



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012102969/13, 27.01.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.01.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.01.2012

(45) Опубликовано: 20.09.2013 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2040898 C1, 09.08.1995. СТРЕЛКОВ В.Д. Поиск новых регуляторов роста растений и гербицидных антидотов. Актуальные вопросы биологизации растений. - Пушино, 2000, с.152-155. RU 2358973 C1, 20.06.2006. RU 2277335 C2, 10.06.2006. US 20100261680 A, 14.10.2010.

Адрес для переписки:

350072, г.Краснодар, ул. Московская, 2,
ФГБОУ ВПО "КубГТУ", отдел
интеллектуальной и промышленной
собственности, начальнику ОИПС Л.В.
Разведской

(72) Автор(ы):

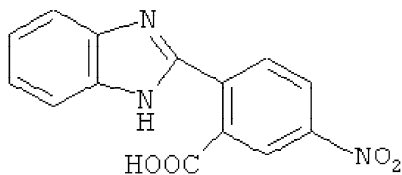
Громачевская Елена Всеволодовна (RU),
Крапивин Геннадий Дмитриевич (RU),
Пилипенко Аркадий Сергеевич (RU),
Исакова Лидия Ивановна (RU),
Стрелков Владимир Денисович (RU),
Чубенко Тамара Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Кубанский государственный
технологический университет" (ФГБОУ
ВПО "КубГТУ") (RU)(54) 2-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-5'-НИТРОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА - АНТИДОТ
ГЕРБИЦИДА ГОРМОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ
КИСЛОТЫ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к сельскому хозяйству. 2-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойная кислота формулы 1 является антидотом для защиты проростков подсолнечника от отрицательного действия гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты:



1

Осуществляют взаимодействие о-фенилендиамина с 2-формил-5-нитробензойной кислотой в соотношении 1:1 в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 1,5 час. Изобретение позволяет снизить температурный режим и сократить время проведения реакции. 2 н.п. ф-лы, 4 табл, 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A01N 25/32 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012102969/13, 27.01.2012

(24) Effective date for property rights:
27.01.2012

Priority:

(22) Date of filing: 27.01.2012

(45) Date of publication: 20.09.2013 Bull. 26

Mail address:

350072, g.Krasnodar, ul. Moskovskaja, 2, FGBOU
VPO "KubGTU", otdel intellektual'noj i
promyshlennoj sobstvennosti, nachal'niku OIPS
L.V. Razvedskoj

(72) Inventor(s):

**Gromachevskaja Elena Vsevolodovna (RU),
Krapivin Gennadij Dmitrievich (RU),
Pilipenko Arkadij Sergeevich (RU),
Isakova Lidija Ivanovna (RU),
Strelkov Vladimir Denisovich (RU),
Chubenko Tamara Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

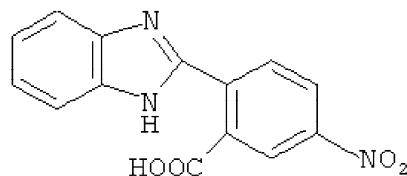
**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Kubanskij
gosudarstvennyj tekhnologicheskij universitet"
(FGBOU VPO "KubGTU") (RU)**

**(54) 2-(1N-BENZIMIDAZOL-2-YL)-5'-NITROBENZOIC ACID-ANTIDOTE OF HORMONIC ACTION
HERBICIDE OF 2,4-DICHLORPHENOXYACETIC ACID AND METHOD OF ITS OBTAINING**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to agriculture. 2-(1N-benzimidazol-2-yl)-5'-nitrobenzoic acid of formula 1 is antidote for protection of sunflower seedlings from negative action of herbicide of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid:



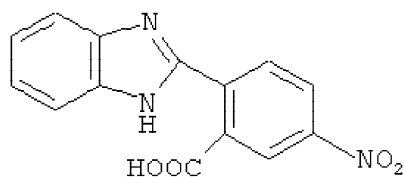
1

Interaction of o-phenylenediamine with 2-formyl-5-nitrobenzoic acid in ratio 1:1 in acetic acid at room temperature for 1.5 hour is carried out.

EFFECT: invention makes it possible to reduce temperature mode and reduce reaction time.

2 cl, 4 tbl, 2 ex

Изобретение относится к новому биологически активному соединению - 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоте формулы 1, защищающему проростки и вегетирующие растения подсолнечника от отрицательного действия гербицида 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (2,4-Д), и способу его получения.

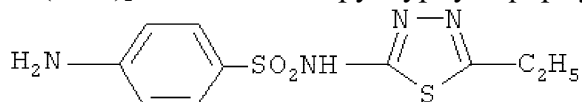


1

Соединение 1, его химические и биологические свойства в литературе не описаны.

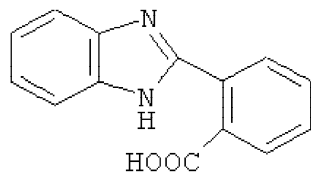
Известны вещества - антидоты, обладающие способностью ослаблять токсическое действие гербицидов на сельскохозяйственные культуры. Антидоты усиливают метаболическую детоксикацию гербицида в растении, в частности, за счет повышения активности глутатион-S-трансферазной системы. Они вносятся в почву отдельно и совместно с гербицидами, или используются для предпосевной обработки семян [Стрелков В.Д. Поиск новых регуляторов роста растений и гербицидных антидотов. // Актуальные вопросы биологизации растений. Пушкино, 2000. - С.152-155; Гилязетдинов Ш.Я., Узьянбаев А.Х., Лукьянов С.А., Мухутдинов Ф.Г. Исследование росторегулирующей и протекторной активности иммуностимуляторов в смеси с гербицидами. // Создание высокопродуктивных агроэкосистем на основе новой парадигмы природопользования: Сб. докл. науч.-прак. конф. Уфа, 2001, С.372-378].

Антидотной активностью по отношению к 2,4-Д обладает препарат 2-n-(аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол (этазол), являющийся аналогом по свойствам [Патент №2040898 РФ. Антидот гербицида гормонального действия 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты на вегетирующих растениях подсолнечника / В.Д. Стрелков, Л.И. Исакова, М.И. Калита, Л.Н. Литвинова, Т.И. Чубенко // Б.И., №22, 46(1995)] и имеющий структурную формулу 2.



2

Аналогом по структуре заявленного соединения является 2-(1H-бензимидазол-2-ил)бензойная кислота [2-(2-карбоксифенил)бензимидазол] формулы 3 [В.В. Ляковский, З.В. Войтенко, А.В. Ковтуненко. 1H-Изоиндоло[2,1-a]бензимидазолы. // ХГС, №3, 323-351 (2007)]; [Christopher J. Perry. A new kinetic model for the acid-catalysed reactions of N-(2-aminophenyl)phthalamic acid in aqueous media. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: Physical Organic Chem.; 5; 1997; 977]; [A. Bistrzycki Ueber die Einwirkung von o-Diaminen auf o-Aldehydobenzoesauren. // Chem. Ber., 1891; Bd. 24; S.627-630].

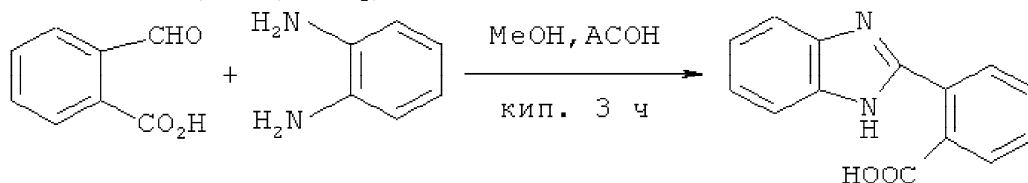


3

Сведения об антидотной активности аналога по структуре в литературе

отсутствуют.

Способ получения 2-(1H-бензимидазол-2-ил)бензойной кислоты [2-(2-карбоксифенил)бензимидазола] (3) состоит в кипячении в метаноле эквимолярных количеств о-фенилендиамина (о-ФДА) и 2-формилбензойной кислоты (в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты) в течение 3-х ч. Продукт концентрируют, фильтруют и перекристаллизовывают из этанола, выход 89%. [Sh.N. Khattab., Y.H. Seham, A. EL-Faham, A.M. EL-Massry, A. Amer. Reaction of Phthalaldehydic Acid with Different Substituted Aniline as well as Hydrazine Derivatives. // J. Heterocyclic Chem., vol.44, pp.617-626.]. Окончательная структура соединения 3 установлена в работе [Л.Ю. Ухин, Л.Г. Кузьмина, Л.В. Белоусова, Е.Н. Шепеленко. о-Формилбензойная кислота в синтезе производных бензимидазола. // Тез. докл. на второй междунар. Научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Железноводск, 2011, с.241];

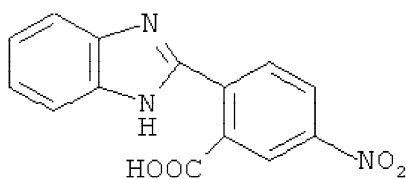


3

Представленный способ получения аналога по структуре (соединение 3) является способом-аналогом.

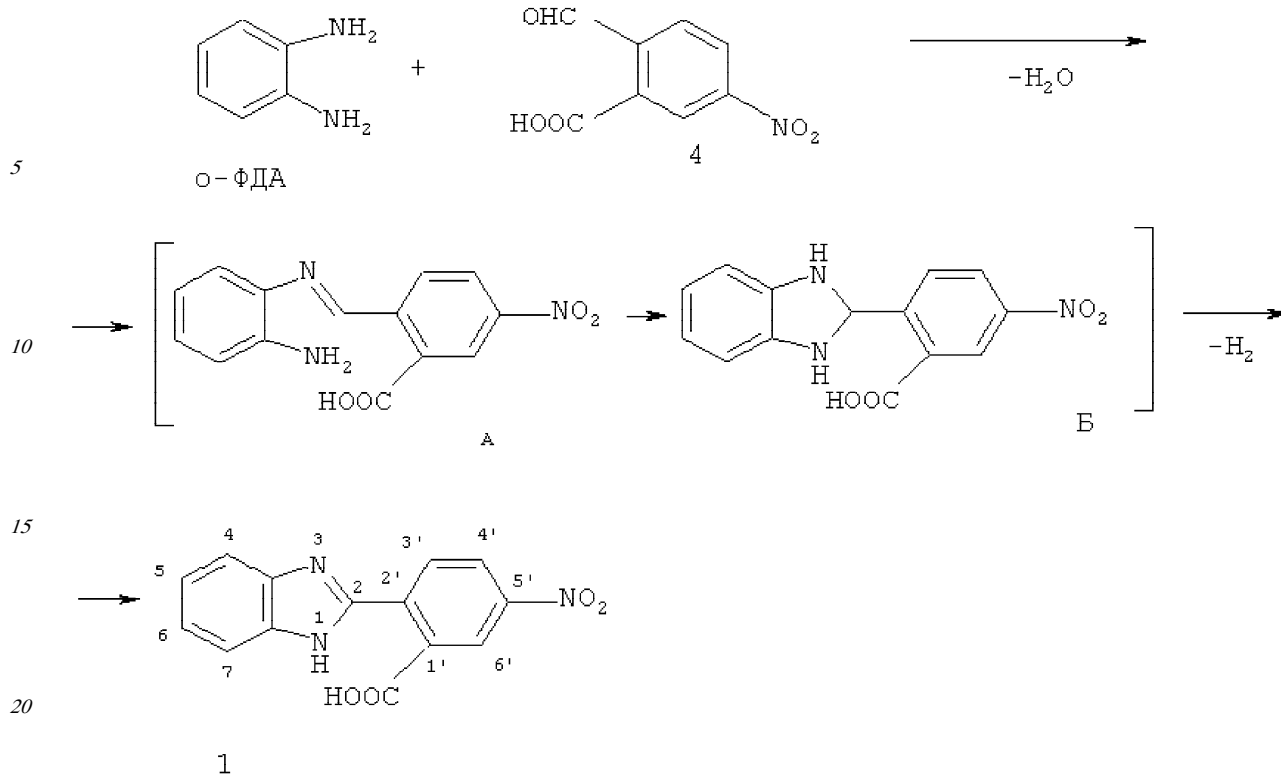
Техническим результатом изобретения является синтез нового соединения в ряду 2-замещенных бензимидазолов - антидотов гербицида гормонального действия 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты - с целью расширения ассортимента веществ подобного назначения и упрощения способа их получения.

Технический результат достигается тем, что 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойная кислота формулы 1 обладает антидотными свойствами гербицидов гормонального действия 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты для защиты проростков и вегетирующих растений подсолнечника, что приводит к увеличению урожайности семян подсолнечника.



1

В способе получения 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты формулы 1, о-ФДА подвергают взаимодействию с 2-формил-5-нитробензойной кислотой 4 в соотношении 1:1 в уксусной кислоте при комнатной температуре.



25 Хотя указанное взаимодействие протекает как последовательность реакций образования моноимина А с последующей гетероциклизацией в бензимидазолин Б и реакции дегидрирования, характерных для взаимодействий о-ФДА с оксосоединениями [К.Н. Зеленин, И.В. Украинцев, В.В. Алексеев. Интермедиаты реакции о-фенилендиамина с карбонильными соединениями и их последующие превращения. // ХГС, 363, 1998], выделить промежуточные продукты А и Б в данных условиях не удастся. За ходом реакции следили методом ТСХ (пластины Silufol UV-254, система бензол-спирт (4:1), проявитель - пары йода).

30 Соединение 1 идентифицировано по совокупности данных элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. ИК-спектры записаны в вазелиновом масле, спектры ПМР - в растворе ДМСО-d₆.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Изучение антидотной активности 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты 1.

40 Испытания соединения 1 на антидотную активность к 2,4-Д проводились на подсолнечнике сорта "Мастер" в лабораторных и полевых условиях. При лабораторных исследованиях проросшие семена подсолнечника с длиной зародышевого корешка 2-4 мм помещают на 1 ч в раствор 2,4-дихлоруксусной кислоты в концентрации 10⁻³% в расчете получения 40-60% ингибирования роста гипокотилия (эталон сравнения). После гербицидного воздействия проростки промывают водой и помещают в раствор испытываемого соединения 1 в концентрациях 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵% (вариант гербицид + антидот). Спустя 1 час семена промывают водой и раскладывают на полосы фильтровальной бумаги (10×75 см) по 20 штук, которые сворачивают в рулоны и помещают в стаканы с водой (~50 мл). Дальнейшее проращивание проводят в термостате в течение 3-х суток при t=28°C. Затем измеряют длину гипокотилия и корня проростков подсолнечника. Одновременно проводят испытания аналога по свойствам 2-п-(аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-

тиодиазола (2). Контролем служат необработанные семена.

Антидотную активность оценивают по увеличению длины корня и гипокотили проростков в варианте гербицид + антидот в сравнении с гербицидным вариантом (эталон).

Полученные данные статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты испытаний представлены в таблицах 1, 2. Соединение 1 при концентрации 10^{-3} увеличивает длину гипокотили на 14%, а при концентрации 10^{-5} - на 19%. При антидотных концентрациях 10^{-2} и 10^{-5} испытываемое вещество увеличивает длину корня на 20% и 36% соответственно по сравнению с эталоном.

Аналог по свойствам увеличивает длину гипокотили на 5-8%, а корня от 9 до 14%.

Полевые испытания соединения 1 на антидотную активность к 2,4-Д осуществлялись на экспериментальном поле ВНИИБЗР.

Растения подсолнечника сорта "Мастер" в фазу 10-16 листьев обрабатывают гербицидом 2,4-Д в дозе 12 г/га и через сутки наносят антидот (соединение 1) в дозе 200 г/га при расходе рабочей жидкости 500 л/га. Аналогично испытывают аналог по свойствам - тиодиазол 2.

В опыте предусматривались следующие варианты:

- гербицид + антидот - растения, обработанные гербицидом и через 1 сутки антидотом;

- гербицид (эталон) - растения, обработанные гербицидом;

- контроль - необработанные растения.

Опыты проводили на делянках площадью 3 м^2 , повторность пятикратная. Уборку урожая подсолнечника осуществляли в момент полного созревания семян.

Антидотный (защитный) эффект определяли по увеличению урожая семян подсолнечника в варианте гербицид + антидот относительно гербицидного варианта, который принимали за эталон.

Результаты испытаний представлены в таблице 3, откуда следует, что прибавка урожайности подсолнечника при применении антидота (соединение 1) составляет 14%, по отношению к эталону, а применение аналога по свойствам - 10%.

Поскольку предлагаемое соединение 1 снижает токсичность гербицида 2,4-Д для подсолнечника, то это позволяет без вреда для урожайности культурных растений использовать максимальную дозу наземного гербицида в присутствии соответствующего антидота [Исакова Л.И. Повышение безопасности гербицидов для культурных растений (зарубежный опыт). // Агропромышленное производство: опыт, проблемы и тенденции развития. 1988. №1. с.35-44].

Пример 2. Получение 2-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты. (1, табл.4).

Вариант 1а. Смесь 0,78 г (0,004 моль) 5-нитро-2-формилбензойной кислоты (4) и 0,432 г (0,004 моль) о-ФДА в 5-7 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре (18-20°C) в течение 1,5 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ), образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из диметилформамида, промывают водой, сушат. Выход продукта - 0,92 г (81%).

Температура плавления 290-293°C.

Найдено, %: С 59,22; Н 3,30; N 14,95; $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$;

Вычислено, %: С 59,36; Н 3,18; N 14,84.

Соединение 1 и в твердом состоянии и в растворе находится в цвит-тер-ионной форме, что подтверждается спектральными данными.

ИК-спектр (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): 2000....1800 (NH^+); 1610 (COO^-); 1526, 1358 (NO_2).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; * δ , м.д., J, Гц): 7,27 (1H, д.д., H-7); 7,29 (1H, д.д., H-4); 7,64 (1H, д.д., H-6); 7,66 (1H, д.д., H-5, $^3\text{J}_{6,7} = ^3\text{J}_{5,6} = ^3\text{J}_{4,5} = 6,0$; $^4\text{J}_{5,7} = ^4\text{J}_{4,6} = 3,0$); 8,12 (1H, д.д., H-4', $^3\text{J}_{3',4'} = 7,0$; $^4\text{J}_{4',6'} = 2,4$); 8,52 (2H, м, H-3'+H-6').

Масс-спектр, m/z: $\text{M}^+(265)$.

Из экспериментального материала по получению продукта 1 видно, что оптимальным вариантом его синтеза является вариант 1а (табл.4). Изменение температурного режима, времени реакции или соотношения реагентов нецелесообразно, поскольку ведет к снижению выхода целевого продукта.

Предлагаемый способ получения соединения 1 прост в исполнении. Преимуществом данного способа является не трудоемкость процесса и его технологичность: использование уксусной кислоты в качестве растворителя и катализатора, проведение реакции при комнатной температуре и сокращение времени ее проведения, что выгодно отличает его от способа-аналога.

Таблица 1. Антидотная активность 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты (1) и аналога по свойствам к 2,4-Д (2) на проростках подсолнечника (оценка по длине гипокотыля в условиях лабораторного опыта).

| Антидот | Контроль | Гербицид (эталон) | Гербицид + антидот в концентрации, % | | | | | | | |
|-----------|----------|-------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|---|----------------------|---|----------------------|---|
| | | | 10^{-2} | | 10^{-3} | | 10^{-4} | | 10^{-5} | |
| | | | длина гипокотыля, мм | длина гипокотыля, мм | длина гипокотыля, мм | увеличение длины гипокотыля в сравнении с эталоном, % | длина гипокотыля, мм | увеличение длины гипокотыля в сравнении с эталоном, % | длина гипокотыля, мм | увеличение длины гипокотыля в сравнении с эталоном, % |
| 1 | 84 | 43 | 44 | 102 | 49 | 114 | 41 | 95 | 51 | 119* |
| Аналог(2) | 80 | 37 | 36 | 97 | 39 | 105 | 33 | 89 | 40 | 108 |

* Различия между вариантами гербицид + антидот и гербицид, достоверны при $P=0,90$

Таблица 2. Антидотная активность 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты (1) и аналога по свойствам к 2,4-Д (2) на проростках подсолнечника (оценка по длине корня в условиях лабораторного опыта).

| Антидот | Контроль | Гербицид (эталон) | Гербицид + антидот в концентрации, % | | | | | | | |
|-----------|----------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|--|
| | | | 10^{-2} | | 10^{-3} | | 10^{-4} | | 10^{-5} | |
| | | | длина корня, мм | длина корня, мм | длина корня, мм | увеличение длины корня в сравнении с эталоном, % | длина корня, мм | увеличение длины корня в сравнении с эталоном, % | длина корня, мм | увеличение длины корня в сравнении с эталоном, % |
| 1 | 137 | 45 | 54 | 120* | 51 | 113 | 47 | 104 | 61 | 136* |
| Аналог(2) | 134 | 51 | 58 | 114 | 49 | 96 | 51 | 100 | 55 | 109 |

* Различия между вариантами гербицид + антидот и гербицид достоверны при $P=0,95$

Таблица 3. Антидотная активность 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты (1) и аналога по свойствам к 2,4-Д (2) на подсолнечнике сорта "Мастер" в полевых испытаниях.

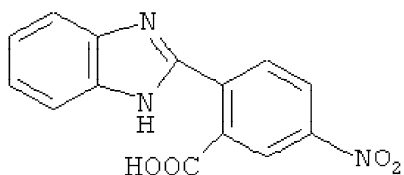
| Антидот | Вариант опыта | | | | |
|-------------------|---------------|----------------|-------------------|-------------------|---|
| | контроль | 2,4-Д (эталон) | 2,4-Д+антидот | | |
| | | | урожайность, ц/га | урожайность, ц/га | Антидотная активность, прибавка к эталону |
| урожайность, ц/га | % | | | | |
| 1 | 43,4 | 15,3 | 17,5 | 2,2 | 14 |
| Аналог (2) | 37.1 | 17,0 | 18,7 | 1,7 | 10 |

Таблица 4. Условия проведения синтеза соединения 1.

| Пример | Соотношение исходных реагентов; о-ФДА:5-нитро-2-формилбензойная кислота | Температура, °C | Время, мин. | R_f реакционной массы (бензол-спирт, 4:1) | Выход продукта, % |
|--------|---|-----------------|-------------|---|-------------------|
| 1а | 1:1 | 18-20 | 90 | 0,07 | 81,0 |
| 1б | 1:1 | 10-12 | 90 | | 60,3 |
| 1в | 1:1 | 40-45 | 90 | | 55,2 |
| 1г | 1:1,1 | 18-20 | 150 | | 73,0 |

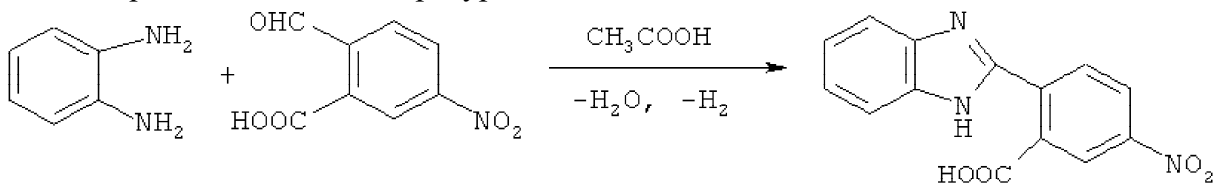
Формула изобретения

1. 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойная кислота формулы 1 - антидот гербицида гормонального действия 2,4-дихлорфеноксисуксной кислоты (2,4-Д), защищающий проростки и вегетирующие растения подсолнечника от вышеназванного гербицида



1

2. Способ получения 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-5'-нитробензойной кислоты формулы 1, характеризующийся тем, что о-фенилендиамин подвергают взаимодействию с 2-формил-5-нитробензойной кислотой в соотношении 1:1 в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 1,5 ч:



1