством Академии наук Республики
Башкортостан», Уфа, e-mail: adik02@mail.ru

Современное сельское хозяйство нуждается в эффективных и малотоксичных фунгицидах. В работе предложен инновационный метод создания перспективных препаратов на основе твердофазной механохимической технологии, в основе которой лежит процесс механохимического синтеза эффективных фунгицидных препаративных форм в виде супрамолекулярных комплексов на основе действующего вещества – фунгицида тебуконазола с водорастворимыми полимерами. Комплексы в виде твердых дисперсий обладали более высокими значениями водорастворимости и проявляли высокую фунгицидную активность против возбудителей корневой гнили (*Helminthosporium* spp., *Fusarium* spp.) и других видов грибов (в частности, *Penicillium* spp.) при более низких нормах расхода тебуконазола (10–30 г/тн) по сравнению с применяемыми фирменными препаратами (напр., Раксил КС – рекомендуемая норма 60 г/тн). Разработанные и предлагаемые для применения препараты были не только экономически более выгодными, но и менее токсичными. Сделаны выводы о влиянии природы полимеров и состава комплексов на фунгицидную активность полученных препаратов. Полученные положительные результаты позволяют рекомендовать предложенную в работе технологию механохимической модификации д.в. тебуконазола для создания других инновационных сельскохозяйственных препаратов с различным спектром биологического действия.

Ключевые слова: фунгициды, тебуконазол, водорастворимые полимеры, измельчение, твердые дисперсии, механохимия, супрамолекулярные комплексы, фунгицидная активность

THE CREATION OF INNOVATIVE FUNGICIDES BASED ON TEBUCONAZOLE AND MECHANOCHEMICAL PROCESSES

¹Khalikov S.S., ²Dushkin A.V., ³Davletov R.D., ²Evseenko V.I.

¹A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: salavatkhaliqov@mail.ru;

²Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: dushkin@solid.nsk.su;

³State Budget Institution «Scientific-Research Technological Institute of Herbicides
and Plant growth regulators with the experimental production of the Academy of Sciences
of the Republic of Bashkortostan», Ufa, e-mail: adik02@mail.ru

Modern agriculture needs effective and low-toxic fungicides. In this paper we propose an innovative method for creating advanced products based on mechanochemical technology, which is based on the process of synthesis of effective fungicides in the form of supramolecular complexes on the basis of solid state tebuconazole fungicide with water soluble polymers. Complexes as solid dispersions has higher values and water solubility exhibited high fungicidal activity against root rot pathogens (*Helminthosporium* spp., *Fusarium* spp.) and other fungi (in particular, *Penicillium* spp.) At lower rates of tebuconazole (10–30 g/t) compared with the applicable brand drugs (for example, Raxil SC with recommended rate of 60 g/t). Designed and offered for use of fungicides were not only more economical but also less toxic. The conclusions about the impact of the nature and composition of the polymer complexes on the fungicidal activity of these preparations was done. The obtained positive results allow us to recommend the proposed technology of the mechanochemical modification of nutrient tebuconazole for the creation of other innovative agricultural products with different spectrum of biological activities.

Keywords: fungicides, tebuconazole, water-soluble polymers, grinding, solid dispersions, mechanochemistry, supramolecular complexes, fungicidal activity

Современное сельскохозяйственное производство, направленное на обеспечение человечества безопасной и высококачественной продукцией, невозможно представить без применения инновационных препаратов (химических и биологических средств защиты растений) для получения высоких урожаев, их сохранения и рационального использования [3].

Известно, что эффективность пестицидных препаратов зависит не только от природы их действующего вещества (д.в.) и его активности, но во многом определяется правильным выбором его препаративной формы [6], позволяющей не только сохранить полезные свойства д.в., но и увеличить стабильность рабочих растворов, улучшить качество нанесения и адгезию препарата

на обрабатываемую поверхность. И поэтому разработка препаративных форм ХСЗР является актуальной проблемой современной науки и производства и ее можно рассматривать как ступень в создании средств доставки д.в. к месту его биологического действия.

Целью настоящего исследования является поиск и создание новых фунгицидных препаратов на основе тебуконазола (ТБК) путем распространения ранее разработанной технологии повышения растворимости практически нерастворимого ТБК посредством его механохимической модификации, как это было представлено ранее на примере антигельминтных препаратов [10,11].

Учитывая существенное увеличение водорастворимости полученных комплексов по сравнению с самим ТБК, надо было ожидать соответствующие изменения в фунгицидной активности новых препаратов. Оценка биологической активности подтвердила высказанные предположения.

Экспериментальная часть

Для исследования выбраны следующие объекты:

1) д.в. тебуконазола-(RS)-4,4-диметил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1-п-хлорфенилпентан-3-ола [4] с содержанием ТБК не менее 99%.

2) Арабиногалактан (Фибролар С) – аморфный порошок светло-кремового цвета, производство ООО «Химия древесины» (Иркутск), ТУ-9363-021-39094141-08; серия 19092010.

3) Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК 200/05), поливинилпирролидон (ПВП 12600) и бета-циклодекстрин – фармакопейно-чистые.

4) Пектин по ГОСТ Р-51806-2001.

Механохимическая обработка ТБК с полимерами, анализ гранулометрического состава, определение водорастворимости, рентгенофазовый анализ (РФА) и дифференциально-сканирующую колориметрию (ДСК) продуктов механической обработки проводили по методикам, описанным ранее [11].

Результаты исследования и их обсуждение

До 90-х годов прошлого столетия разработка препаративных форм пестицидов проводилась на базе двух отраслевых институтов:

– ВНИИХСР (г. Москва) специализировался на инсектицидах, фунгицидах и протравителях;

– ВНИТИГ (г. Уфа) разрабатывал препаративные формы регуляторов роста и гербицидов.

В настоящее время объем исследований в этих центрах либо значительно сокращен, либо эти центры просто перестали существовать. Поэтому отечественные производители сельскохозяйственной продукции ориентированы либо на импортную продукцию известных компаний [1], либо на препараты

современных отечественных производителей (компания «Целково-Агрохим», ЗАО «Август» и пр.) [3]. Надо отметить, что в этих компаниях, объективно понимая важную роль препаративной формы в конечном продукте, уделяется должное внимание разработкам в этом технологическом аспекте [4].

Результаты наших исследований по разработке научных основ технологии препаративных форм ХСЗР были успешно применены при внедрении фунгицидных и гербицидных препаратов в виде смачивающихся порошков (СП) и суспензионных концентратов (СК) [7,8]. Кроме того, нами были установлены закономерности в подборе ПАВ и других наполнителей в рецептурах рекомендуемых препаративных форм [9].

Анализ современных исследований в области создания высокоэффективных сельскохозяйственных препаратов указывает на перспективность получения тонкодиспергированных систем. В частности, системы с наноразмерными частицами д.в. обладали высокой биологической эффективностью [4]. Нами также были разработаны препаративные формы на основе серы, состоящие на 80% из наночастиц [10]. Получение таких препаративных форм стало возможным при совместной механохимической обработке серы с полимерами.

Для получения препаративных форм с наноразмерными частицами известные мировые и отечественные производители ХСЗР предлагают свои решения в виде широкого ассортимента препаративных форм на основе тебуконазола [1].

Наши попытки получения нанодисперсного порошка тебуконазола при его индивидуальном измельчении в планетарно-центробежной мельнице АГО-2 не дали ожидаемого результата, т.к. при измельчении порошкообразной субстанции ТБК наступает равновесие между процессами измельчения и агрегации тонкодиспергированных частиц, как это было описано ранее [5]. При совместном же измельчении субстанции ТБК с полимерами удалось получить наноструктурированные порошки, видимо из-за включения наночастиц тебуконазола в матрицу полимера. При этом удалось увеличить водорастворимость препаратов в десятки раз. Такое значительное увеличение показателя растворимости объясняется образованием супрамолекулярных комплексов типа «гость-хозяин», для которых величина водорастворимости зависит как от природы полимера, соотношения «тебуконазол-полимер», так и способов механической обработки [12]. В табл. 1 приведены данные о водорастворимости тебуконазола и его супрамолекулярных комплексов с полимерами.

Таблица 1

Водорастворимость тебуконазола (ТБК) и его супрамолекулярных комплексов с полимерами, полученных в измельчителе-активаторе АГО-2

№ п/п	Состав комплексов (весовое соотношение)	Данные по водорастворимости образцов	
		Растворимость, мг/л (ВЭЖХ)	Увеличение
1	ТБК-исходная субстанция	40	–
2	ТБК:арабиногалактан = 1:5.	488	12.2
3	ТБК:пектин = 1:5	97	2.4
4	ТБК:бета-циклодекстрин = 1:1	528	13.2
5	ТБК:поливинилпирролидон = 1:5	185	4.6
6	ТБК-гидроксиэтилкрахмал = 1:2	80	2.0

Анализ показателей водорастворимости показывает, что:

– водорастворимость супрамолекулярных комплексов во всех случаях выше такой для исходного тебуконазола;

– абсолютная величина водорастворимости во многом определяется природой полимеров и она имеет наименьшее значение в случае полимеров, состоящих из звеньев, содержащих циклические фрагменты (пектин, ГЭК);

– увеличение соотношения полимер-тебуконазол не приводит к адекватному увеличению водорастворимости, а более значимым является фактор природы полимера и его физико-химические особенности.

Полученные данные РФА и ДСК механически обработанных смесей тебуконазола (ТБК) с арабиногалактаном (АГ) и бета-циклодекстрином приведены на рис. 1 и 2.

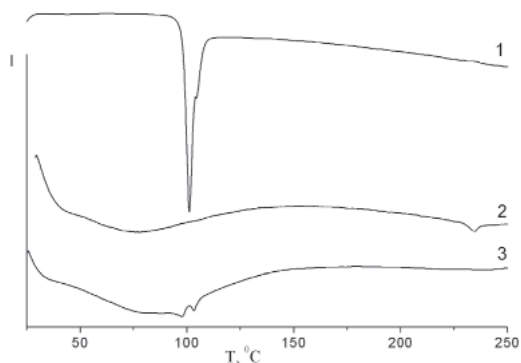
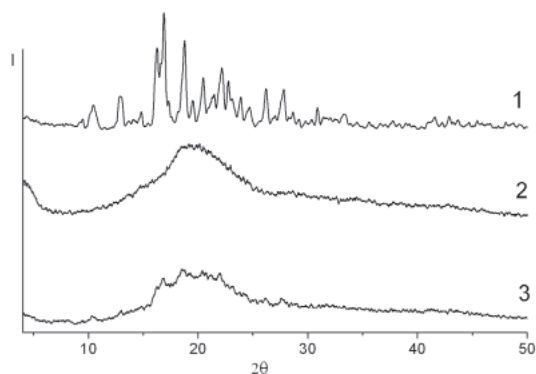


Рис. 1 Рентгенограммы и ДСК-кривые ТБК(1), АГ(2) и механически обработанной смеси ТБК:АГ(1:5) в мельнице АГО-2 в течение 5 минут

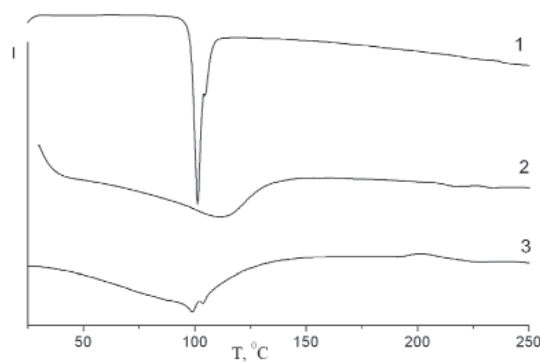
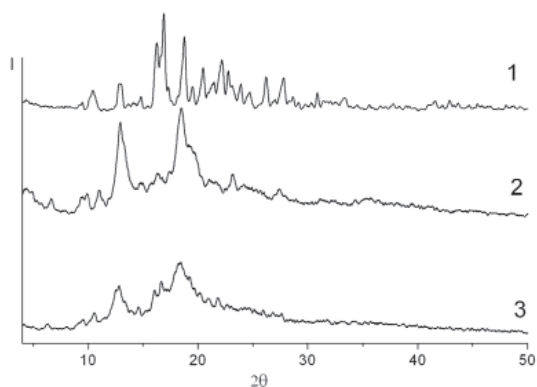


Рис. 2 Рентгенограммы и ДСК-кривые ТБК(1), бета-циклодекстрина (2) и механически обработанной смеси ТБК: бета-циклодекстрин (1:1) в мельнице АГО-2 в течение 5 минут

Из них следует, что при механохимической обработке происходит частичное разупорядочение кристаллической фазы

тебуконазола, вплоть до полной потери кристалличности в случае ТБК:АГ или образования новых кристаллических фаз

в системе ТБК:ЦД. Также возможно молекулярное диспергирование в избыток твердой фазы полисахаридов. Аналогичные изменения наблюдаются в остальных полученных образцах.

Значительное увеличение водорастворимости комплексов предполагало и изменение биологической активности препаратов по сравнению с самим ТБК. Для проверки такого предположения нами

проведены испытания синтезированных комплексов на фунгицидную активность на искусственно зараженных семенах яровой пшеницы против основных возбудителей болезней корневой гнили: *Bipolaris sorokiniana* (*Helminthosporium sativum*), *Fusarium gramineum*, *Fusarium culmorum* и грибов рода *Penizillium* spp. по [2]. Полученные данные представлены в табл. 2–4.

Таблица 2

Фунгицидная активность ТБК и его комплекса с бета-циклодекстрином

	Препарат	Норма расхода, г/тн (в пересчете на ТБК)	Лабораторная всхожесть, %	Пораженность корневыми гнилями (<i>Helminthosporium</i> spp + <i>Fusarium</i> spp.), %		Пораженность другими грибами (<i>Penizillium</i> spp.), %	
				Поражен.	Эффектив.	Поражен.	Эффектив.
1	Контроль	–	65,0	66,2	–	16,9	–
2	Раксил, 60 г/л (эталон)	5	78,0	7,0	89,4	6,4	62,1
3		10	89,0	3,4	94,9	6,7	60,4
4		15	91,0	1,1	98,3	6,6	60,9
5		30	86,0	0	100,0	2,3	86,4
6		60	93,0	0	100,0	3,2	81,1
7		ТБК-бетацклодекстрин (1:1)	5	86,0	2,3	96,5	9,3
8	10		84,0	1,2	98,2	4,8	71,6
9	15		90,0	1,1	98,3	6,7	60,4
10	30		86,0	0	100,0	2,3	86,4
11	60		95,0	0	100,0	1,0	94,1

Анализ данных табл. 2 показывает, что супрамолекулярный комплекс ТБК:ЦД (1:5), обладая значительно большим показателем водорастворимости (в 13,2 раза выше, чем сам ТБК), не изменял также ожидаемо фунгицидную активность. Препарат обладал высокой активностью, которая была свойственна активности применяемого на практике препарата «Раксил» (Байер Кроп Сайенс), представляющего собой суспензионный концентрат с содержанием ТБК в количестве 60 г/л [1]. Причем равная активность сохранялась при изменении нормы расхода препарата от 10 до 60 г/тн семян, что является немаловажным, т.к. в биоиспытаниях для сравнения взята не сама субстанция ТБК (что было невозможно из-за его нерастворимости в воде), а ее высококачественная препаративная форма с достаточно высокой степенью дисперсности. Поэтому надо понимать, что показатели фунгицидной активности самой субстанции ТБК будут значительно уступать таковым комплекса ТБК:ЦД (1:5).

Аналогичная корреляция фунгицидной активности наблюдается при сравнении комплекса ТБК:пектин (1:5) и Раксила (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что незначительное увеличение водорастворимости комплекса с пектином (в 3 раза выше, чем ТБК) также не существенно изменяет активность по сравнению с эталоном – Раксилом. Сравнение данных табл. 2 и 3 позволяет заключить, что фунгицидная активность комплексов в большей степени определяется не абсолютным показателем водорастворимости, а природой полимера и соотношением ТБК-полимер.

Абсолютно иная картина по фунгицидной активности наблюдается в случае супрамолекулярных комплексов ТБК с гидроксипропилкрахмалом и арабиногалактаном (табл. 4), а именно, несмотря на то, что водорастворимость этих комплексов не столь существенно (как в случае с бета-циклодекстрином) выше таковой исходного ТБК, их фунгицидная активность превышает таковые эталонного образца – Раксила. Причем 100%-я активность сохраняется даже при снижении нормы расхода препаратов до 10–15 г/тн, при которой активность эталонного образца составляет 94–95%.

Таблица 3

Фунгицидная активность ТБК и его комплекса с пектином

	Препарат	Норма расхода, г/тн (в пересчете на ТБК)	Лабораторная всхожесть, %	Пораженность корневыми гнилями (Helminthosporium spp + Fusarium spp.), %		Пораженность другими грибами (Penizillium spp.), %	
				Поражен.	Эффектив.	Поражен.	Эффектив.
1	Контроль	–	65,0	66,2	–	16,9	–
2	Раксил, 60 г/л (эталон)	5	78,0	7,0	89,4	6,4	62,1
3		10	89,0	3,4	94,9	6,7	60,4
4		15	91,0	1,1	98,3	6,6	60,9
5		30	86,0	0	100,0	2,3	86,4
6		60	93,0	0	100,0	3,2	81,1
7	ТБК-пектин (1:5)	5	89,0	5,6	91,5	10,1	40,2
8		10	90,0	1,1	98,3	5,6	66,9
9		15	86,0	0	100,0	8,1	52,1
10		30	82,0	1,2	98,2	7,3	56,8
11		60	86,0	0	100,0	3,5	79,3

Таблица 4

Фунгицидная активность ТБК и его комплексов с ГЭК и АГ

	Препарат	Норма расхода, г/тн (в пересчете на ТБК)	Лабораторная всхожесть, %	Пораженность корневыми гнилями (Helminthosporium spp + Fusarium spp.), %		Пораженность другими грибами (Penizillium spp.), %	
				Поражен.	Эффектив.	Поражен.	Эффектив.
1	Контроль	–	65,0	66,2	–	16,9	–
2	Раксил, 60 г/л (эталон)	5	78,0	7,0	89,4	6,4	62,1
3		10	89,0	3,4	94,9	6,7	60,4
4		15	91,0	1,1	98,3	6,6	60,9
5		30	86,0	0	100,0	2,3	86,4
6		60	93,0	0	100,0	3,2	81,1
7	ТБК-гидроксиэтикрахмал (1:2)	5	87,0	2,3	96,5	5,7	66,3
8		10	90,0	0	100,0	5,6	66,9
9		15	92,0	0	100,0	3,3	80,5
10		30	85,0	0	100,0	4,7	72,2
11		60	86,0	0	100,0	2,3	86,4
12	ТБК-арабиногалактан (1:5)	5	86,0	5,8	91,2	9,3	45,0
13		10	89,0	2,2	96,7	5,6	66,9
14		15	90,0	0	100,0	3,3	80,5
15		30	90,0	0	100,0	5,6	66,9
16		60	87,0	0	100,0	1,1	93,5

Обобщая данные табл. 2–4, можно сделать следующие выводы:

– нет строгой корреляции между величинами увеличения водорастворимости и данными фунгицидной активности, т.е. нельзя исключать влияния природы самих полимеров и их собственной биологической активности;

– активность супрамолекулярных комплексов определяется не только природой полимеров, но и соотношением «ТБК-полимер»;

– нельзя исключать и влияние дисперсности полученных комплексов, из которой следует, что комплексы с АГ представлены в основном в нанометровом диапазоне, по-

звляющем частицам ТБК наиболее близко подойти к биологическим рецепторам.

Заключение

Проведенные исследования и полученные результаты подтвердили возможность получения эффективных фунгицидных препаратов на основе тебуконазола путем механохимической модификации д.в. известных препаратов с водорастворимыми полимерами. Предлагаемая технология является вполне доступной и экологически перспективной, т.к. исключает использование органических растворителей, процессов растворения, нагревания и основана на одностадийном твердофазном синтезе с количественным выходом целевых продуктов. Эта технология является универсальной и приемлема для модификации различного класса биологически активных препаратов как для сельского хозяйства, так и медицины.

Список литературы

1. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. – М., 2010. – 840 с.
2. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта с основами статистической обработки результатов. – М.: Колос, 1979. – 416 с.
3. Захаренко В.А. Пестициды в аграрном секторе России конца XX – начала XXI века // Агрохимия. – 2008. – № 11. – С. 86–96.
4. Нестерова Л.М., Елиневская Л.С., Березина Л.А. Новые технологии препаративной формы пестицидов // Агрохимия. – 2009. – № 1. – С. 33–37.
5. Поверхностные явления в дисперсных системах. Физико-химическая механика. – под ред. Ребиндера П.А. – М.: Наука. 1979. – 384 с.
6. Тропин В.П. Прогрессивные формы пестицидных препаратов и способы их применения // Защита и карантин растений. – 2007. – № 6. – С. 32–33.
7. Халиков С.С., Сапарбоева Н.К., Арипов Х.Н. Процессы измельчения в технологии приготовления БАС. I. Смачивающиеся порошки // Узбекский хим. журнал. – 1994. – № 5. – С. 71–77.
8. Халиков С.С., Сапарбоева Н.К., Арипов Х.Н. Процессы измельчения в технологии приготовления БАС. II. Суспензионные концентраты // Узбекский хим. журнал. – 1994. – № 6. – С. 50–54.
9. Халиков С.С., Сапарбоева Н.К., Тилляев С.К., Алимов А., Абдукаримов Х., Арипов Х.Н. // Узбекский хим. журнал. – 1995. – № 1. – С. 72–76.
10. Халиков С.С., Халиков М.С. Модификация свойств сельскохозяйственных препаратов путем их механоактивации с полимерами // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т. 25. – № 8. – С. 20–26.

11. Халиков С.С., Халиков М.С., Душкин А.В., Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиулина А.М. // Химия уст. разв. – 2011. – Т. 19. – № 6. С. 705–710.

12. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. // in book The Complex World of Polysaccharids, ed. by Dr. D.N. Karunaratn. – Publisher: InTech. – 2012. – P. 573–602.

References

1. Gosudarstvennyy katalog pestitsidov i agrokhimikatov, razreshennykh k primeneniyu na territorii Rossiyskoy Federatsii [National catalog of pesticides and agrochemicals permitted for use in the Russian Federation]. M., 2010. 840 p.
2. Dospikhov B.A. Metodika polevogo opyta s osnovami statisticheskoy obrabotki rezultatov [Methods of field experience with the fundamentals of statistical analysis of the results]. M., Kolos, 1979. 416p.
3. Zakharenko V.A. Agrokhiimiya, 2008, no. 11, pp. 86–96.
4. Nesterova L.M., Elinevskaya L.S., Berezina L.A. Agrokhiimiya, 2009, no. 1, pp. 33–37.
5. Poverkhnostnye yavleniya v dispersnykh sistemakh. Fiziko-khimicheskaya mekhanika [Surface phenomena in disperse systems. Physico-chemical mechanics]. – red. Rebinder P.A. M., Nauka, 1979, 384 p.
6. Tropin V.P. Zashchita i karantin rasteniy, 2007, no. 6, pp. 32–33.
7. Khalikov S.S., Saparboeva N.K., Aripov H.N. Uzbekskiy khim.zhurnal, 1994, no. 5, pp. 71–77.
8. Khalikov S.S., Saparboeva N.K., Aripov H.N. Uzbekskiy khim.zhurnal, 1994, no. 6, pp. 50–54/
9. Khalikov S.S., Saparboeva N.K., Tillyaev S.K., Ali-mov A., Abdulkarimov H., Aripov H.N. Uzbekskiy khim.zhurnal, 1995, no. 1, pp. 72–76.
10. Khalikov S.S., Khalikov M.S. Butlerovskie soobsheniya, 2011, v.25, no. 8, pp. 20–26.
11. Khalikov S.S., Khalikov M.S., Dushkin A.V., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Buranbaev V.S., Fazlaev R.G., Galimova V.Z., Galiulina A.M. Khimiya ust. Razv, 2011, v.19, no. 6, pp. 705–710.
12. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. // in book The Complex World of Polysaccharids, ed. by Dr. D.N. Karunaratn. – Publisher: InTech. 2012. pp. 573–602.

Рецензенты:

Мордвинов В.А., д.б.н., заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией молекулярной и клеточной биологии Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской Академии наук, г. Новосибирск;

Поляков Н.Э., д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской Академии наук, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 22.11.2013.