



Научная статья

УДК 547.544+661.162.2

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-2-43-49

Посвящается памяти профессора

Алова Евгения Михайловича

в связи с 75-летием со дня рождения.

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕРБИЦИДОВ ИЗ КЛАССА СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИН

А.А. Булатов, С.А. Савинова, С.К. Сергеева, М.А. Степаненко,
Н.П. Герасимова

Антон Александрович Булатов, магистрант; Светлана Алексеевна Савинова, магистрант; Ксения Сергеевна Сергеева, студент; Марина Анатольевна Степаненко, студент; Нина Петровна Герасимова, д.х.н., профессор кафедры ХТБАВиПМ
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр., д. 88; gerasimovanp@ystu.ru

Ключевые слова:

ХСЗР, сульфонилмочевины, гербициды, сорсCSM, биологические испытания

Аннотация. Впервые синтезированы производные сульфонилмочевины, включающие фрагменты 6-метилурацила и 1,3,4-тиадиазола, с выходом 79-81 %. Проведены полевые испытания полученных соединений с целью определения их гербицидной активности. Установлено, что синтезированные соединения проявляют гербицидную активность (53%) близкую к применяемому препарату Rubit (61%) и превышающую гербицид Магнум (41%).

Для цитирования:

Булатов А.А., Савинова С.А., Сергеева К.С., Степаненко М.А., Герасимова Н.П. Синтез новых гербицидов из класса сульфонилмочевины // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 2. С. 43-49.
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6013/view>

Введение

Среди химических средств защиты растений (ХСЗР) гербициды играют лидирующую роль. Сорные растения наносят многосторонний вред сельскому хозяйству. Они успешно конкурируют с культурными растениями за свет, элементы питания, воду. Некоторые виды сорной растительности являются питательной базой для вредителей. Например, злаковые мухи (шведская, гессенская, озимая и др.), наносящие значительный ущерб зерновым культурам, живут на разных видах пырея и других сорняках, которые служат укрытием и источником питания. Сорные растения затрудняют проведение полевых работ: обработку почвы, уход за растениями, уборку урожая. К тому же примесь семян сорняков снижает качество урожая [1].

Целью данной работы является синтез новых эффективных гербицидов из класса сульфонилмочевины.



В 70-х г.г. 20 века арсенал гербицидов пополнился новым классом – сульфонилмочевинами (рис. 1), которые ранее были известны как противодиабетические лекарственные препараты.

Производные сульфонилмочевин могут проявляют высокую гербицидную активность при нормах расхода на 1-2 порядка ниже по сравнению с традиционно применяемыми гербицидами [2]. Они составляют примерно 10% мирового рынка гербицидов [3].

Их механизм действия очень специфичен. Они оказывают ингибирующее воздействие на фермент ацетолактатсинтазу (АЛС), который катализирует биосинтез незаменимых аминокислот лейцина, изолейцина и валина [4, 5]. Так как АЛС отсутствует у теплокровных, то препараты из класса сульфонилмочевин безопасны для животных, рыб и птиц [6].

Основная часть

У истоков синтеза ХСЗР в ЯГТУ находился заведующий кафедрой органической химии, д-р хим. наук, профессор Алов Е.М. Он первым обнаружил ростостимулирующую активность у сульфониалканкарбоновых кислот на черенках чайно-гибридной розы [7]. В текущем году ряд соединений из этого класса запатентован в качестве стимуляторов роста для растений; и в настоящее время проходят полевые испытания более чем на 10 зерновых и бобовых культурах [8].

Используя компьютерный скрининг на этапе планирования синтеза, можно определить наиболее перспективные соединения, что значительно экономит время и ресурсы. Для оценки потенциальной биологической активности использовали программу scorCSM, которая позволяет предсказать вероятность активности или неактивности соединения на основе его структурной формулы. Работа scorCSM основана на анализе связи между структурой и активностью веществ из обучающей выборки, включающей более 4000 биологически активных соединений [9].

В программу вводилась формула интересовавшего нас соединения, после чего происходило её преобразование, на запрограммированный в scorCSM язык. Выдаваемые результаты представляли прогноз о гербицидной активности и токсичности. Программа scorCSM доступна в онлайн-версии. В качестве иллюстрации приведен пример анализа биологической активности (рис. 2).

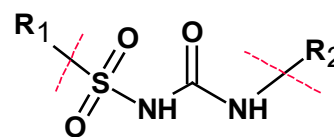


Рис. 1. Общая структурная формула сульфонилмочевины

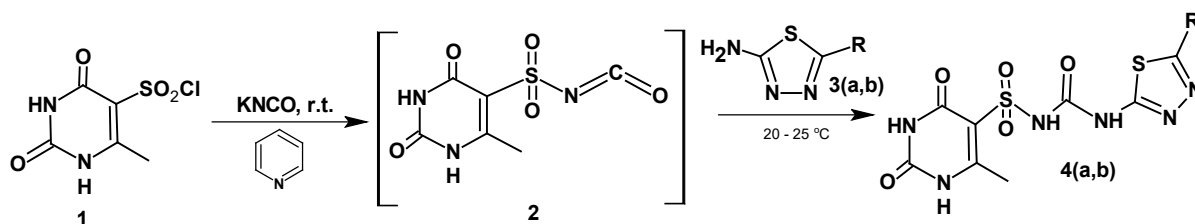
Herbicidal Activity	Environmental Toxicity			Human Toxicity			
Herbicide Activity	Honey Bee Toxicity	Avian Toxicity	Minnow Toxicity	AMES Toxicity	Rat Acute Toxicity (LD50)	Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	SMILES
Yes	No	No	2.269	No	1515.3	19.0	C1(C(=C(N(C(N1[H])=O)[H])C)[S](N([H])C(=O)N([H])C2=NN=C(S2)C(F)(F)F)=O)=O

Рис. 2. scorCSM: прогнозирование гербицидной активности



В данной работе у сульфонилмочевины в качестве заместителя R_1 использован 6-метилурацил, а в качестве R_2 – 1,3,4-тиадиазол (рис. 1). Такой выбор заместителей связан с тем, что пиримидиновое основание проявляет высокую гербицидную активность, а 1,3,4-тиадиазол используется в гербицидах сплошного действия – сульфодиазол, тиазафлурон и тебутирон. Сочетание этих фрагментов в молекуле позволяет ожидать высокую биологическую активность [10].

Существуют несколько методов получения таких замещенных сульфонилмочевин: а) на основе карбаматов; б) на основе производных мочевины; в) с использованием фосгена [11-13]. Данное исследование показало, что лучшим для получения оказался метод, в котором в качестве исходных соединений применяли 6-метилурацил-5-сульфохлорид и цианат калия в присутствии пиридина с использованием в качестве растворителя ацетонитрила, затем в реакционную смесь добавляли амин в виде свободного основания, по окончании реакции содержимое реактора обрабатывали уксусной кислотой и водой, далее выделяли целевой продукт (схема 1) [14]. В данных условиях были синтезированы новые производные сульфонилмочевин с хорошим выходом 79-81 %.



3, 4 a $R = CH_3$, b $R = CF_3$

Схема 1

Строение синтезированных соединений **4(a, b)** подтверждено совокупностью данных ИК-, ЯМР-спектроскопий.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol UV 254 в системах растворителей гексан-этилацетат (4:1) и дихлорметан-изопропанол-уксусная кислота (20:10:3). Детектирование результатов ТСХ осуществляли в УФ-свете и с использованием йодной камеры. Методом потенциометрического титрования на лабораторном иономере И-160МИ определяли содержание основного вещества в продуктах. Температуру плавления определяли на приборе для определения точки плавления Electrothermal 1102D Mel-Temp. ИК-спектры записывали в отраженном свете на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two PerkinElmer с длиной волны 700–4000 см^{-1} . Спектры ЯМР регистрировали на приборе Varian UNITY plus с рабочей частотой 400 МГц для растворов $\text{DMSO}-d_6$ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H ($\delta\text{H}=2.50$ м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.



Общая методика получения сульфонилмочевин

6-Метилурацил-5-сульфохлорид (2 г, 0.009 моль) смешивают с цианатом калия (1.12 г, 0.014 моль) и ацетонитрилом (20 мл). К полученной суспензии при интенсивном перемешивании добавляют пиридин (1.53 г, 1.56 мл, 0.019 моль) и перемешивают при температуре 20-25 °С в течение 4-5 ч (ТСХ-контроль), далее к реакционной массе добавляют 0.007 моль амина **2(a,b)** (2-амино-5-метил-1,3,4-тиадиазол или 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол) и продолжают перемешивание еще в течение 4-5 ч (ТСХ-контроль). По окончании реакции к полученной смеси по каплям добавляют 70%-ный водный раствор уксусной кислоты (2.86 г, 0.048 моль) и 20 мл воды. Через 30 мин полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают водой, сушат на воздухе

1-[(6-метил-2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)сульфонил]-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевина (4a). Выход 79%. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1158, 1328 (SO_2), 1557 (NH), 1677 (C=O), 3444, 3027 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д.): 2.48 (с, 3H, CH_3); 2.53 (с, 3H, CH_3), 6.44 (с, 1H, NH); 8.71 (с, 1H, SO_2NH); 10.67 (уш. с, 1H, NH); 10.94 (уш. с, 1H, NH).

1-[(6-метил-2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)сульфонил]-3-(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевина (4b). Выход 81%. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1132 (CF_3), 1131, 1324 (SO_2), 1657 (NH), 1717 (C=O), 3444, 3027 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д.): 2.17 (с, 3H, CH_3), 6.35 (с, 1H, NH); 8.88 (с, 1H, SO_2NH); 10.67 (уш. с, 1H, NH); 10.94 (уш. с, 1H, NH).

Биологические испытания

Биотестирование новых потенциальных гербицидов проводили по методическим рекомендациям Голубева А.С. [15]. Схема опыта представляет собой: 1) контроль (без обработки - для определения биологической эффективности); 2) эталон (Rubit и Магнум); 3) растворы вновь синтезированных соединений. Каждый вариант был выполнен в трехкратной повторности на делянках размером 100x100 см.



Рис. 3. Общая и учетная площадь делянок

Обработка сорной растительности проводилась в безветренную погоду или при слабом ветре (желательно до 3 м/с). Поскольку в экспериментальной схеме предусмотрены разные концентрации одного образца, изначально рекомендуется опрыскивать делянки, на которых будет более низкая норма применения препарата, после чего делянки с более высокой концентрацией. Опрыскивание проводилось по повторностям, сперва все делянки 1-ой повторности, после чего – все делянки 2-ой повторности и т. д.



В опытах по изучению эффективности применения гербицидов проводятся следующие учеты:

- 1) перед обработкой (количественный);
- 2) через 7 дней после обработки (количественный);
- 3) через 14 дней после обработки (количественный);
- 4) через 21 дней после обработки (весовой).

На 7 день испытаний были зафиксированы изменения объектов наблюдения, обработанных эталоном и исследуемым препаратом: появились пожелтения листьев.



Рис. 4. Фотографии изучаемых растений до обработки (а) – соединение **4b** и после (б) – соединение **4b** после 7 суток.

Биологическая эффективность применения гербицидов по отношению к контролю была рассчитана по формуле: $\mathcal{E} = \frac{K-B}{K \cdot 100}$, где: $\mathcal{E}$ – биологическая эффективность гербицида, %; K – количество или масса сорняков в контроле, экз./м² или г/м²; B – количество или масса сорняков в варианте с гербицидом, экз./м² или г/м².

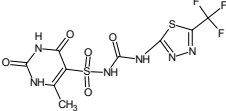
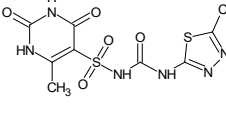
Выводы

Синтезированы новые производные сульфонилмочевин, содержащие гетероциклические фрагменты с выходом 79-81%.

В с. Вятское Некрасовского района Ярославской области был заложен опыт на сорной растительности. Образцы вносились в фазу роста и развития растений в норме применения 600-800 мг/л. В качестве эталона использовали гербициды: Rubit и Магнум. Снижение общего количества сорных растений в варианте с внесением 600 мг/л гербицида **4b**, составляло 47.23% (табл. 1). Увеличение нормы применения изучаемого препарата до 800 мг/л способствовало повышению его эффективности в среднем на 6%. Эффективность внесения 800 мг/л образца **4b** в фазу роста и развития была высока (до 53.29%) и превосходила по эффективности 2г/3л эталона Магнум. Эффективность 800 мг/л гербицида **4b**, была близка к уровню эффективности 80мл/10л эталона Rubit. Исследования показали, что вновь синтезированные гербициды оказывают существенное влияние на рост сорной растительности. По ряду показателей новые гербициды превосходят не только воду, как контроль, но и аналог Магнум. Результаты полевых испытаний представлены в таблице 1.



Таблица 1. Влияние гербицидов на общую засорённость почвы (Ярославская область, 2024 г.)

Гербицид	Концентрация раствора	Даты учётов	Количество сорных растений						Масса сорных растений						Биологическая эффективность гербицида, %
			Экз.			Снижение, % к контролю			г			Снижение, % к контролю			
			Пов1	Пов2	Пов3	Пов1	Пов2	Пов3	Пов1	Пов2	Пов3	Пов1	Пов2	Пов3	
	800 мг/л	14.07	478	496	473	-	-	-	-	-	-	-	-	-	53.29
		22.07	450	476	449	10.18	0	7.61	-	-	-	-	-	-	
		28.07	409	443	441	16.90	6.14	8.13	-	-	-	-	-	-	
		15.08	115	137	100	76.63	70.47	78.99	852	811	734	51.09	50.49	58.11	
	600 мг/л	14.07	505	487	479	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47.23
		22.07	486	469	462	2.99	2.94	11.11	-	-	-	-	-	-	
		28.07	458	450	432	6.91	4.66	10.00	-	-	-	-	-	-	
		15.08	203	191	164	58.74	58.84	65.54	875	940	893	49.77	42.61	46.13	
	800 мг/л	14.07	493	482	509	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45..2
		22.07	474	464	489	5.39	2.52	-	-	-	-	-	-	-	
		28.07	444	440	469	9.76	6.78	2.91	-	-	-	-	-	-	
		15.08	142	173	184	71.14	62.72	61.34	886	917	993	49.14	44.02	43.32	
	600 мг/л	14.07	516	479	496	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31,92
		22.07	505	466	479	0	2.10	1.44	-	-	-	-	-	-	
		28.07	479	444	456	2.64	5.93	5.00	-	-	-	-	-	-	
		15.08	280	257	299	43.09	44.61	37.18	1163	1128	1203	33.24	31.14	31.34	
Rubit	80мл/10л	14.07	498	481	499	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60.50
		22.07	462	443	466	7.78	6.93	4.12	-	-	-	-	-	-	
		28.07	426	408	429	13.41	13.56	10.63	-	-	-	-	-	-	
		15.08	77	62	93	84.35	86.64	80.46	701	668	658	59.76	59.22	62.44	
Магнум	2г/3л	14.07	507	486	491	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41.00
		22.07	490	470	477	2.20	1.26	1.85	-	-	-	-	-	-	
		28.07	463	445	443	5.89	5.72	7.71	-	-	-	-	-	-	
		15.08	195	208	190	60.37	55.17	60.08	905	1156	967	48.05	29.43	44.81	
Вода	-	14.07	506	479	492	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		22.07	501	476	486	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		28.07	492	472	480	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		15.08	492	464	476	-	-	-	1742	1638	1752	-	-	-	



Список источников

1. **Дорожкина Л.А., Поддымкина Л.М.** Применение гербицидов и регуляторов роста в защите растений: учебное пособие. М.: МЭСХ, 2021, 206 с.
2. **Куликова Н.А., Лебедева Г.Ф.** Гербициды и экологические аспекты их применения: учебное пособие. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010, 152 с.
3. **Xie W., Peng C., Chen A., Wang H., Tholley M. S., Qian R., Lu S., Zhang W., Zhan, X.** Synergistic adsorption and degradation of sulfonylurea herbicides by biochar-supported nano zero-valent iron composites in in-situ soil remediation. *Chem. Eng. J.*, 2024, 500, 156927. DOI: 10.1016/j.cej.2024.156927.
4. **Wei W., Zhou S., Cheng D., Li Y., Liu J., Xie Y., Li Y., Li Z.** Design, synthesis and herbicidal activity study of aryl 2,6-disubstituted sulfonylureas as potent acetohydroxyacid synthase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.*, 2017, 27(15), 3365-3369. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.007.
5. **Xu Q., Gao Y., Sun Z., Shi J.R., Tang J.Y., Wang Y., Liu Y., Sun X.-W., Li H.-R., Lonhienne Th.G., Niu C.-W., Li Y.-H., Guddat L.W., Wang J.-G.** Chemical Synthesis, Herbicidal Activity, Crop Safety, and Molecular Basis of *ortho*-Fluoroalkoxy Substituted Sulfonylureas as Novel Acetohydroxyacid Synthase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* 2024, 72(41), 22595–22605. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c05201.
6. **Tian T., Song D., Zhang L., Huang H., Li, Y.** Facile and selective recognition of sulfonylurea pesticides based on the multienzyme-like activities enhancement of nanozymes combining sensor array. *J. Hazard. Mater.* 2024, 469, 133847. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2024.133847.
7. **Алов Е.М., Новиков С.Э., Москвичев Ю.А., Никифоров А.В., Крюкова Г.Г., Смирнова Т.М., Беренев Б.Я., Нефедова М.А.,** Пат. СССР № 1806134, 1990.
8. **Герасимова Н.П., Мухомадиева Е.В., Булатов А.А., Варваркин С.В., Хапова С.А., Кузьмичева С.А.** Пат. РФ № 2836336, 2024.
9. **Pires D.E., Stubbs K.A., Mylne J.S., Ascher D.B.** cropCSM: designing safe and potent herbicides with graph-based signatures. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(2), 1-9. DOI: 10.1093/bib/bbac042.
10. **Мельников Н.Н.** Пестициды. Химия, технология и применение: Учеб. пособие для химических специальностей вузов. М.: Химия, 1987, 712 с.
11. **Wang H.-L., Li H.-R., Zhang Y.-C., Yang W.T., Yao Z., Wu R.J., Niu C.W., Li Y.H., Wang J.G.** Discovery of *ortho*-Alkoxy Substituted Novel Sulfonylurea Compounds That Display Strong Herbicidal Activity against Monocotyledon Grasses. *J Agric Food Chem.* 2021, 69(30), 8415-8427. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02081.
12. **Zhang D., Hua X., Liu M., Wu C., Wei W., Liu Y., Li Z.** Design, synthesis and herbicidal activity of novel sulfonylureas containing triazole and oxadiazole moieties. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2016, 32, 607–614. DOI: 10.1007/s40242-016-6029-2.
13. **Hua X., Zhou S., Chen M., Zhang D., Liu M., Liu J., Li Z.** Design, synthesis and herbicidal activity of novel sulfonylureas containing tetrahydrophthalimide substructure. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2016, 32, 396–401. DOI: 10.1007/s40242-016-5480-4.
14. **Шешенев А.Е., Болтухина Е.В., Школьников Н.В., Каракотов С.Д.** Пат. РФ № 2754708, 2021.
15. **Голубев, А.С., Маханькова Т.А.** Методические рекомендации по проведению регистрационных испытаний гербицидов; под ред. академика РАН В.И. Долженко. СПб.: ФГБНУ ВИЗР, 2020, 80 с.

Поступила в редакцию 12.05.2025

Одобрена после рецензирования 28.05.2025

Принята к опубликованию 10.06.2025