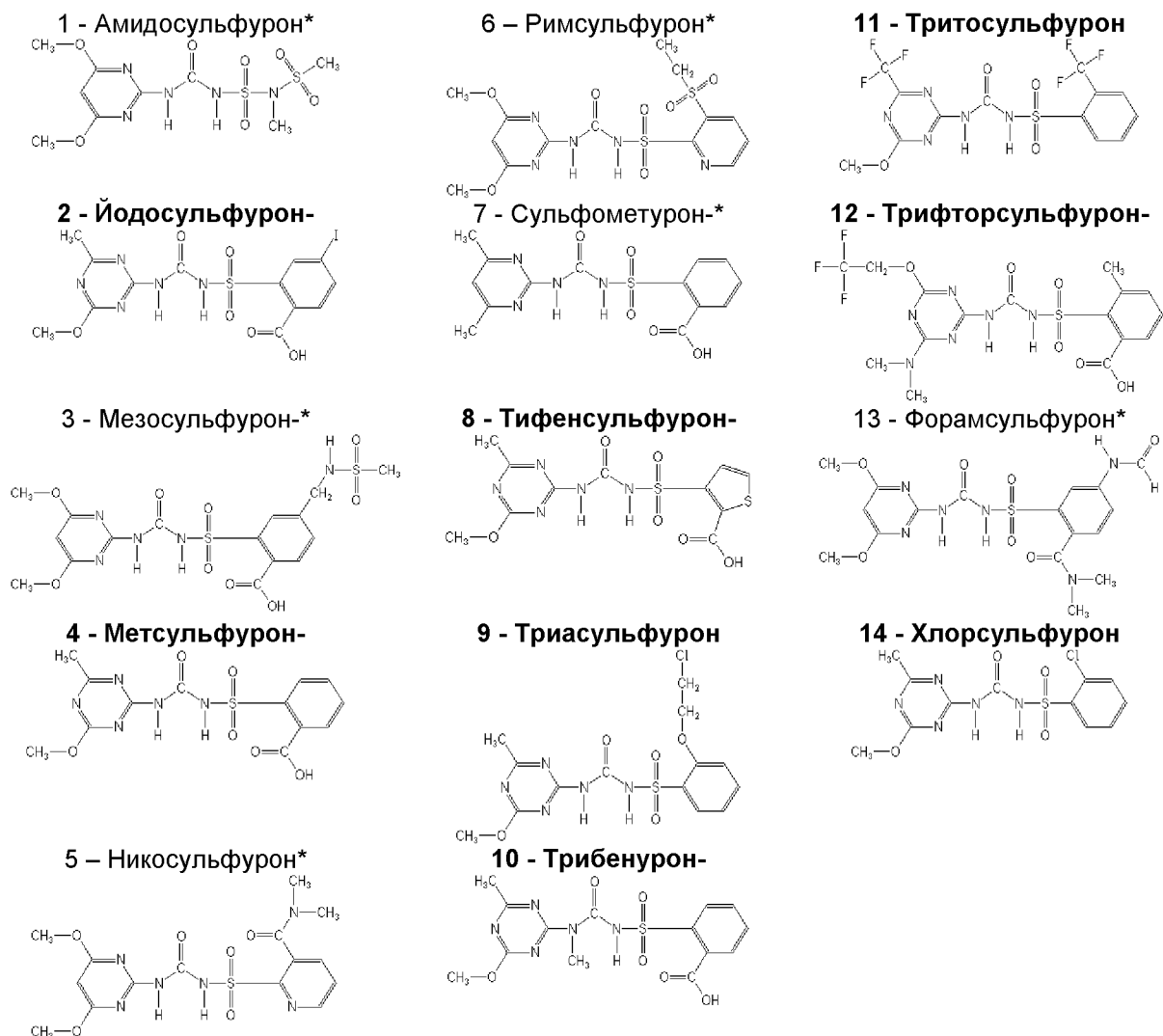


УДК 543.645.9:[504.5:661.16]

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В РЯДУ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ****Ю.А. Кудрявец, В.Н. Леонтьев\*, Т.И. Ахрамович\*, С.В. Сорока***РУП «Институт защиты растений», д. Прилуки, Республика Беларусь**\*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь*

Сульфонилмочевины – соединения общей структуры  $R_1-SO_2NHCONH-R_2$ , где  $R_1$  – ароматический и иные радикалы,  $R_2$  – замещенный пиримидиновый или сим-триазиновый остаток. Структурные формулы некоторых изучаемых представителей сульфонилмочевины представлены на рисунке 1.



«\*» – пиримидинилсульфонилмочевинные гербициды, остальные – триазирилсульфонилмочевинные гербициды, «-» – метил или соль натрия

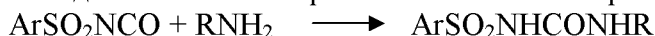
Рисунок 1 – Структурные формулы сульфонилмочевин

Основной областью их применения является сельское хозяйство благодаря высокой гербицидной активности некоторых представителей этого класса. Норма расхода, например, одного из новейших представителей сульфонилмочевин – мезосульфурон-метила – составляет 7,5 г/га. Они используются для уничтожения сорных растений в посевах злаковых, льна, хлопка, арахиса, риса, сои и других культур.

Механизм действия сульфонилмочевин на двудольные растения состоит в ингибировании ацетолактатсинтазы – ключевого фермента биосинтеза аминокислот с алкильными боковыми цепями. В результате клетки прекращают делиться, и растение погибает [1, 2]. У культурных растений, устойчивых к этим гербицидам, происходит их метаболизация или конъюгация, приводящие к потере активности [3].

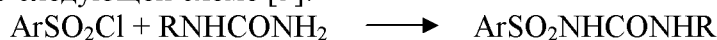
Все гербициды ряда сульфонилмочевины, как правило, содержат ароматическое и гетероциклическое ядра. Гетероциклическое ядро чаще всего представлено пиримидином и сим-триазином. Биологическая активность этих соединений существенным образом зависит от типов и положений заместителей в этих ядрах. Наиболее активными являются соединения триазинового ряда, имеющие в качестве заместителей в ароматическом ядре атомы хлора, трифторметана и некоторые другие группировки. Введение в триазиновый фрагмент молекулы таких гидрофильных заместителей как карбоксильные или гидроксильные группы снижает активность. Введение же гидрофобных группировок, таких как метильная и метоксильная, повышает активность этих соединений.

Общие схемы синтеза сульфонилмочевин относительно просты. Важнейший метод получения сульфонилмочевин любого строения основан на реакции сульфонилизоцианатов с соответствующими производными 2-амино-триазина и 2-амино-пиримидина:



Реакция протекает как в органических растворителях, так и без них. Температура процесса зависит от строения исходных сульфонилизоцианата и амина. В качестве катализаторов можно использовать третичные амины или органические соединения олова. Полученную мочевины отделяют кристаллизацией после удаления части растворителя. При правильном проведении процесса продукт получается практически с количественным выходом.

Синтез многих сульфонилмочевин также проводят ацилированием мочевины сульфохлоридами по следующей схеме [3]:



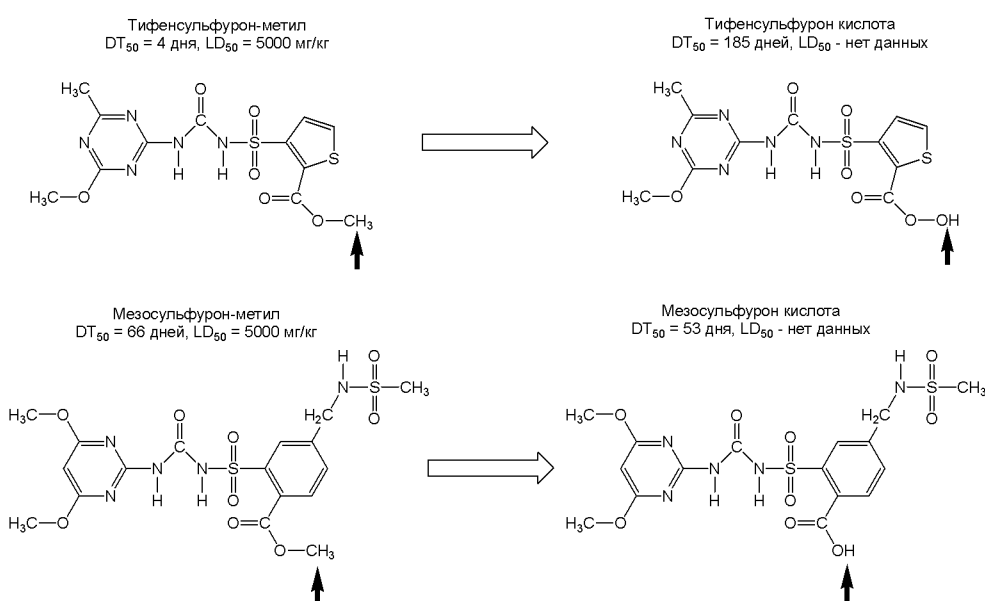
Сульфонилмочевины – достаточно неустойчивые соединения в окружающей среде, именно благодаря этому их свойству они так широко и интенсивно применяются в области сельского хозяйства и при этом, за исключением редких случаев, не обнаруживаются их остаточные количества в различных объектах. Известно, что гербициды этого ряда могут подвергаться деградации под действием физических, химических и биологических факторов окружающей среды. Имея хорошие хромофорные группы, эти соединения подвергаются фотодеструкции за счет поглощения УФ-части спектра солнечного света. Фотодеструкция протекает по радикальному механизму, при этом могут образовываться высокореакционноспособные промежуточные продукты. Химическая деградация соединений этого ряда существенным образом активизируется при их адсорбции почвой. В первую очередь это реакции гидролиза в условиях кислотного или щелочного катализа в зависимости от типа почв. Однако наиболее важной составляющей деградации этих соединений в почве является биodeградация почвенной микрофлорой. Тем не менее, анализ литературы показал, что для полного понимания недостаточно сведений о механизмах деградации этих соединений. Формирование представлений о деградации этих соединений в почве является сложной комплексной задачей, где должны учитываться все физические, химические и биологические факторы.

По литературным данным сульфонилмочевины неустойчивы в кислых и сильнощелочных средах, поэтому, как указывалось выше, они подвержены полному или частичному разрушению в окружающей среде и непосредственно в ходе анализа в случае несоблюдения ряда условий. При этом образуются более устойчивые, по сравнению с исходными соединениями, интермедиаты, которые также могут обладать биологической активностью, проявлять токсичные свойства по отношению к растениям, человеку и другим живым организмам, могут накапливаться в объектах окружающей среды. Таким образом, необходимость представлений о путях деградации обусловлена тем, что интермедиаты

деградации зачастую оказываются более активными, чем исходные гербициды и способны приводить даже к генетической модификации культурных растений, т.е. проблема относится к вопросам биобезопасности.

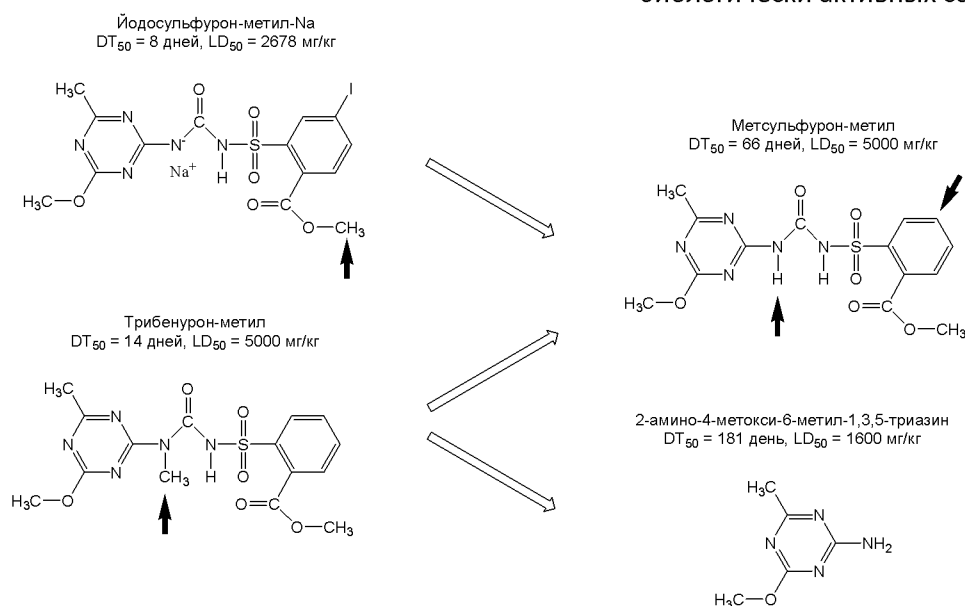
В Беларуси урегулированы вопросы, связанные с документацией, устанавливающей требования к продукции и к методике проведения испытаний, согласованы методические указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде, определены гигиенические нормативы содержания действующих веществ пестицидов в объектах окружающей среды, продовольственном сырье, пищевых продуктах. Существует множество методик определения остаточных количеств пестицидов, однако, в основном они разработаны на одно действующее вещество, реже – на несколько. Их общий недостаток заключается в том, что все они рассчитаны только на одну матрицу, и их применение на другой матрице, как правило, осложнено различными факторами, затрудняющими пробоподготовку и, как следствие, искажающими конечный результат.

Сегодня при сертификации сельскохозяйственной продукции, при выращивании которой использовались пестициды класса сульфонилмочевины, определяются (в лучшем случае) только сами действующие вещества, возможность присутствия метаболитов практически игнорируется. Кроме того, на сегодняшний день широко обсуждаются вопросы, связанные с возможным последствием пестицидов на чувствительные культуры севооборота. Однако в этих случаях проблема фокусируется практически только на возможном присутствии остаточных количеств действующего вещества применяемого препарата в почве и совершенно неоправданно не рассматриваются вопросы метаболизма этого активного ингредиента, а ведь именно эти процессы и могут быть причиной последствия. Примеры таких процессов относительно сульфонилмочевин, возможно не столь широко известные, приведены на рисунках 2 и 3.



DT<sub>50</sub> – период полураспада вещества в почве,  
LD<sub>50</sub> – острая пероральная токсичность для крыс

Рисунок 2 – Деградация в почве тифенсульфурона и мезосульфурона из эфирных форм в кислотные



DT<sub>50</sub> – период полураспада вещества в почве,  
LD<sub>50</sub> – острая пероральная токсичность для крыс

Рисунок 3 – Деградация йодосульфурон-метил-натрия и трибенурон-метила в почве

Таким образом, для некоторых производных сульфонилмочевины установлен факт, что первичными интермедамиатами деградации этих соединений являются также сульфонилмочевины. На данном этапе исследования мы не имеем информации о фитотоксичности кислотных форм данных метаболитов для культурных растений, однако установленным фактом является то, что период полураспада в почве тифенсульфурана в кислотной форме увеличивается по сравнению с эфирной формой приблизительно в 45 раз, а период полураспада метсульфурон-метила относительно йодосульфурон-метил-натрия и трибенурон-метила – на 58 и 52 дня соответственно. В случае разрушения йодосульфурон-метил-натрия до метсульфурон-метила острая пероральная токсичность LD<sub>50</sub> для крыс увеличивается почти в два раза. Более того, в результате анализа литературных данных и базы данных ИЮПАК [4, 5, 6, 7], в которой опубликованы сведения о некоторых наиболее известных интермедамиатах, было установлено, что большинство сульфонилмочевин разлагаются на соединения, из которых были синтезированы, и на их производные (таблица). В первую очередь необходимо отметить, что интермедамиатами сульфонилмочевин являются простейшие производные сим-триазина и пиримидина, например, триаминамин, 2-амино-4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин, N-десметилтриаминамин, 2-амино-4,6-диметоксипиримидин.

Таблица – Известные интермедамиаты сульфонилмочевин

№	Действующее вещество	Интермедамиаты
1	Амидосульфурон*	3-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(N-метил-N-метилсульфонил-аминосульфонил)-мочевина, 3-(5,6-гидрокси-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(N-метил-N-метилсульфонил-аминосульфонил)-мочевина, 3-(5-гидрокси-4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-1-(N-метил-N-метилсульфонил-аминосульфонил)-мочевина
2	<b>Йодосульфурон-метил-натрий</b>	2-амино-4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин, метил-2-[3-(4-гидрокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)уреидосульфонил]бензоат, метсульфурон-метил

		Продолжение
3	Мезосульфурон-метил*	2-амино-4,6-диметоксипиримидин, 4,6-диметоксипиримидин-2-ил-мочевина, 2-[[[(4,6-диметокси-2-пиримидинил)амино]карбонил]амино]сульфонил]-4-[[метилсульфонил]амино]метил]бензойная кислота
4	Метсульфурон-метил	метил-2-(аминосульфони́л)бензоат, 2-(аминосульфони́л)бензойная кислота, фенилмочевина, сахарин
5	Никосульфурон*	2-((карбамимидоилкарбамил)сульфомил)-N,N-диметилпиридине-3-карбамид, N,N-диметил-2-сульфомилпиридин-3-карбамид-2-((карбамилкарбамил)сульфонил)-N,N-диметилпиридине-3-карбамид
6	Римсульфурон*	N-(4,6-диметокси-2-пиримидинил)-N-[3-(этилсульфонил)-2-пиридинил]мочевина, N-[3-(этилсульфонил)-2-пиридинил]-4,6-диметилокси-2-пиримидинамин, 3-(этилсульфонил)-2-пиридинсульфонамид
7	Сульфометурон-метил*	сахарин, метиловый эфир 2-аминосульфони́лбензойной кислоты
8	Тифенсульфурон-метил	тиофенсульфонамид, тифенсульфурон кислота, о-десметилтифенсульфурон-метил
9	Триасульфурон	триази́намин, о-диметилтриасульфурон
10	Трибенурон-метил	N-метилтриази́намин, 2-амино-4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин, сахарин
11	Тритосульфурон	нет данных
12	Трифторсульфурон-метил	метилсахарин, триази́намин, N-десметилтриази́намин
13	Форамсульфурон*	4-амино-2-[3-(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)уреидосульфони́л]-N, N-диметилбензамид, 2-амино-4,6-диметоксипиримидин
14	Хлорсульфурон	2-хлорфенилсульфонамид, 2-амино-4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин

В настоящее время на территории Беларуси разрешено к применению большое количество препаратов, содержащих в качестве действующих соединений – сульфони́лмочевины, в их ряду также тифенсульфурон-метил (ЭКЛАТ, ХАРМОНИ, ЛЕОНИЙ), трибенурон-метил (ГРАНСТАР), йодосульфурон-метил-натрия (АЛИСТЕР, ГУСАР ТУРБО, МАЙСТЕР) метсульфурон (МЕТУРОН, разрешен для использования остатков в течение 2010–2011 гг. без права закупок и ввоза) [8, 9]. Ежегодно регистрируются новые препараты с действующими веществами данной группы.

При сертификации средств защиты растений (пестицидов), которые в дальнейшем будут разрешены к применению на территории Республики Беларусь, определяются в случае сульфони́лмочевин только остаточные количества действующих веществ. Более того, препарат ГРАНСТАР (д.в. – трибенурон-метил) прошел перерегистрацию в связи с

окончанием срока регистрации и включен в «Дополнение к государственному реестру средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории РБ от 30 декабря 2009 года», а препараты ТЕРРАМЕТ и МЕТУРОН, действующими веществами которых является интермедиат трибенурон-метила и йодосульфурон-метил-натрия – метсульфурон-метил, были разрешены только для использования остатков препарата без права закупок и ввоза в течение 2008–2009 и 2010–2011 гг. соответственно [8, 9]. Имеет место и случаи, когда интермедиаты деградации некоторых сульфонилмочевин зарегистрированы в зарубежных странах также как пестициды.

Кроме того, как указывалось выше, интермедиатами триазинилсульфонилмочевинных гербицидов являются соединения сим-триазинового ряда, которые, начиная с 50-х гг. XX века, широко применялись также как эффективные гербициды. Масштабы мирового производства указанных ксенобиотиков в 90-е гг. достигали 30% от общего количества всех пестицидов. К настоящему времени, в сельском хозяйстве наблюдается тенденция к снижению объемов потребления простейших производных сим-триазина. В частности, в Республике Беларусь и России сократилась номенклатура разрешенных к применению пестицидов данного ряда. В Государственный реестр средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории РБ не внесены такие, когда-то очень популярные, гербициды как симазин и прометрин. В настоящее время на пике популярности – сульфонилмочевины, их темпы применения с каждым годом только увеличиваются. Однако, в результате длительного повсеместного применения соединений сим-триазинового ряда, а также высоких вносимых доз, существует опасность загрязнения сим-триазинами не только сельскохозяйственных угодий, а также прилегающих к ним водоемов и грунтовых вод. Последствия загрязнения этими веществами усугубляется тем, что при сравнительно невысокой острой токсичности они обладают выраженной устойчивостью к биодegradации и способностью к аккумуляции в живых организмах и растениях. В результате миграции сим-триазиновых пестицидов по пищевым цепям эти соединения и уже их метаболиты представляют опасность, поскольку могут обладать мутагенной и канцерогенной активностями [10].

Таким образом, для лабораторий, занимающихся определением остаточных количеств пестицидов в продуктах питания и других объектах, возможна ситуация, когда в результате проведенного анализа не обнаружены не только остаточные количества действующего вещества, а также метаболитов данного д.в. в силу отсутствия эффективных методик совместного определения, необходимого оборудования и элементарной неосведомленности о путях деградации и возможном присутствии в анализируемом образце других как неисследованных потенциально опасных веществ – метаболитов основного д.в., так и широко известных, для которых определены и утверждены гигиенические нормативы, каким является, например, метсульфурон-метил.

В связи с тем, что в настоящее время сульфонилмочевины широко и интенсивно используются на полях Беларуси в борьбе с сорной растительностью в посевах различных культур, необходимо обратить внимание не только на возможный вред представителями этого класса как на окружающую среду, так и здоровье человека, но и на возможное негативное воздействие, осуществляемое их метаболитами. Необходимо более тщательно изучать их свойства и воздействие на различные объекты. Необходимы дополнительные меры контроля применения препаратов на основе сульфонилмочевин и меры мониторинга окружающей среды и контроля качества продуктов питания на остаточные количества как сульфонилмочевин, так и интермедиатов их деградации. В связи с вышеизложенным целью наших дальнейших исследований будет являться разработка метода совместного определения остаточных количеств по-возможности всех сульфонилмочевин и их метаболитов (мультиметод) и изучение комплексной деградации различных представителей этого класса под действием химических, физических и биологических факторов с помощью хромато-масс-спектрометрии и других современных методов физико-химического анализа.

**Список литературы**

1. Influence of pH and irradiation wavelength on the photochemical degradation of sulfonylureas / E. Vulliet [et al.] // *J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2004. – Vol. 163. – P. 69–75.
2. Action mechanisms of acetolactate synthase-inhibiting herbicides / Q. Zhou [et al.] // *Pesticide Biochem. and Physiol.* – 2007. – Vol. 89. – P. 89–96.
3. Мельников, Н.Н. Пестициды. Химия, технология, применение / Н.Н. Мельников. – М.: Химия, 1987. – 712 с.
4. Халиков, И.С. Исследование трансформации сульфонилмочевин в природных средах: автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.10 / И.С. Халиков; ВНИХСЗР. – М., 1992. – 28 с.
5. Degradation in soil and water and ecotoxicity of rimsulfuron and its metabolites / Jean M.F. Martins [et al.] // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 45. – P. 515–522.
6. Bezemer, E. Resolution of overlapped NMR spectra by two-way multivariate curve resolution alternating least squares with imbedded kinetic fitting / E. Bezemer, S. Rutan // *Analytica Chimica Acta*. – 2002. – Vol. 459. – P. 277–289.
7. Pesticide Properties Database. IUPAC agrochemical information [Electronic resource] – Mode of access : <http://www.herts.ac.uk/aeru/footprint>. – Date of access : 13.02.2009.
8. Государственный реестр средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории Республики Беларусь (с дополнениями): справ. изд. / Утв. Советом по пестицидам и удобрениям ГУ «Главная государственная инспекция по семеноводству, карантину и защите растений». – Минск, РУП «Изд. «Белбланкавыд», 2008. – 460 с.
9. Дополнение к государственному реестру средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории Республики Беларусь / Утв. ГУ «Главная государственная инспекция по семеноводству, карантину и защите растений» 30 декабря 2009г. – Минск, 2009. – 54 с.
10. Игнатовец, О.С. Дegradация сим-триазиновых гербицидов представителями рода *PSEUDOMONAS*: дис. ...канд. биол. наук: 03.02.08 / О.С. Игнатовец; БГТУ. – Минск., 2009. – 135 с.

**BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG SULFONYLUREAS****Yu.A. Kudravets, V.N. Leontiev\*, T.I. Ahramovich\*, S.V. Soroka***RUE «Institute of plant protection», p. Priluki, Belarus**\*The Belarusian state technological university, Minsk, Belarus*

In this paper questions of structure, synthesis, properties and features of transformation and degradation of sulfonylurea herbicides are considered. It is shown that intermediates of degradation of these herbicides in soil under the influence of physical, chemical and biological factors frequently have higher biological activity (toxicity) than mother compound. Necessity of studying of mechanisms of destruction of these herbicides in particular under the influence of soil microorganisms in connection with biosafety questions is proved.