

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA

Wydział Chemii

Katedra Chemii Organicznej



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Chemii

Synteza metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów z grupy sulfonilomoczników

Marcin Rakowiecki

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem:

prof. dr hab. Jacka Ścianowskiego

Opiekun z zakładu pracy:

dr Marcin Budny

Rozprawa doktorska zrealizowana w ramach doktoratu wdrożeniowego w oparciu o umowę trójstronną pomiędzy Doktorantem, przedsiębiorstwem Synthex Technologies Sp. z o.o., a Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń 2023

Synthesis of metabolites and degradation products of selected
sulfonylurea herbicides

Spis treści

Skróty stosowane w pracy	6
Wstęp	8
Część teoretyczna	10
1. Herbicydy	11
2. Związki z grupy sulfonilomoczników	13
2.1. Sulfonilomoczniki stosowane w medycynie	13
2.2. Zastosowanie sulfonilomoczników w agrochemii	14
3. Właściwości herbicydów sulfonilomocznikowych	20
3.1. Ogólna struktura związków z grupy sulfonilomoczników	20
3.2. Właściwości biologiczne sulfonilomoczników	22
3.3. Właściwości fizykochemiczne sulfonilomoczników	23
4. Proces degradacji sulfonilomoczników	25
4.1. Fotodegradacja jodosulfuronu metylu (44)	25
4.2. Fotodegradacja tribenuronu metylu (55)	27
4.3. Fotodegradacja triflusuifuronu metylu (57)	29
5. Metody syntezy wybranych herbicydów sulfonilomocznikowych	31
5.1. Metody otrzymywania wybranych pierścieni triazynowych oraz pirymidynowych	31
5.2. Metody otrzymywania jodosulfuronu metylu (44)	36
5.3. Metody otrzymywania metsulfuronu metylu (24)	40
5.4. Metody otrzymywania mezosulfuronu metylu (45)	41
5.5. Metoda otrzymywania tribenuronu metylu (55)	49
5.6. Metody otrzymywania triflusuifuronu metylu (57)	49
5.7. Podsumowanie metod otrzymywania związków z grupy sulfonilomoczników	51
6. Braki w wiedzy na temat wybranych herbicydów sulfonilomocznikowych	52
Wyniki i dyskusja	57
7. Cel pracy	58
8. Plan badań	61
9. Synteza metabolitów	66
9.1. Synteza metabolitów jodosulfuronu metylu (44) i metsulfuronu metylu (24)	66
9.2. Synteza metabolitów mezosulfuronu metylu (45)	71
9.3. Synteza metabolitów triflusuifuronu metylu (57)	73
9.4. Synteza metabolitów tribenuronu metylu (55)	74
10. Badanie wpływu promieniowania o określonej długości fali na wybrane substancje aktywne	77

10.1. Fotodegradacja jodosulfuronu metylu (44) oraz metsulfuronu metylu (24)	77
11. Opracowanie metody analitycznej służącej do ilościowego i jakościowego oznaczania jodosulfuronu metylu (44) i jego metabolitów w próbkach wody	81
12. Podsumowanie i wnioski	86
13. Część eksperymentalna.....	87
13.1. Aparatura	88
13.2. Materiały.....	89
13.3. 4-Amino-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ol (70).....	90
13.4. 1-(4-Metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)mocznik (69)	90
13.5. 1-(4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)mocznik (71)	91
13.6. Kwas 2-sulfamoilobenzoesowy (79)	91
13.7. 4-Nitro-2-sulfamoilobenzoesan metylu (231)	92
13.8. 4-Amino-2-sulfamoilobenzoesan metylu (232).....	92
13.9. 4-Hydroksy-2-sulfamoilobenzoesan metylu (206).....	93
13.10. 4-(Benzyloksy)-2-sulfamoilobenzoesan metylu (233)	93
13.11. 4-(Benzyloksy)-2-(<i>N</i> -((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesan metylu (235)	94
13.12. 4-Hydroksy-2-(<i>N</i> -((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesan metylu (58)	95
13.13. 2-(<i>N</i> -((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-jodobenzoesan metylu (60).....	95
13.14. Kwas 4-jodo-2-(<i>N</i> -((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesowy (59)	96
13.15. Kwas 2-(<i>N</i> -((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-sulfamoilo)-4-jodobenzoesowy (61).....	97
13.16. 2-(<i>N</i> -((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-.....	97
benzoesan metylu (185).....	97
13.17. Kwas 2-(<i>N</i> -((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-	98
sulfamoilo)benzoesowy (188)	98
13.18. Kwas 2-(<i>N</i> -((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-	99
sulfamoilo)benzoesowy (190)	99
13.19. 2-(<i>N</i> -Karbamoilosulfamoilo)benzoesan metylu (189).....	99
13.20. 4,6-Dichloro-1,3,5-triazyno-2-amina (120).....	100
13.21. 6-Chloro- <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -dimetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (121).....	100
13.22. 6-Chloro- <i>N</i> ² -metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (242).....	101
13.23. 6-Chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (243).....	101

13.24. <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -Dimetylo-6-(2,2,2-trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (122)	102
13.25. 6-(2,2,2-Trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (220).....	102
13.26. <i>N</i> ² -Metylo-6-(2,2,2-trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (219).....	103
13.27. 4-(Benzyloksy)-6-metoksypirymidyno-2-amina (238)	103
13.28. (4-(Benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbaminian benzylu (239).....	104
13.29. Sól 2-(<i>N</i> -((4-(benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesanu metylu z trietyloaminą (240).....	105
13.30. Sól 2-(<i>N</i> -((4-hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesanu metylu z trietyloaminą (241).....	105
13.31. 2-(<i>N</i> -((4-Hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesan metylu (197).....	106
13.32. Kwas 2-(<i>N</i> -((4,6-dimetoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesowy (193).....	107
13.33. <i>N</i> -((1,1-Dioksydo-3-okso-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol-6-ilo)metylo)-metanosulfonamid (195).....	107
13.34. 4-(Metylosulfonamidometylo)-2-sulfamoilobenzoesan metylu (148)	108
13.35. Kwas 2-(<i>N</i> -((4-hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesowy (198).....	109
13.36. Kwas 2-(<i>N</i> -((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)(metylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesowy (208)	109
13.37. Chlorek cynku guanylo- <i>O</i> -metyloizomocznika (248).....	110
13.38. Kwas 2-(benzyloksy)octowy (245)	110
13.39. Chlorek 2-(benzyloksy)acetylu (246).....	111
13.40. 4-((Benzyloksy)metylo)-6-metoksy-1,3,5-triazyno-2-amina (249)	111
13.41. (4-Amino-6-metoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)metanol (86).....	112
13.42. 4-Amino-6-(hydroksymetylo)-1,3,5-triazyn-2-ol (186)	112
13.43. 4-Metoksy- <i>N</i> ,6-dimetylo-1,3,5-triazyno-2-amina (81)	113
13.44. 4-Metylo-6-(metyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ol (215).....	114
13.45. 2-(<i>N</i> -((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)(metylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesan metylu (207)	114
13.46. 4-Jodo-2-sulfamoilobenzoesan metylu (128)	115
13.47. Ogólna procedura fotodegradacji	115
Literatura	117
Streszczenie	129

Skróty stosowane w pracy

Å – angstrom

Ac – grupa acetylowa

Et – grupa etylowa

AHAS – syntaza acetohydroksykwasów

AIBN – 2,2'-azobis(izobutyronitryl)

ALS – syntaza acetylmleczanowa

BIC – izocyjanian *N*-butylu

Bn – grupa benzylowa

CBzCl – chloromrówczan benzylu

CSI – izocyjanian chlorosulfonylu

Da – dalton

DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCM – dichlorometan

DMA – dimetyloamina

DMF – dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

DT₅₀ – czas zaniku 50% substancji

EC – Komisja Enzymatyczna

EFSA – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności

ESI – jonizacja przez elektrorozpylanie

EWG – Europejska Wspólnota Gospodarcza

G – gleba

GC – chromatografia gazowa

GC/MS – chromatograf gazowy sprzężony z spektrometrią mas

ha – hektar

HPLC/MS – spektrometria mas sprzężona z wysokosprawną chromatografią ciekłą

HPLC/NMR – wysokosprawną chromatografią ciekłą sprzężoną z spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego

HPLC-DAD-MS/MS – tandemowy spektrometr mas sprzężona z wysokosprawną chromatografią ciekłą z detektorem diodowym

HRAC – Komitet ds. Działań w zakresie Oporności na Herbicydy

L – liście
LC/MS – spektrometria mas sprzężona z wysokosprawną chromatografią cieczową
LOD – granica wykrywalności
LOQ – granica oznaczalności
Me – grupa metylowa
MS – spektrometria mas
NBS – *N*-bromid kwasu bursztynowego
NMP – *N*-metylo-2-pirolidon
NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
ppm – część na milion
psi – funt na cal kwadratowy
RSD – względne odchylenie standardowe
SU – sulfonilomoczniki
Sz – szkło
TEA – trietyloamina
TEBA – chlorek benzylotrietyloamoniowy
TFA – kwas trifluorooctowy
TFE – 2,2,2-trifluoroetanol
THF – tetrahydrofuran
UV – ultrafiolet

Wstęp

Środki ochrony roślin są powszechnie stosowane w rolnictwie. W ostatnich latach produkcja i zużycie herbicydów z grupy sulfonilomoczników utrzymuje się na wysokim poziomie.¹ Ich sprzedaż stanowi ponad 10% światowego rynku herbicydów.^{1,2} Wszystkie handlowo dostępne środki tego typu przed wprowadzeniem do obrotu muszą zostać dokładnie przetestowane, a następnie zatwierdzone przez Ministerstwo Rolnictwa i Rozwoju Wsi. Informacje i wymagania dotyczące wprowadzenia do obrotu Środków Ochrony Roślin zawarte są w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady Wspólnoty Europejskiej Nr 1107/2009 z dnia 21 października 2009 r.³ W celu zarejestrowania nowego środka należy posiadać informacje poparte publikowanymi lub niepublikowanymi badaniami naukowymi na temat substancji aktywnej. Należy posiadać informacje na temat tożsamości substancji czynnej, zawartości zanieczyszczeń i składników obojętnych o znaczeniu toksykologicznym, ekotoksykologicznym i środowiskowym w tym również na temat metabolitów i produktów rozpadu lub reakcji takich substancji. Istotny jest los i zachowanie substancji czynnej w środowisku. W tym celu opracowuje się i waliduje metody analityczne dotyczące pozostałości substancji czynnej i jej metabolitów w produktach żywnościowych, paszy oraz wodzie pitnej.

Na użytek niniejszej rozprawy doktorskiej stosuje się następujące definicje zgodnie z rozporządzeniem 1107/2009 dotyczące wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin i uchylające dyrektywy Rady 79/117/EWG i 91/414/EWG.^{4,5}

„Substancja czynna” jest to związek, który w sposób ogólny lub specyficzny oddziałuje na organizmy szkodliwe lub rośliny, części roślin lub na produkty roślinne.

„Sejfner” to substancja lub preparat, dodatek wchodzący w skład środka ochrony roślin, który ma na celu wyeliminowanie lub zmniejszenie jego działania fitotoksycznego na niektóre rośliny.

„Metabolit” oznacza każdy produkt rozpadu substancji czynnej lub sejfnera wytworzony w organizmach lub środowisku.

Metabolit uznaje się za istotny, jeżeli istnieje powód aby przypuszczać, że posiada on właściwości porównywalne z właściwościami substancji wyjściowej dotyczące jego działania biologicznego oraz jeśli charakteryzuje się większym albo porównywalnym negatywnym wpływem na organizmy żywe niż substancja wyjściowa lub posiada właściwości toksykologiczne, które uważa się za niedopuszczalne. Właściwości metabolitów są istotne dla

podjęcia decyzji o zatwierdzeniu substancji aktywnej lub dla określenia środków ograniczających ryzyko jej stosowania.

„Pozostałości” to jedna lub więcej substancji, które powstały w wyniku stosowania środków ochrony roślin, w tym także metabolity i produkty reakcji takich substancji. Pozostałości mogą być obecne w lub na: roślinach, jadalnych produktach pochodzenia zwierzęcego, produktach roślinnych lub w wodzie pitnej po zastosowaniu środków ochrony roślin.

„Wprowadzenie do obrotu” oznacza oferowanie do sprzedaży, dystrybucję lub inną formę przekazania za opłatą lub bezpłatnie.

„Zezwolenie na wprowadzanie środka ochrony roślin do obrotu” oznacza akt administracyjny, który zezwala na wprowadzenie środka ochrony roślin do obrotu na danym terytorium.

Część teoretyczna

1. Herbicydy

Środek ochrony roślin to produkt zawierający substancję biologicznie czynną, która jest odpowiedzialna za efekt jego działania. W przypadku herbicydów tym efektem jest zwalczanie chwastów. Jest to kluczowy składnik, którego działanie jest wzmacniane przez inne związki wchodzące w skład preparatu.

Herbicydy to związki o małej masie cząsteczkowej (zazwyczaj <500 Da) stosowane do zwalczania roślin, które są niepożądane w określonym czasie i miejscu.⁶ Herbicydy stanowią znaczną część pestycydów stosowanych na całym świecie ze względu na ich wysoką skuteczność i stosunkowo niski koszt w porównaniu z innymi technologiami zwalczania chwastów.

Jednym z kryteriów klasyfikacji herbicydów jest podział ze względu na termin użycia względem rośliny uprawnej. Wyróżniamy tutaj trzy kategorie:

- a) herbicydy przedsiewne, używane przed zasiewem rośliny uprawnej,
- b) herbicydy przedwschodowe, używane po wysiewie, ale przed wschodem rośliny uprawnej,
- c) herbicydy powschodowe, używane po wschodzie rośliny uprawnej.

Kryteria te można zastosować również względem fazy rozwoju chwastów. W tym przypadku wyróżniamy preparaty używane:

- a) przed wschodem chwastów,
- b) po wschodach chwastów,
- c) przed i po wschodach chwastów.

Preparaty używane przed wschodem chwastów wnikają do rośliny przez system korzeniowy, w przypadku preparatów stosowanych po wschodzie chwastów, przenikają one przez liście. Istnieją preparaty, które stosowane są po wchodzie chwastów, ale przenikają do rośliny zarówno przez korzeń i liście lub tylko poprzez system korzeniowy.

Ze względu na czas połowicznego rozpadu substancji biologicznie czynnej w glebie [pozostawiania preparatu w glebie (DT_{50})] herbicydy dzieli się na:

- a) herbicydy krótko zalegające ($DT_{50} < 30$ dni),
- b) herbicydy o średnim okresie zalegania (DT_{50} od 30 do 100 dni),
- c) herbicydy długo zalegające ($DT_{50} > 100$ dni).

Herbicydy wykazujące odporność na chemiczną, fotochemiczną lub mikrobiologiczną degradację pozostają aktywne w glebie przez długi czas i są zaliczane do herbicydów długo zalegających. Związki, które są sprawnie rozkładane, najczęściej przez mikroorganizmy należą do grupy herbicydów krótko zalegających. Wpływ na okres zalegania mają warunki klimatyczne, które oddziałują na aktywność mikroobów biorących udział w degradacji cząstek substancji aktywnych.

Możemy klasyfikować herbicydy także ze względu na zakres działania, gdzie wyróżniamy:

- a) herbicydy selektywne, których działanie polega na zwalczaniu wybranych chwastów w obecności rośliny uprawnej bez negatywnego wpływu na jej rozwój,
- b) herbicydy nieselektywne, które działają na wszystkie rośliny.

Selektywność często zależy od ilości użytego preparatu, w przypadku nadmiernego stosowania możliwa jest utrata selektywnej kontroli.

Ze względu na sposób działania można wyróżnić również:

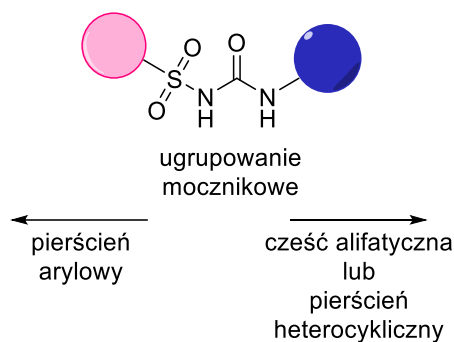
- a) herbicydy kontaktowe, które wykazują działanie tylko w miejscu zetknięcia się z rośliną, nie przemieszczają się w roślinie lub przemieszczają w ograniczony sposób,
- b) herbicydy systemiczne, które pobrane przez roślinę są zdolne do przemieszczania się.

Jako herbicydy często stosowane są związki z grupy pochodnych sulfonilomoczników.

2. Związki z grupy sulfonilomoczników

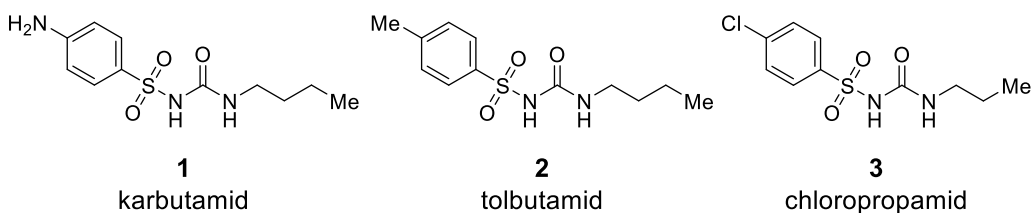
2.1. Sulfonilomoczniki stosowane w medycynie

Pochodne sulfonilomocznika (SU) to grupa związków organicznych, będących podstawionymi amidami kwasów benzosulfonowych i mocznika (Rysunek 1). SU są licznie stosowane jako leki w leczeniu cukrzycy typu 2. Hipoglikemiczne działanie związków z tej grupy zostało odkryte w 1942 roku przez Marcela Janbona i jego współpracowników.⁷ W 1950 roku pierwszy związek z grupy SU, karbutamid (**1**) został wprowadzony do użytku klinicznego w terapii cukrzycy (Rysunek 2). Ze względu na skutki uboczne, głównie niekorzystny wpływ na szpik kostny został wycofany z użytku.⁸ Obecnie wiele sulfonilomoczników drugiej i trzeciej generacji jest stosowanych jako leki przeciwcukrzycowe (**2-7**) (Rysunek 2).⁹⁻¹²

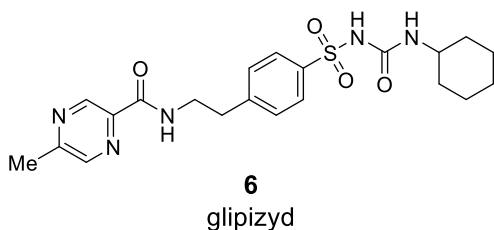
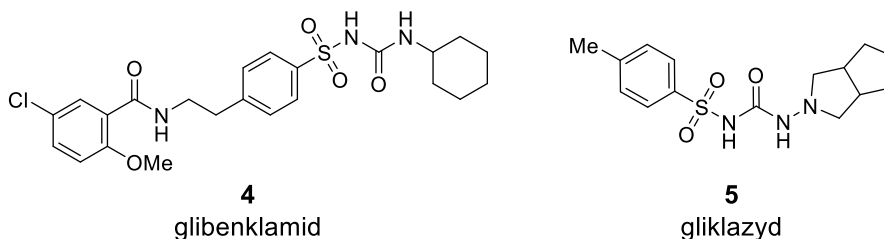


Rysunek 1. Wzór ogólny sulfonilomoczników

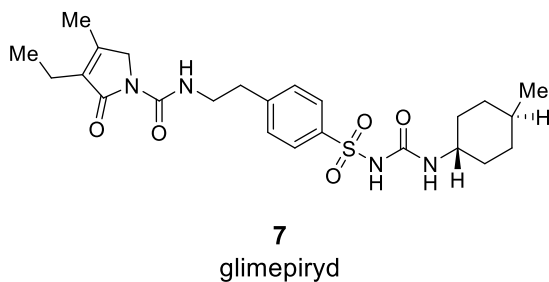
a) sulfonilomoczniki pierwszej generacji



b) sulfonilomoczniki drugiej generacji



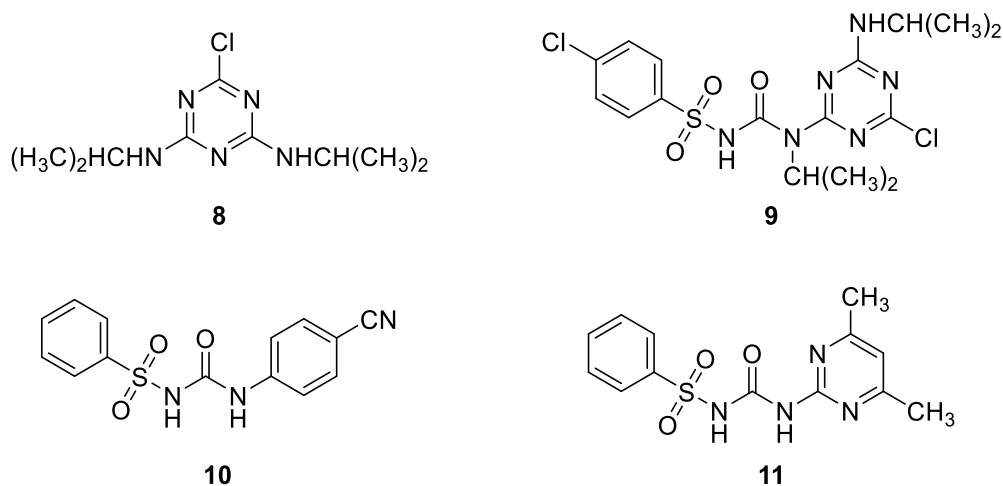
c) sulfonilomoczniki trzeciej generacji



Rysunek 2. SU w leczeniu cukrzycy

2.2. Zastosowanie sulfonilomoczników w agrochemii

Pierwsze publikacje dotyczące możliwości wykorzystania pochodnych z grupy sulfonilomoczników w rolnictwie pojawiły się w 1966 roku i dotyczyły związków z grupy pochodnych propazyny (**8**) (Rysunek 3).¹³ Zsyntetyzowano związek **9**, który wykazał aktywność chwastobójczą na poziomie zbliżonym do macierzystej propazyny (**8**).

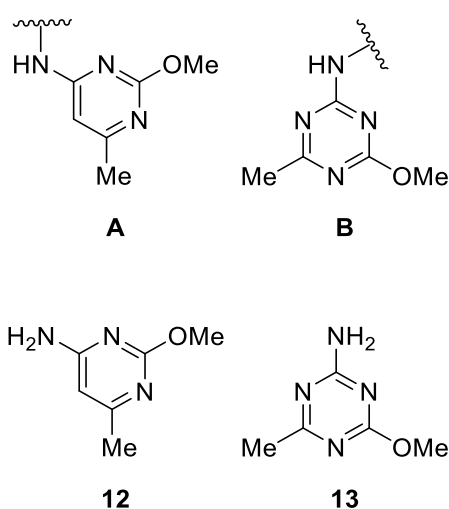


Rysunek 3. Struktury pierwszych herbicydów z grupy sulfonylomoczników

Następnie na początku lat 70. odnotowano, że sulfonylomocznik **10** posiada słabą aktywność regulatora wzrostu przy dawce użycia 2,0 kg/ha.^{14,15} Regulator wzrostu to substancja pochodzenia syntetycznego bądź naturalnego, która hamuje lub pobudza rozwój rośliny. Wyciągnięto wniosek, że różne pierścienie heterocykliczne w cząsteczce sulfonylomocznika mogą wywołać różny typ odpowiedzi biologicznej. To przypuszczenie miało kluczowe znaczenie dla dalszych badań w kierunku poszukiwania biologicznie aktywnych związków z grupy pochodnych sulfonylomocznikowych. W 1975 roku został zsyntetyzowany sulfonylomocznik **11**, w którym ugrupowanie 4-aminobenzonitrylowe zastąpiono pochodną pirymidyny (Rysunek 3). Sulfonylomocznik **11** wykazywał tak wysoką aktywność chwastobójczą, że niewielka jego pozostałość w systemie opryskiwacza uszkadza testowane rośliny traktowane innymi związkami.¹⁶ Odkrycie to zapoczątkowało rozpoczęcie jednego z największych programów badawczych przemysłu chemicznego dotyczącego herbicydów w historii środków ochrony roślin.

Opracowano strategię optymalizacji w celu ustalenia zależności między budową związku a aktywności chwastobójczą. Strategia ta polegała na przetestowaniu i wybraniu najbardziej aktywnych grup dla poszczególnych trzech części sulfonylomocznika. Pierwszy krok obejmował przetestowanie różnych związków heterocyklicznych zachowując niezmienny, niepodstawiony pierścień arylowy oraz mostek mocznikowy. Do przetestowania wybrano kilka różnych pierścieni heterocyklicznych. Otrzymane związki badano pod względem aktywności biologicznej. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów ustalono, że w przypadku części heterocyklicznej najwyższy poziom aktywności występuje dla związków zawierających 4,6-dipodstawiony pierścień pirymidynowy **A** lub 4,6-dipodstawiony

pierścień 1,3,5-triazynowy **B**.¹⁶ Niesprężone heterocykliczne pierścienie **12** i **13** nie wykazują aktywności chwastobójczej (Rysunek 4).



Rysunek 4. Części heterocykliczne charakteryzujące się najwyższym wpływem na aktywność SU

W obu przypadkach maksymalna aktywność występuje gdy grupa heterocykliczna zawiera niższe podstawniki alkilowe lub alkosylowe. Aktywność chwastobójcza pochodnych sulfonilomoczników z innymi układami heterocyklicznymi niż 4,6-dipodstawione pirymidyny i 4,6-dipodstawione 1,3,5-triazyny jest niższa (Tabela 1).¹³

Ustalono również, że poziom aktywności oraz wpływ poszczególnych podstawników na aktywność chwastobójczą, w przypadku pochodnych benzenosulfonilomocznika, w których pierścień pirymidynowy, związek **14**, został zastąpiony pierścieniem triazynowym, związek **24**, jest podobny. Różnica między tymi związkami dotyczy działania. Pochodne zawierające podstawiony pierścień 1,3,5-triazynowy wykazują selektywne działanie względem traw.

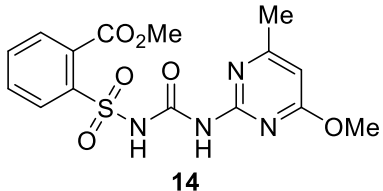
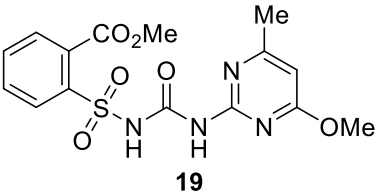
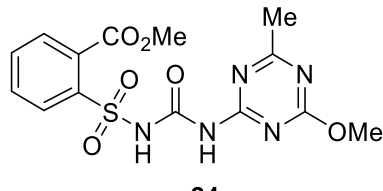
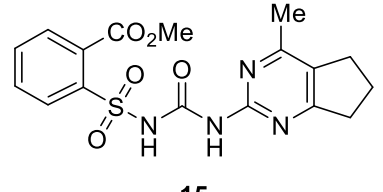
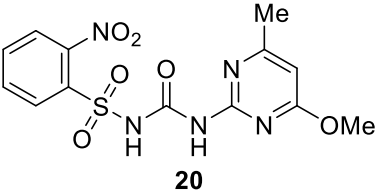
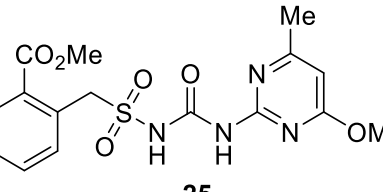
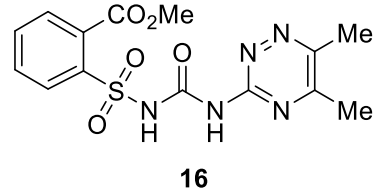
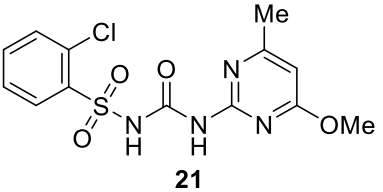
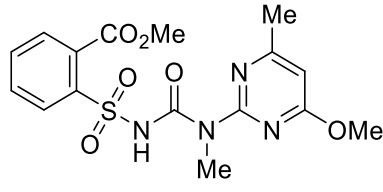
Po wybraniu odpowiedniego pierścienia heterocyklicznego, który w istotnym stopniu zwiększył aktywność związku, przystąpiono do drugiego kroku, wprowadzenia zmian w części arylovej. Stwierdzono, że największą aktywność chwastobójczą wykazują sulfonilomoczniki, w których pierścień zawiera podstawnik w pozycji orto. Zarówno grupy elektronodonorowe i elektronoakceptorowe, podstawione w pozycji orto działają w sposób zwiększający właściwości chwastobójcze danego związku. Sulfonilomoczniki podstawione grupami zawierającymi kwaśny proton np. pochodzący z grupy karboksylowej (**22**) lub hydroksylowej (**23**), zwykle mają znacznie słabsze działanie chwastobójcze (Tabela 1).¹³

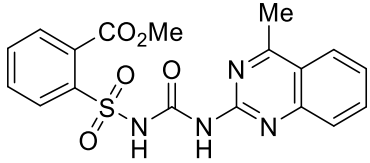
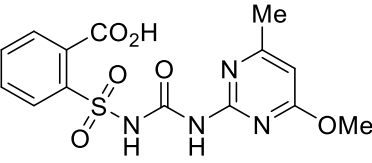
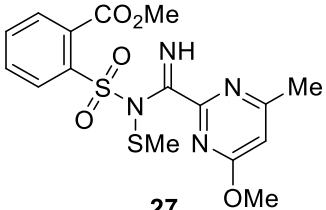
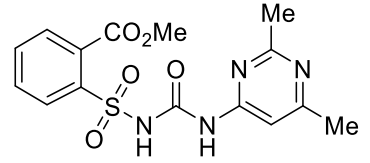
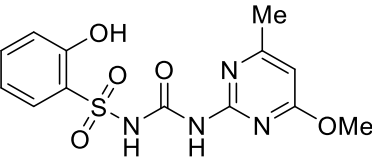
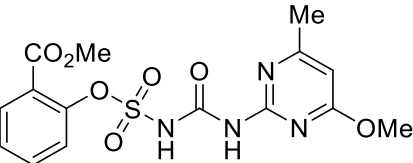
Na koniec przeprowadzono modyfikację mostka z pozostawieniem grupy arylovej i pierścienia heterocyklicznego, które faworyzowały aktywność. Stwierdzono, że najwyższą

aktywność wykazują zazwyczaj sulfonilomoczniki posiadające niemodyfikowany mostek (Tabela 1).¹³ Ogólna aktywność związków ze zmodyfikowanymi mostkami sulfonilomocznikowymi w dużym stopniu zależy od części aryłowej oraz heterocyklicznej obecnej w cząsteczce.

Ta metoda optymalizacji okazała się bardzo skuteczna.

Tabela 1. Budowa sulfonilomocznika a poziom aktywności¹³

Modyfikacja					
Pierścień heterocykliczny		Pierścień arylowy		Ugrupowanie mocznikowe	
Herbicyd	Poziom aktywności ^a [g/ha]	Herbicyd	Poziom aktywności ^a [g/ha]	Herbicyd	Poziom aktywności ^a [g/ha]
 <p>14</p>	1-2	 <p>19</p>	1-2	 <p>24</p>	1-2
 <p>15</p>	16-31	 <p>20</p>	4-8	 <p>25</p>	8-16
 <p>16</p>	31-62	 <p>21</p>	8-16	 <p>26</p>	16-31

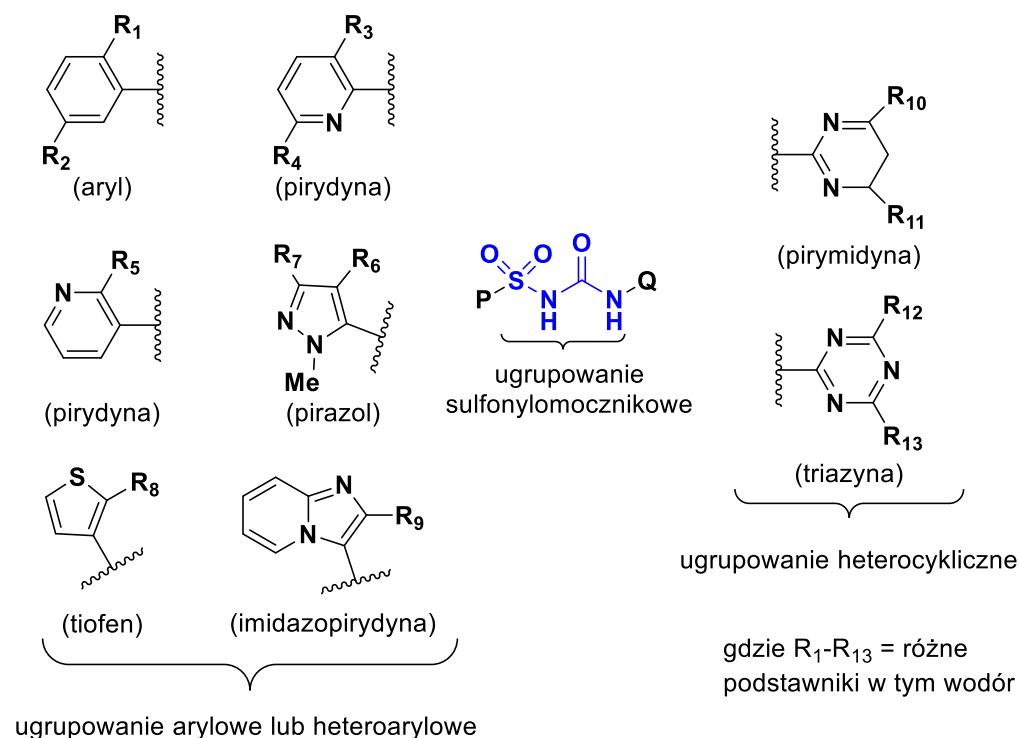
 <p style="text-align: center;">17</p>	65-125	 <p style="text-align: center;">22</p>	>400	 <p style="text-align: center;">27</p>	16-31
 <p style="text-align: center;">18</p>	1000	 <p style="text-align: center;">23</p>	>2000	 <p style="text-align: center;">28</p>	31-62

^a Wymagana dawka użycia w celu uzyskania $\geq 70\%$ skuteczności w zwalczaniu powszodowych chwastów szerokolistnych w testach szklarniowych

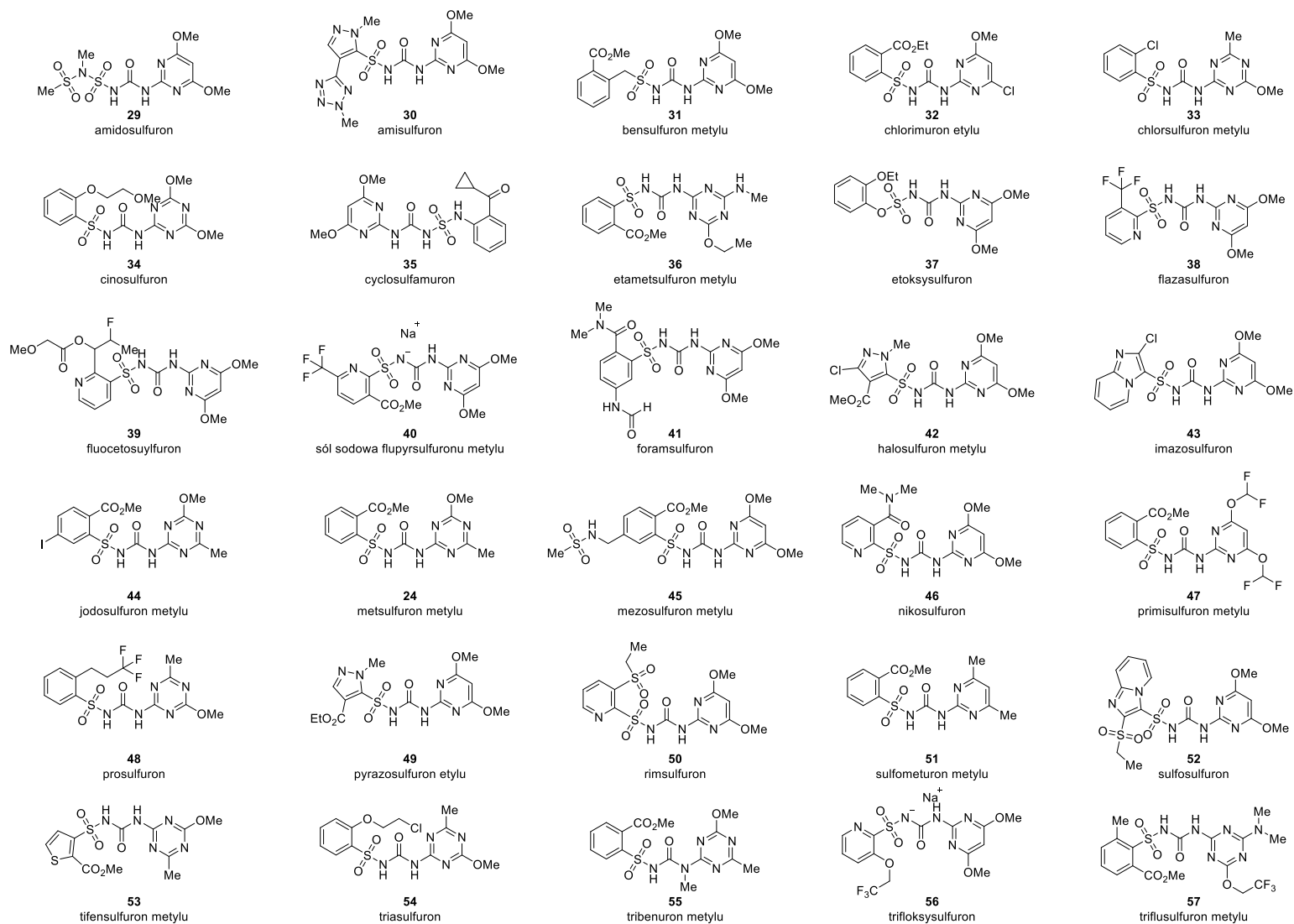
3. Właściwości herbicydów sulfonylomocznikowych

3.1. Ogólna struktura związków z grupy sulfonylomoczników

W wyniku programów badawczych realizowanych na całym świecie opracowano i skomercjalizowano 30 związków z grupy sulfonylomoczników **29-57** (Rysunek 6).¹⁷⁻¹⁹ Wszystkie handlowo dostępne herbicydy sulfonylomocznikowe zawierają centralny mostek $[-SO_2 - NH - CO - NH-]$ (Rysunek 5), który łączy sulfonylową siarkę związaną z *orto*-podstawionym ugrupowaniem arylowym lub heteroarylowym (P) z mocznikowym azotem związanym z heterocyklicznym pierścieniem zawierającym azot tj. z pierścieniem triazynowym lub pirymidynowym (Q).²⁰ Herbicydy sulfonylomocznikowe ze względu na budowę należą do dwóch podklas chemicznych, określanych przez resztę amino-heterocykliczną, tj. sulfonylomoczniki triazynowe lub/ oraz sulfonylomoczniki pirymidynowe.¹³



Rysunek 5. Ogólna struktura handlowo dostępnych herbicydów sulfonylomocznikowych²⁰



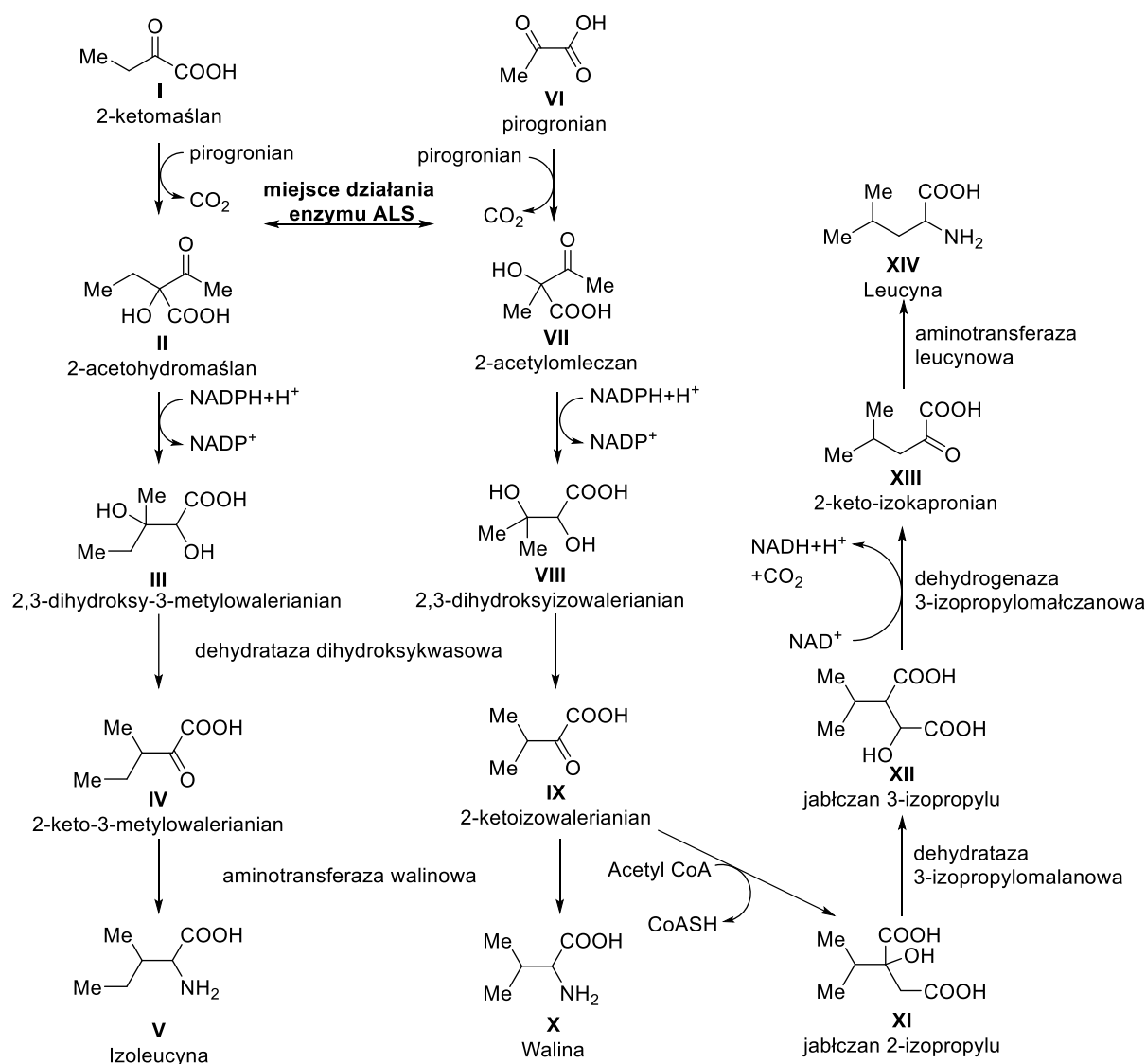
Rysunek 6 . Struktury skomercjalizowanych herbicydów z grupy sulfonilomoczników

3.2. Właściwości biologiczne sulfonilomoczników

Chlorsulfuron metylu (**33**, Glean, DuPont 1982) jest herbicydem pierwszej generacji sulfonilomoczników, który wykazał selektywność względem upraw.^{21,22} Aktywność chwastobójcza SU została zoptymalizowana w latach 80 i 90 w celu zapewnienia herbicydów dla wszystkich głównych upraw rolnych takich jak: pszenica, jęczmień, owies, ryż, kukurydza, soja, rzepak, len, buraki cukrowe, uprawy plantacyjne, pastwiska, leśnictwo, borówki, ziemniaki, pomidory.²³⁻²⁶

Herbicydy sulfonilomocznikowe są aktywne zarówno przed, jak i powschodowo, a działanie powschodowe jest często znacznie wzmacniane przez dodatek do roztworu, do opryskiwania, niejonowego środka powierzchniowo czynnego. Pochodne sulfonilomocznika mogą być pobierane zarówno przez korzenie jak i pędy i łatwo ulegają translokacji zarówno w ksylemie jak i łyku.^{18,26,27}

Wszystkie herbicydy sulfonilomocznikowe należą do grupy inhibitorów syntazy acetylmleczanowej ALS (EC 2.2.1.6), znanej również jako syntaza acetohydroksykwasów AHAS (EC 4.1.3.18), które działają poprzez blokowanie biosyntezy aminokwasów rozgałęzionych: leucyny (**XIV**), izoleucyny (**V**) i waliny (**X**).²⁸ ALS jest enzymem katalizującym dwie pierwsze reakcje na szlaku biosyntezy aminokwasów rozgałęzionych. W przypadku waliny (**X**) i leucyny (**XIV**) jest to kondensacja dwóch cząsteczek pirogronianu (**VI**) do 2-acetylmleczanu (**VII**), w przypadku izoleucyny (**V**) reakcja pirogronianu (**VI**) z 2-ketomaślanem (**I**) prowadząca do 2-acetohydromaślanu (**II**) (Schemat 1).²⁸ Hamowanie tych reakcji prowadzi do szybkiego zaprzestania podziału i wzrostu komórek roślinnych, co charakteryzuje grupę 2 (B) zgodnie z klasyfikacją herbicydów według mechanizmu działania HRAC.^{22,28-30} W tej grupie, w klasyfikacji ze względu na miejsce działania, znajduje się obecnie 30 związków z grupy sulfonilomoczników (Rysunek 6).¹⁹



Schemat 1. Ścieżka biosyntezy aminokwasów rozgałęzionych

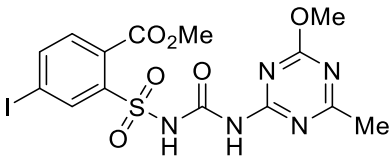
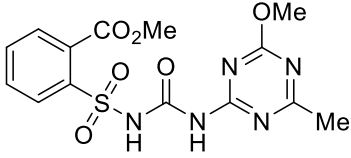
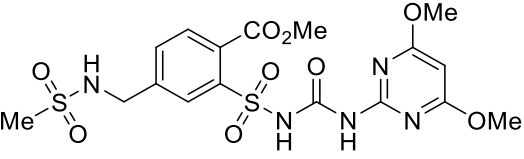
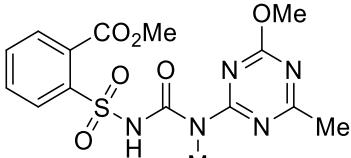
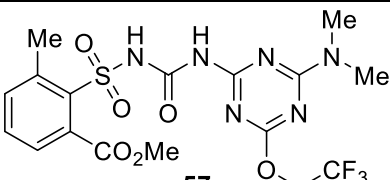
3.3. Właściwości fizykochemiczne sulfonilomoczników

Związki z grupy sulfonilomoczników są słabymi kwasami, zwykle o wartości pK_a 3,3-5.³¹ Jako słabe kwasy ich rozpuszczalność w wodzie i współczynnik podziału są funkcjami pH. Rozpuszczalność SU w wodzie wzrasta wraz ze wzrostem wartości pH (Tabela 2).³²⁻³⁶

Ważnymi reakcjami związków z grupy sulfonilomoczników są hydroliza oraz tworzenie soli.³⁷⁻³⁹ Podczas reakcji hydrolizy ugrupowanie mocznikowe rozszczepia się tworząc ugrupowanie sulfonamidowe, ugrupowanie heterocykliczne i dwutlenek węgla. W zależności od rodzaju podstawników, część sulfonamidowa i część heterocykliczna mogą ulegać dalszej degradacji hydrolitycznej. Szybkość hydrolizy sulfonilomoczników zależy od wartości pH. Hydroliza zachodzi znacznie szybciej w warunkach kwasowych.⁴⁰⁻⁴³ Ponieważ

sulfonylomoczniki są słabymi kwasami, przy obojętnych lub zasadowych wartościach pH mogą występować w postaci soli anionowych. W obecności metali alkalicznych, wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych sulfonylomoczniki tworzą trwałe sole metali. Występują w postaci soli amonowych w obecności amoniaku lub amin alifatycznych. Sulfonylomoczniki występujące w postaci soli metali jak i soli amonowych mają wyższą rozpuszczalność w wodzie (Tabela 2).^{32–36}

Tabela 2. Podstawowe właściwości fizykochemiczne wybranych sulfonylomoczników

Lp.	Herbicyd	t. top. [°C]	pK _a	Rozpuszczalność w wodzie [mg/L]
1	 <p style="text-align: center;">44</p>	152	3,22	20 (pH 4); 25000 (pH 7); 65000 (pH 9)
2	 <p style="text-align: center;">24</p>	158	3,80	548 (pH 5); 2790 (pH 7); 213000 (pH 9)
3	 <p style="text-align: center;">45</p>	195	4,35	2,15 (pH 4); 7,24 (pH 5); 483 (pH 7); 15390 (pH 9); 13800 (pH 10)
4	 <p style="text-align: center;">55</p>	141	4,70	48,9 (pH 5); 2040 (pH 7); 18300 (pH 9)
5	 <p style="text-align: center;">57</p>	176	4,43	2,7 (pH 5); 11000 (pH 9)

Herbicydy sulfonilomocznikowe charakteryzują się niską dawką użycia (2-75 g/ha), bardzo niską toksycznością dla zwierząt, znikomym niekorzystnym wpływem na środowisko oraz są bezpieczne dla pracowników i konsumentów.^{18,44,45} Naturalna degradacja sulfonilomoczników oprócz reakcji hydrolizy³⁷⁻³⁹ obejmuje reakcje fotodegradacji⁴⁶⁻⁵² oraz procesy mikrobiologiczne⁵³⁻⁵⁵. Procesy te współistnieją w glebie i wodach powierzchniowych.^{56,57}

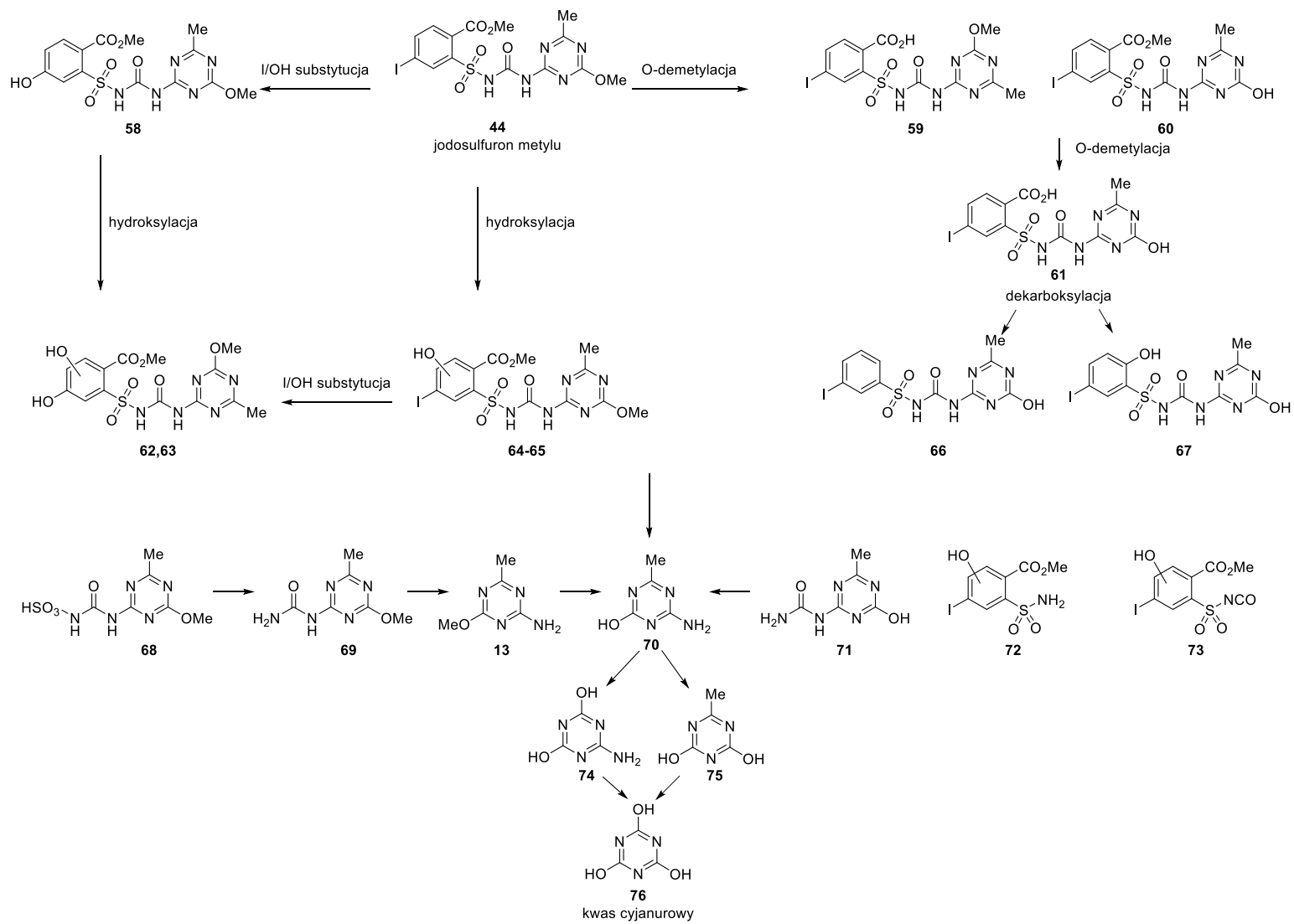
4. Proces degradacji sulfonilomoczników

4.1. Fotodegradacja jodosulfuronu metylu (44)

Zaproponowano drogę fotodegradacji jodosulfuronu metylu (**44**) w roztworze wodnym w obecności katalizatora TiO₂ (Schemat 2).⁵⁸ Produkty degradacji zidentyfikowano za pomocą HPLC/MS oraz HPLC/NMR. Połączenie danych zebranych za pomocą detektorów UV i MS umożliwiło identyfikację ponad 20 produktów degradacji, podczas gdy dane zebrane za pomocą ¹H NMR pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie tożsamości głównych produktów i zróżnicowanie kilku izomerów pozycyjnych, w szczególności produktów hydroksylacji. Uzyskane wyniki pozwoliły zaproponować schemat degradacji oraz wskazać uprzywilejowane miejsca ataku rodników OH.

Pierwszym etapem degradacji jest hydroksylacja pierścienia aromatycznego, O-demetylacja grupy metoksylowej i demetylacja ugrupowania estrowego, podstawienie atomu jodu grupą hydroksylową oraz rozerwanie ugrupowania sulfonilomocznikowego. Oznacza to, że produkty **13**, **58-67** i **71** mogą powstać podczas pierwszego etapu degradacji jodosulfuronu metylu.

Powstawanie produktów **74** i **75** świadczy, że proces degradacji jest kontynuowany po rozerwaniu ugrupowania sulfonilomocznikowego. Obserwowane są produkty O-demetylacji grupy metoksylowej w pierścieniu triazynowym (**70**) oraz reakcje utlenienia grupy aminowej (**75**) oraz metylowej prowadzących do kwasu cyjanurowego (**76**). Autorzy zaznaczają, że zastosowanie katalizatora TiO₂ umożliwia całkowitą degradację substancji aktywnej do neutralnego produktu końcowego. W ostatnich dziesięcioleciach potwierdzono, że heterogeniczna fotokataliza może być jedną z metod eliminacji pozostałości środków ochrony roślin ze środowiska.⁵⁹⁻⁶³



Schemat 2. Mechanizm fotokatalitycznej degradacji jodosulfuronu metylu⁵⁸

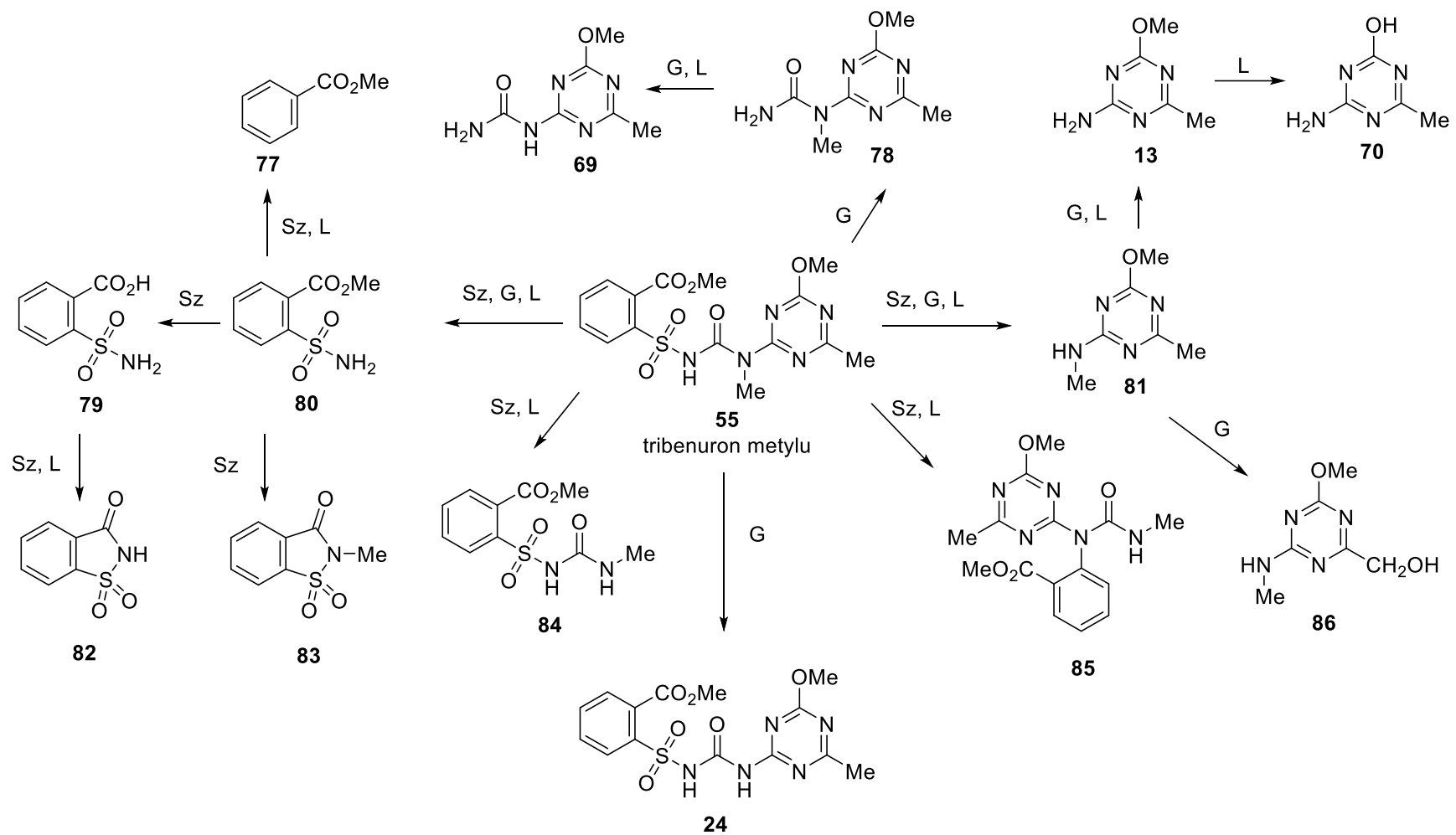
4.2. Fotodegradacja tribenuronu metylu (55)

Zaproponowano drogę fotodegradacji tribenuronu metylu (55) naniesionego w postaci cienkiej warstwy na powierzchni szkła, gleby i liści pszenicy pod wpływem promieni UV (254 nm) oraz światła słonecznego (Schemat 3).⁶⁴

Na szklane płytki naniesiono pipetą roztwór tribenuronu metylu w acetonie. W temperaturze pokojowej rozpuszczalnik odparował, pozostawiając cienką warstwę tribenuronu metylu na płytce. Płytki umieszczono w odległości 30 cm od lampy UV. Drugą partię tak przygotowanych płytek wystawiono na bezpośrednie działanie światła słonecznego. Po naświetlaniu produkty z każdej płytki ekstrahowano acetonem.

Przesianą glebę rozcieńczono wodą destylowaną i równomiernie rozprowadzono na płytkach Petriego otrzymując warstwę o grubości 2 mm, którą wysuszone na powietrzu. Roztwór tribenuronu metylu w acetonie naniesiono równomiernie na powierzchni gleby za pomocą pipety. Tak przygotowane płytki naświetlano pod lampą UV(254 nm) przez 120 h i wystawiono na działanie światła słonecznego przez 12 dni. Glebę zeszkrobano, a produkty fotodegradacji ekstrahowano acetonem i metanolem.

Liście pszenicy rosnące na polu potraktowano roztworem tribenuronu metylu (55) w acetonie. Roztwór naniesiono na górną powierzchnię liści i pozostawiono na 15 dni. Liście obcięto u nasady, posiekano na małe kawałki, produkty degradacji ekstrahowano acetonem.



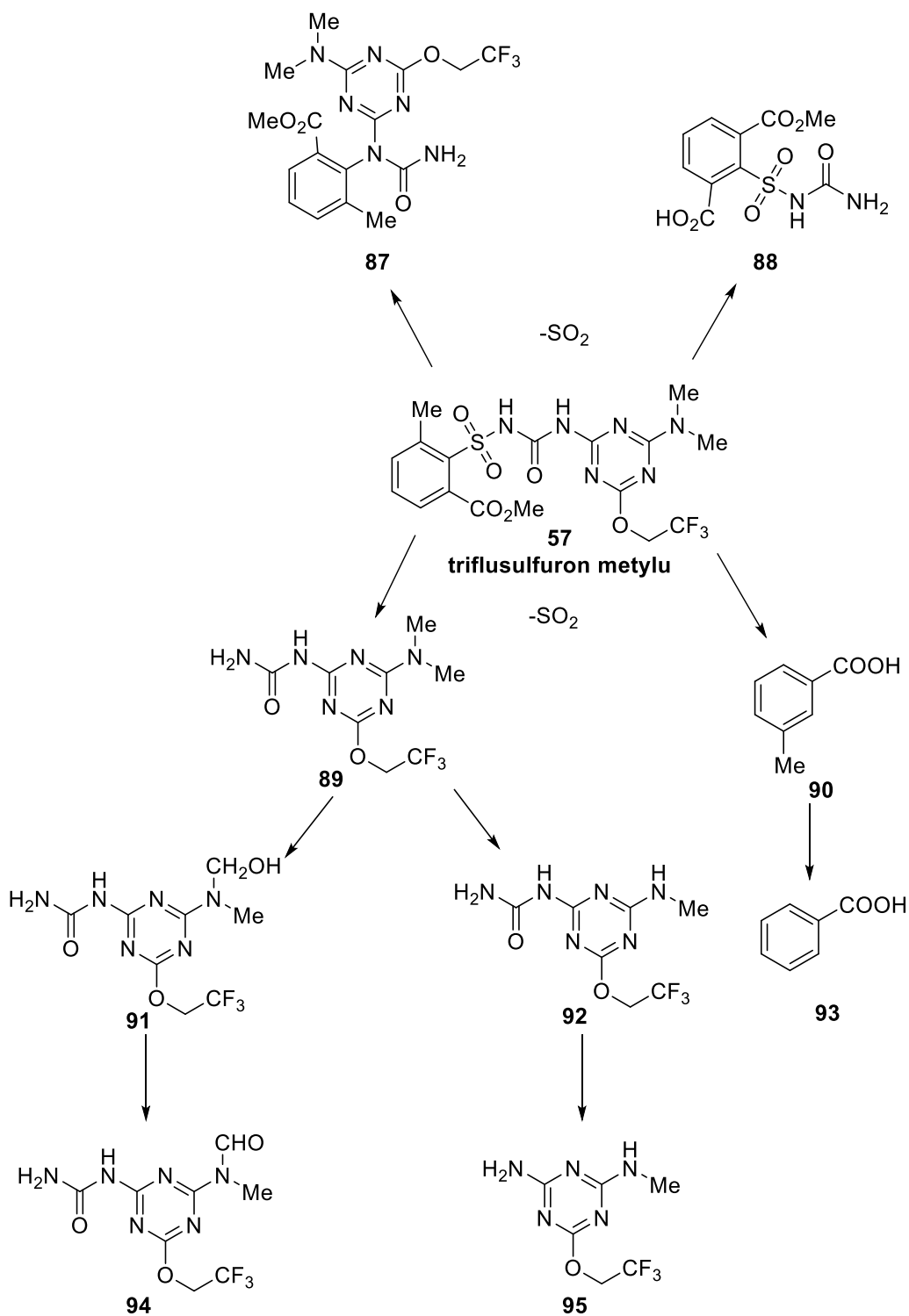
Schemat 3. Szlak degradacja tribenuronu metylu na powierzchni szkła (Sz), gleby (G) i liści (L)⁶⁴

Produkty degradacji zidentyfikowano za pomocą GC/MS. Szlak degradacji zależy od źródła promieniowania oraz od powierzchni, na której ten proces zachodzi. Fotoprodukty **80**, **81**, **82**, **84** i **85** występują jako główne na powierzchni szkła, zarówno w świetle UV jak i w świetle słonecznym. Fotoprodukty **13**, **24**, **78**, **80** i **81** są to główne produkty degradacji na powierzchni gleby w świetle UV. W tych warunkach powstają również produkty poboczne **69**, **86** i **70**. Na powierzchni liści powstały fotoprodukty **13**, **77**, **69**, **80**, **81**, **82**, **84** i **85**. Produkty fotodegradacji tribenuronu metylu (**55**) powstają w wyniku rozerwania ugrupowania sulfonylomocznikowego, rozerwania wiązania sulfonamidowego oraz rozerwania wiązania przy pierścieniu triazynowym. Ponieważ większość tych produktów wykryto na powierzchni gleby, szkła i liści pod wpływem promieniowania UV i światła słonecznego, przypuszcza się, że mogą one występować jako pozostałości na uprawach po zastosowaniu środka zawierającego tribenuron metylu (**55**).^{37,65,66}

Za pomocą techniki HPLC-DAD-MS/MS zbadano hydrolityczne i fotoindukowane procesy degradacji zachodzące w wodnych roztworach tribenuronu metylu (**55**), zarówno bez dostępu światła jak i w komorze symulacyjnej światło słoneczne.⁴⁷ Zebrane wyniki wskazują, że produkty procesu hydrolizy i procesu fotodegradacji są takie same, przy czym proces hydrolizy jest znacznie wolniejszy. Produkty degradacji zidentyfikowano jako 2-aminosulfonylobenzoesan metylu (**80**), sacharynę (**82**) oraz 2-metoksy-4-metyloamino-6-metylo-1,3,5-triazynę (**81**) (Schemat 3). Autorzy zauważają, że degradacja w tych warunkach nie prowadzi do produktów neutralnych, lecz do produktów o porównywalnej toksyczności do substancji aktywnej **55**.

4.3. Fotodegradacja triflusulfuronu metylu (57)

Zbadano drogę fotodegradacji triflusulfuronu metylu (**57**) w roztworze wodnym z wykorzystaniem wysokociśnieniowej lampy rtęciowej UV (Philips HPK 125W) o długości fali >290 nm (Schemat 4).⁶⁷ Wykorzystując aparaturę LC/MS wykryto i zidentyfikowano dziewięć fotoproduktów.



Schemat 4. Przypuszczalna droga degradacji triflusulfuronu metylu (**57**)⁶⁷

Triflusulfuron metylu (**57**) fotodegraduje dwiema drogami związanymi z utratą dwutlenku siarki. Pierwsza droga obejmuje rozerwanie ugrupowania sulfonylomocznikowego i prowadzi do wytworzenia przejściowych związków **89** i **90**. Związki te ulegają dalszej degradacji do produktów **94** i **95**.

Druga droga prowadzi do związków **87** i **88**, które powstają w wyniku przegrupowania lub rozerwania ugrupowania mocznikowego.

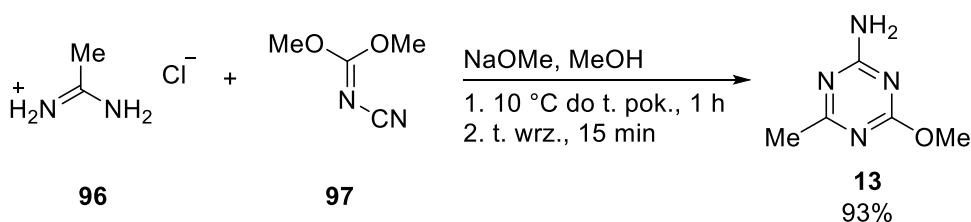
Mechanizm fotodegradacji SU obejmuje głównie trzy konkurencyjne ścieżki: (i) fotowspomagana hydrolizę ugrupowania sulfonilomocznikowego, (ii) fotodysocjację wiązania C-S i (iii) fotodysocjację wiązania N-S. Rodzaj fotodysocjacji wiązań N-S lub C-S zależy głównie od podstawników w pierścieniu aromatycznym, ale może również zależeć od długości fali oraz/lub rozpuszczalnika użytego podczas fotodegradacji.⁶⁸

5. Metody syntezy wybranych herbicydów sulfonilomocznikowych

W tej części pracy przedstawiam metody syntezy wybranych pierścieni triazynowych oraz pirymidynowych, a następnie metody syntezy wybranych herbicydów z grupy SU. Kryterium selekcji, które użyłem do wyboru herbicydów to popularność mierzona ilością zapytań ofertowych skierowanych do Synthex Technologies dotyczących syntezy metabolitów poszczególnych substancji aktywnych. Natomiast opisując metody otrzymywania SU koncentruje się na metodach wykorzystywanych w produkcji przemysłowej.

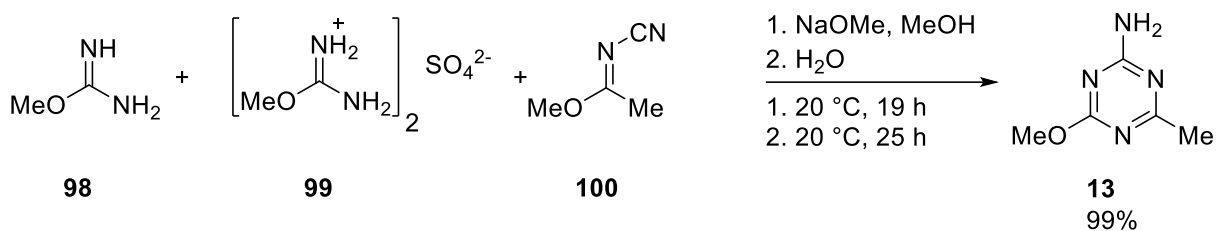
5.1. Metody otrzymywania wybranych pierścieni triazynowych oraz pirymidynowych

Triazynę **13** substrat wykorzystywany w syntezie związków z podgrupy sulfonilomoczników triazynowych uzyskuje się z wysoką wydajnością w reakcji chlorowodoru **96** z imidowęglanem **97** wobec metanolanu sodu (Schemat 5).^{69,70}



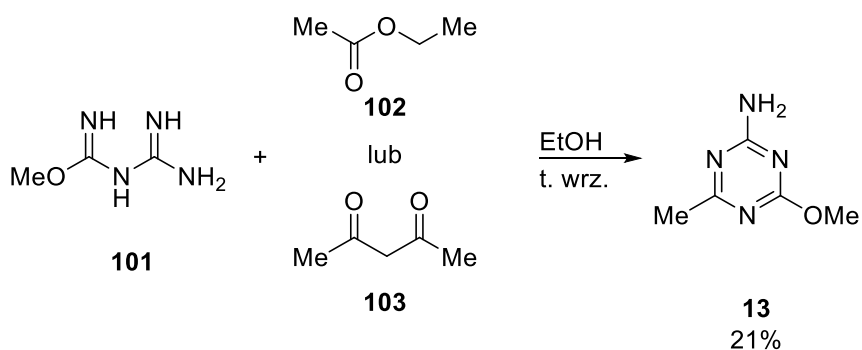
Schemat 5. Metoda otrzymywania związku **13**

Triazynę **13** można uzyskać z wysoką wydajnością w reakcji *O*-metyloizomocznika **98** i jego siarczanu **99** z imidowęglanem **100** (Schemat 6).⁷¹ Triazyna **13** powstaje z niską wydajnością w reakcji, w której nie stosuje się siarczanu *O*-metyloizomocznika.^{72,73}



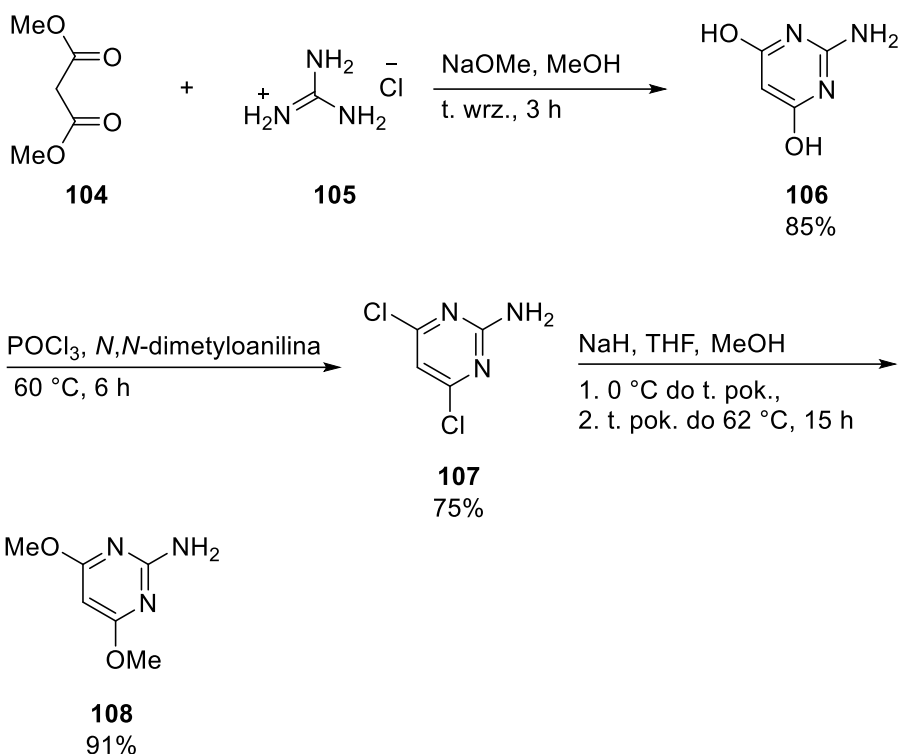
Schemat 6. Druga metoda otrzymywania związku **13**

Triazynę **13** otrzymuje się z wydajnością 21% poprzez ogrzewanie *N*-amidyno-*O*-alkiloizomocznika **101** w etanolu z dodatkiem octanu etylu **102** lub acetyloacetonu **103** (Schemat 7).⁷⁴



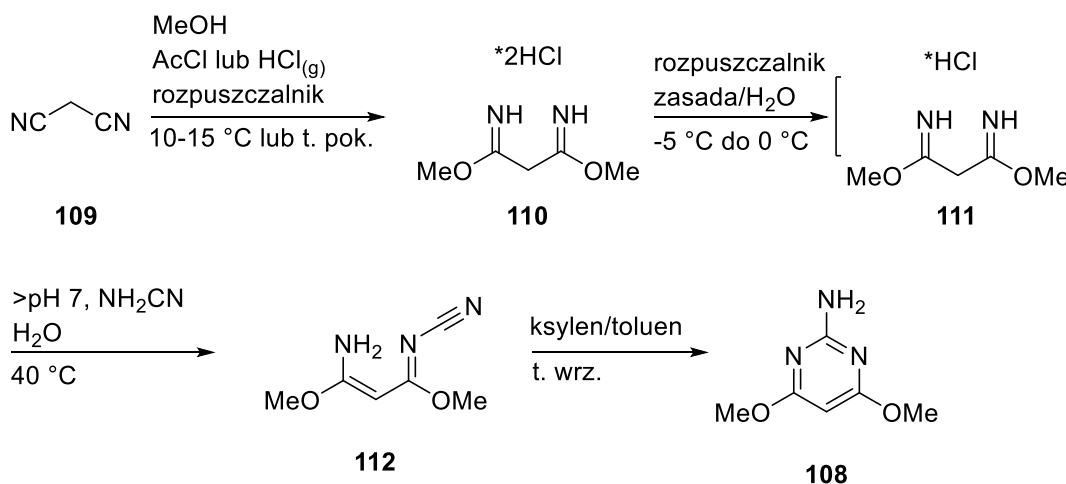
Schemat 7. Trzecia metoda otrzymywania związku **13**

Pirymidynę **108**, związek wykorzystywany w syntezie SU z podgrupy pirymidynowych, uzyskuje się z wydajnością 58% w 3-etapowej syntezie (Schemat 8).^{75,76} W pierwszym etapie zachodzi reakcja między malonianem **104** z chlorowodorkiem **105** wobec metanolanu sodu. W drugim etapie dwie grupy hydroksylowe wymieniane są na dwa atomy chloru przy użyciu tlenochlorku fosforu w obecności *N,N*-dimetyloaniliny. Pirymidynę **108** otrzymuje się z wysoką wydajnością w reakcji dichloropochodnej **107** z metanolanem sodu wytwarzanym *in situ* w tetrahydrofuranie.



Schemat 8. Metoda otrzymywania pirymidyny **108**

Pirymidynę **108** w warunkach przemysłowych otrzymuje się z wysoką wydajnością w czterech krokach. Substratem jest malononitryl **109**, który przekształcany jest w dichlorowodorek malonimidianu **110** (Schemat 9).⁷⁴⁻⁸⁵ W kolejnym kroku w układzie dwufazowym, dichlorowodorek **110** przekształcany jest w chlorowodorek **111**, z wykorzystaniem wodnego roztworu zasady. Następnie do układu reakcyjnego dodaje się wodny roztwór cyjanamidu. Preferowane pH tego etapu mieści się zakresie 7-11. W ostatnim kroku podczas ogrzewania związek ulega reakcji cyklizacji do produktu końcowego **108**.



Schemat 9. Druga metoda otrzymywania pirymidyny **108**

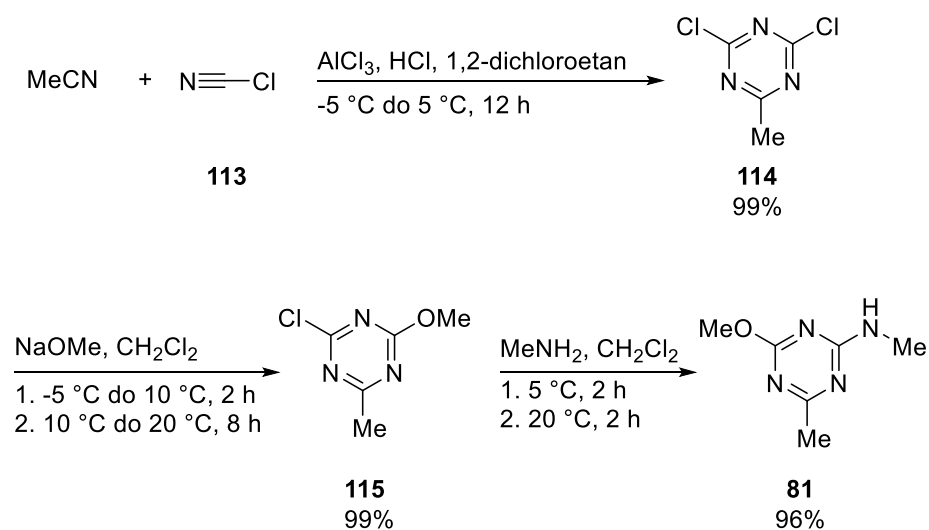
Dichlorowodorek malonimidianu **110** otrzymuje się z wydajnością 94% w reakcji manonitrylu **109** z metanolem w obecności gazowego chlorowodoru.⁷⁷

Dichlorowodorek malonimidianu **110** uzyskuje się z wydajnością 88% wykorzystując reaktor ciśnieniowy, chlorowódz pod ciśnieniem 20 psi oraz roztwór manonitrylu **109** w mieszaninie metanolu z ksylenem.⁷⁸

Chlorowodorek **111** otrzymuje się z wydajnością 90% w reakcji częściowego zobojętniania stosując węglan potasu.⁸¹ Natomiast wykorzystując wodorotlenek sodu chlorowodorek **111** uzyskuje się z wydajnością 99%.⁸²

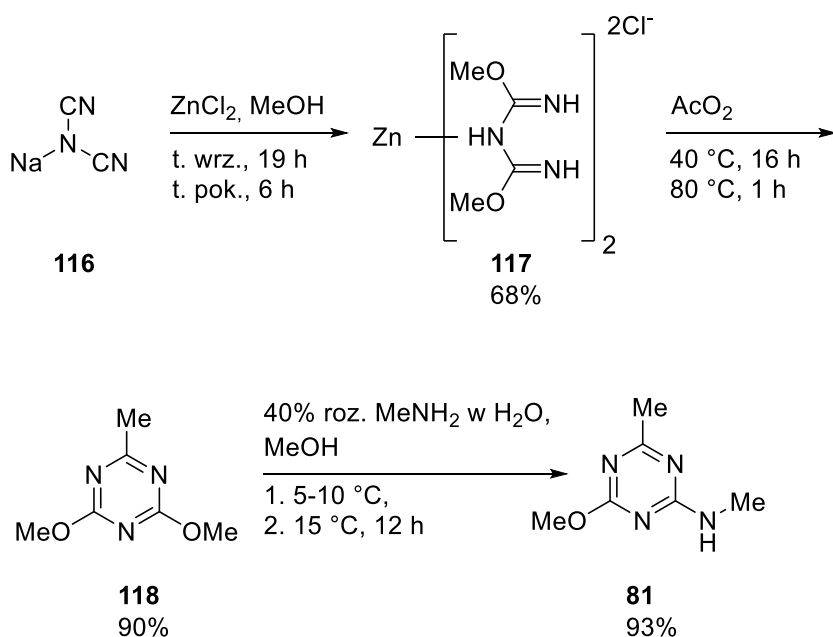
Produkt **108** można otrzymać z całkowitą wydajnością na poziomie 95-96% w syntezie bez izolacji produktów po pierwszym etapie.⁸³⁻⁸⁵ Dichlorowodorek **110** uzyskuje się w katalizowanej dimetyloformamidem reakcji manonitrylu z metanolem oraz gazowym chlorowodorem w toluenie.⁸³ Gazowy chlorowódz można zastąpić chlorkiem acetylu oraz zrezygnować^{86,87} lub zastąpić toluen chloroformem⁸⁸. W ostatnim kroku jako katalizator oraz stabilizator wykorzystuje się kwas octowy.^{84,85} Reakcja cyklizacji bez użycia kwasu octowego zachodzi z wydajnością 80%.⁷⁹

Triazynę **81** substrat w syntezie tribenuronu metylu (**55**) uzyskuje się z wydajnością 94% w 3-etapowej syntezie (Schemat 10).⁸⁰ W pierwszym etapie w katalizowanej trójchlorkiem glinu reakcji cyklizacji z wydajnością 99% powstaje pierścień triazynowy **114** z dwoma atomami chloru. Następnie w reakcji w obecności metanolanu sodu jeden atom chloru wymieniany jest na grupę metoksyłową. Reakcja ta zachodzi ilościowo, a produkt **115** nie jest izolowany z mieszaniny reakcyjnej. Kończącym etapem jest reakcja wymiany drugiego atomu chloru na grupę *N*-metyloaminiową tworząc związek **81**.



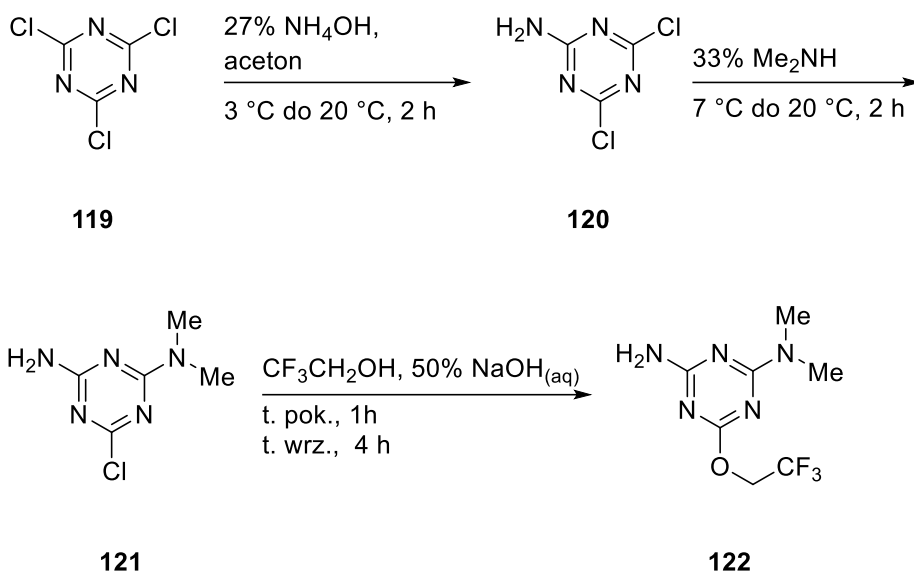
Schemat 10. Metoda otrzymywania pierścienia **81**

Triazynę **81** otrzymuje się z całkowitą wydajnością 57% w 3-etapowej syntezie wychodząc z dicyjanamidu sodu **116** (Schemat 11).⁸⁹ W pierwszym etapie w reakcji dicyjanamidu **116** z metanolem w obecności chlorku cynku powstaje sól **117**. Następnie sól jest cyklizowana do pierścienia triazynowego **118** w obecności bezwodnika octowego. Kończącym etapem jest reakcja wymiany grupy metoksylowej na grupę *N*-metyloaminową.



Schemat 11. Druga metoda otrzymywania pierścienia **81**

Pierścień triazynowy **122** wykorzystywany w syntezie triflusulfuronu metylu (**57**) otrzymuje się z całkowitą wydajnością 84% w 3-etapowej syntezie wychodząc z chlorku cyjanurowego **119** (Schemat 12).⁹⁰ W pierwszym etapie pod wpływem wody amoniakalnej atom chloru wymieniany jest na grupę aminową. Grupa dimetyloaminowa podstawia drugi atom chloru, natomiast w końcowym etapie trifluoroetanol w obecności wodorotlenku sodu reaguje z trzecim atomem chloru. Autor nie podaje wydajności poszczególnych etapów.

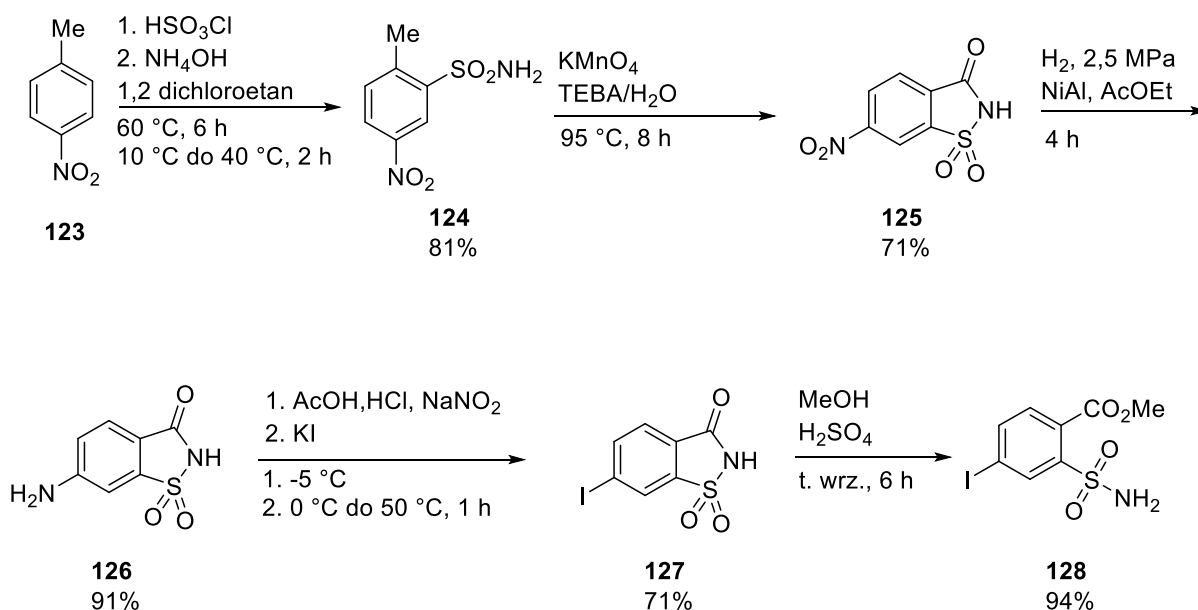


Schemat 12. Metoda otrzymywania pierścienia **122**

Pierścień triazynowy **122** można otrzymać przeprowadzając dwa pierwsze etapy syntezy bez izolacji produktów z wydajnością 65%, a ostatni etap z wydajnością 86%.⁹¹

5.2. Metody otrzymywania jodosulfuronu metylu (**44**)

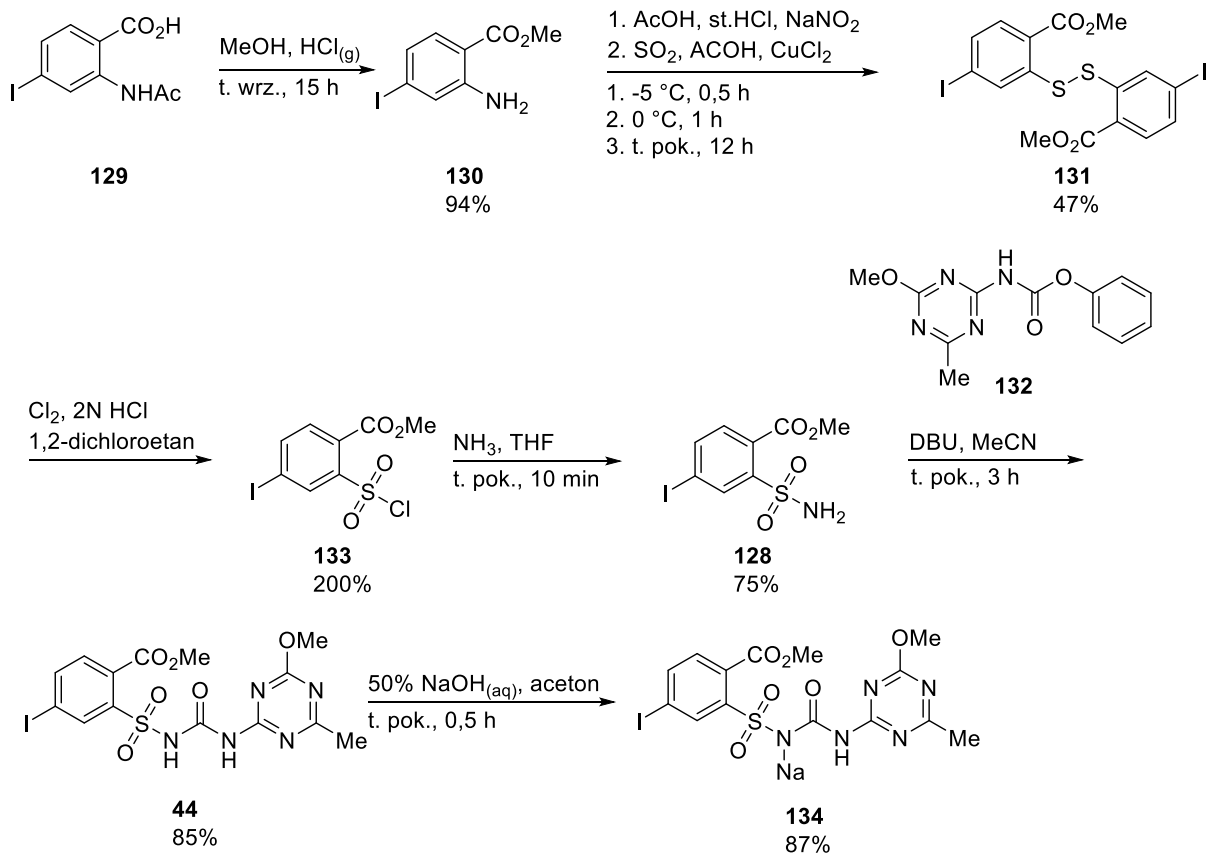
Jodopochodną **128**, substrat w syntezie jodosulfuronu metylu (**44**), uzyskuje się z wydajnością 35% w 5-etapowej syntezie (Schemat 13).⁹² W pierwszym etapie z nitropochodnej **123** w wyniku reakcji chlorosulfonowania, a następnie wymiany atomu chloru na grupę aminową otrzymuje się sulfonamid **124**. W drugim etapie grupa metylowa ulega reakcji utlenienia, a związek cyklizacji do nitrosacharnyny **125**. W kolejnym etapie grupa nitrowa jest redukowana do grupy aminowej, która w wyniku reakcji diazowania wymieniana jest na atom jodu. Kończącym etapem jest reakcja otwarcia pierścienia prowadząca do związku końcowego **128**.



Schemat 13. Metoda otrzymywania związku **128**

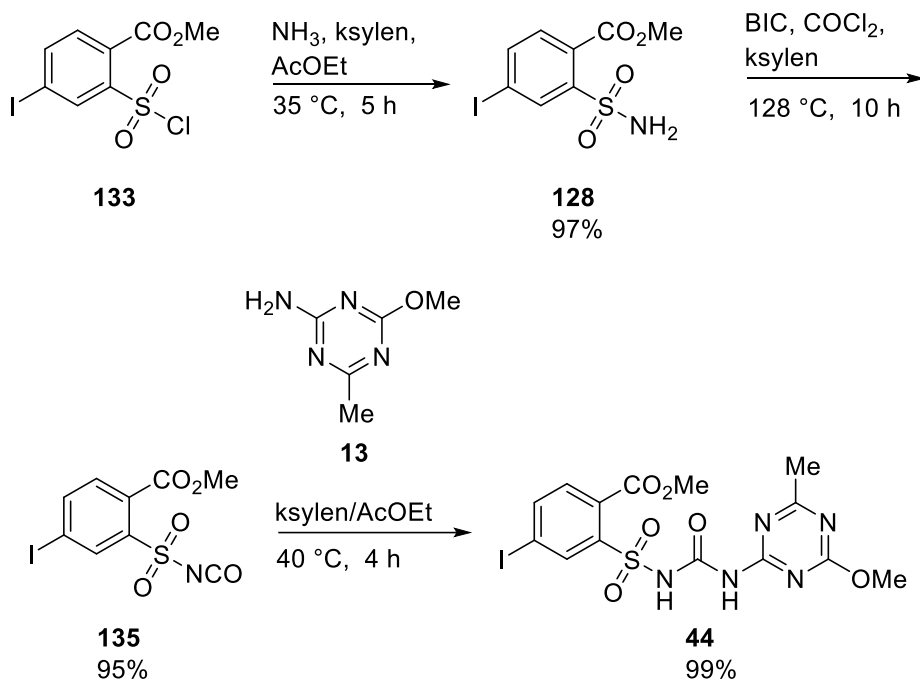
Zaletą metody jest wykorzystanie nietoksycznego utleniacza nadmanganianu potasu oraz przeprowadzenie reakcji uwodornienia w przyjaznych dla środowiska warunkach z zastosowaniem katalizatora ze stopu glinu i niklu.

Jodosulfuron metylu (**44**) w postaci soli sodowej otrzymuje się w 6-etapowej syntezie (Schemat 14).^{93,94} W pierwszym etapie w wyniku ogrzewania substratu **129** w metanolu nasyconym chlorowodem uzyskuje się produkt w postaci esteru metylowego z niezabezpieczoną grupą aminiową **130**. Następnie w wyniku reakcji diazowania powstaje disiarczek **131**, który przekształcany jest w chlorosulfuryl **133** w reakcji utleniania w obecności chloru. Chlorosulfuryl **133** w reakcji z amoniakiem przekształcany jest w sulfamid **129**, który jest sprzęgany z karbaminianem fenylu **132** w obecności DBU. W ostatnim etapie jodosulfuron metylu (**44**) przekształcany jest w sól sodową **134**.



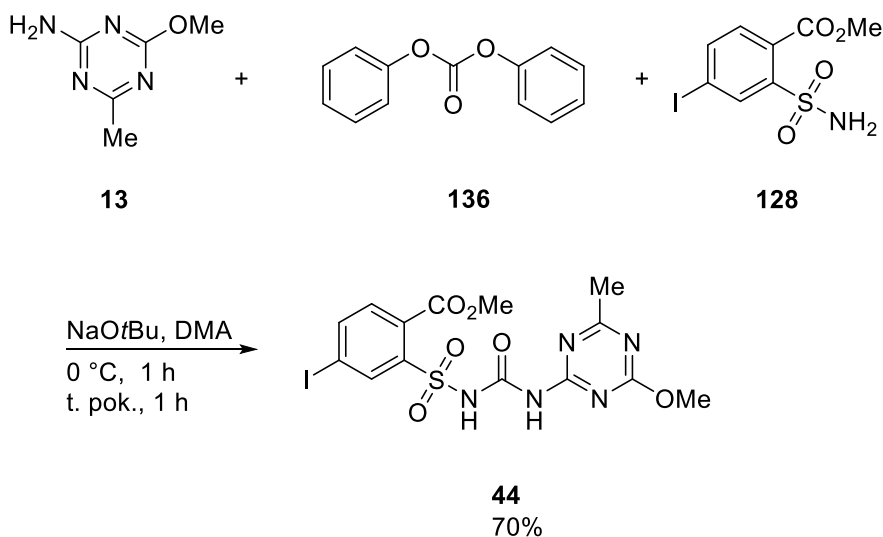
Schemat 14. Metoda otrzymywania jodosulfuronu metylu (**44**)

Jodosulfuron metylu (**44**) otrzymuje się z wydajnością 91% w 3-etapowej syntezie (Schemat 15).⁹⁵ Sulfonamid **128** uzyskuje się w reakcji chlorosulfurylu **133** z gazowym amoniakiem w mieszaninie ksyleny z octanem etylu. Produkt końcowy **44** otrzymywany jest w wyniku reakcji izocyjaninanu **135** z triazyną **13**. Izocyjanianu **135** powstaje podczas przepuszczania gazowego fosgeny przez ksylenowy roztwór jodopochodnej **128** w obecności izocyjanianu *N*-butylu.



Schemat 15. Druga metoda otrzymywania jodosulfuronu metylu (**44**)

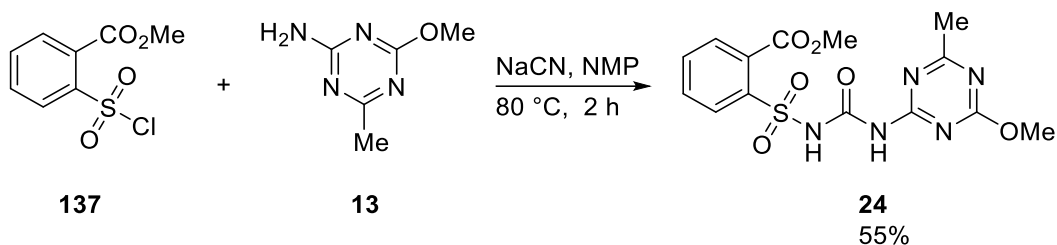
Jodosulfuron metylu (**44**) można otrzymać z wydajnością 70% w reakcji typu one-pot (Schemat 16).⁹⁶ W pierwszym kroku w wyniku reakcji triazyny **13** z węglanem difenyłu **136** wobec *tert*-butanolanu sodu powstaje karbaminian fenylu **132**, który następnie reaguje z jodopochodną **128**.



Schemat 16. Trzecia metoda otrzymywania jodosulfuronu metylu (**44**)

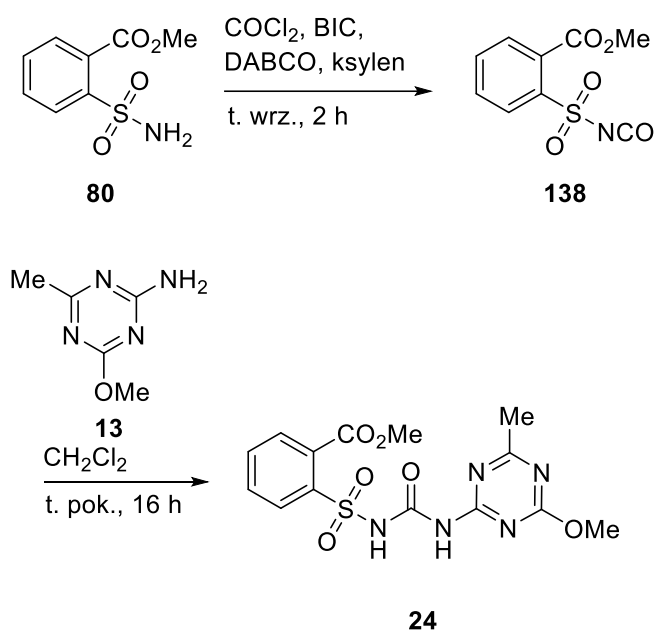
5.3. Metody otrzymywania metsulfuronu metylu (24)

Metsulfuron metylu (**24**) otrzymuje się z wydajnością 55% w reakcji chlorosulfurylu **137** z triazyną **13** w obecności cyjanku sodu (Schemat 17).⁹⁷



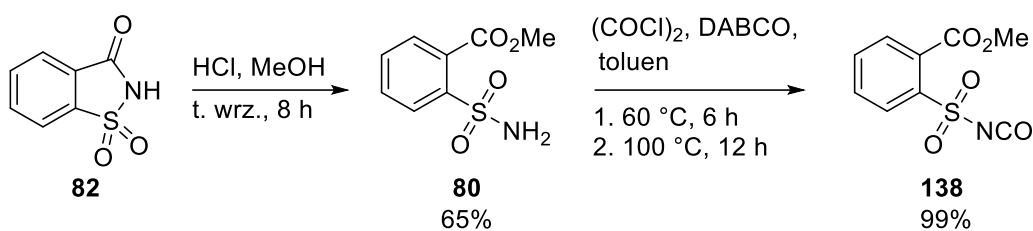
Schemat 17. Metoda otrzymywania metsulfuronu metylu (**24**)

Metsulfuron metylu (**24**) uzyskuje się w 2-etapowej syntezie z sulfonamidem **80** (Schemat 18).⁹⁸ Sulfonamid **80** przekształcany jest w izocyjanian **138**, który następnie reaguje z triazyną **13**. Autor nie podaje wydajności reakcji.



Schemat 18. Druga metoda otrzymywania metsulfuronu metylu (**24**)

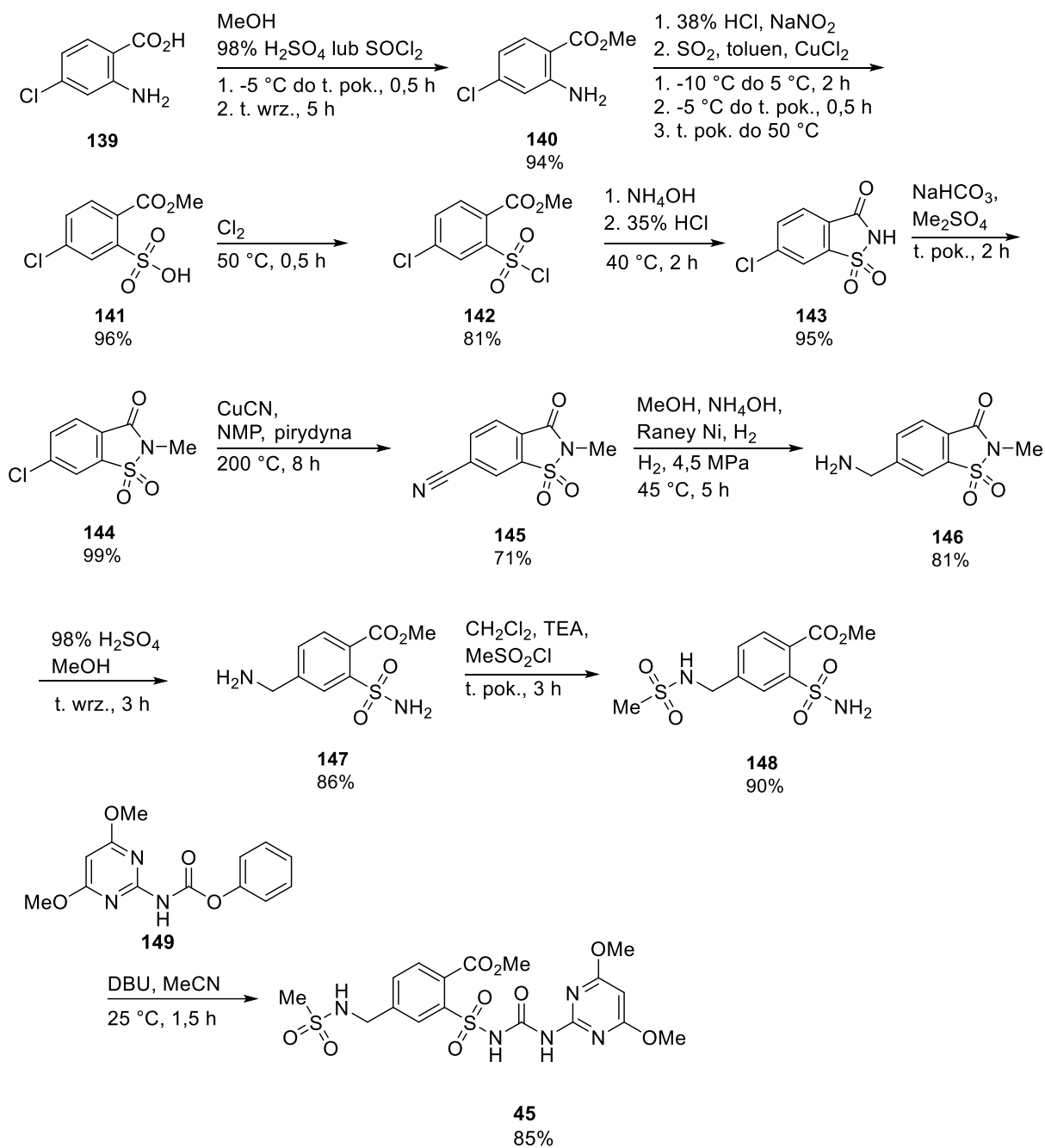
Sulfonamid **80**, substrat w syntezie metsulfuronu metylu (**24**), otrzymuje się w katalizowanej kwasem reakcji otwarcia pierścienia sacharyny **82** (Schemat 19).⁹⁹ Sulfonamid **80** można przekształcić w izocyjanian **138** wykorzystując chlorek oksailu zamiast fosgeny w reakcji katalizowanej DABCO.¹⁰⁰



Schemat 19. Alternatywna metoda otrzymywania izocyjanianu **138**

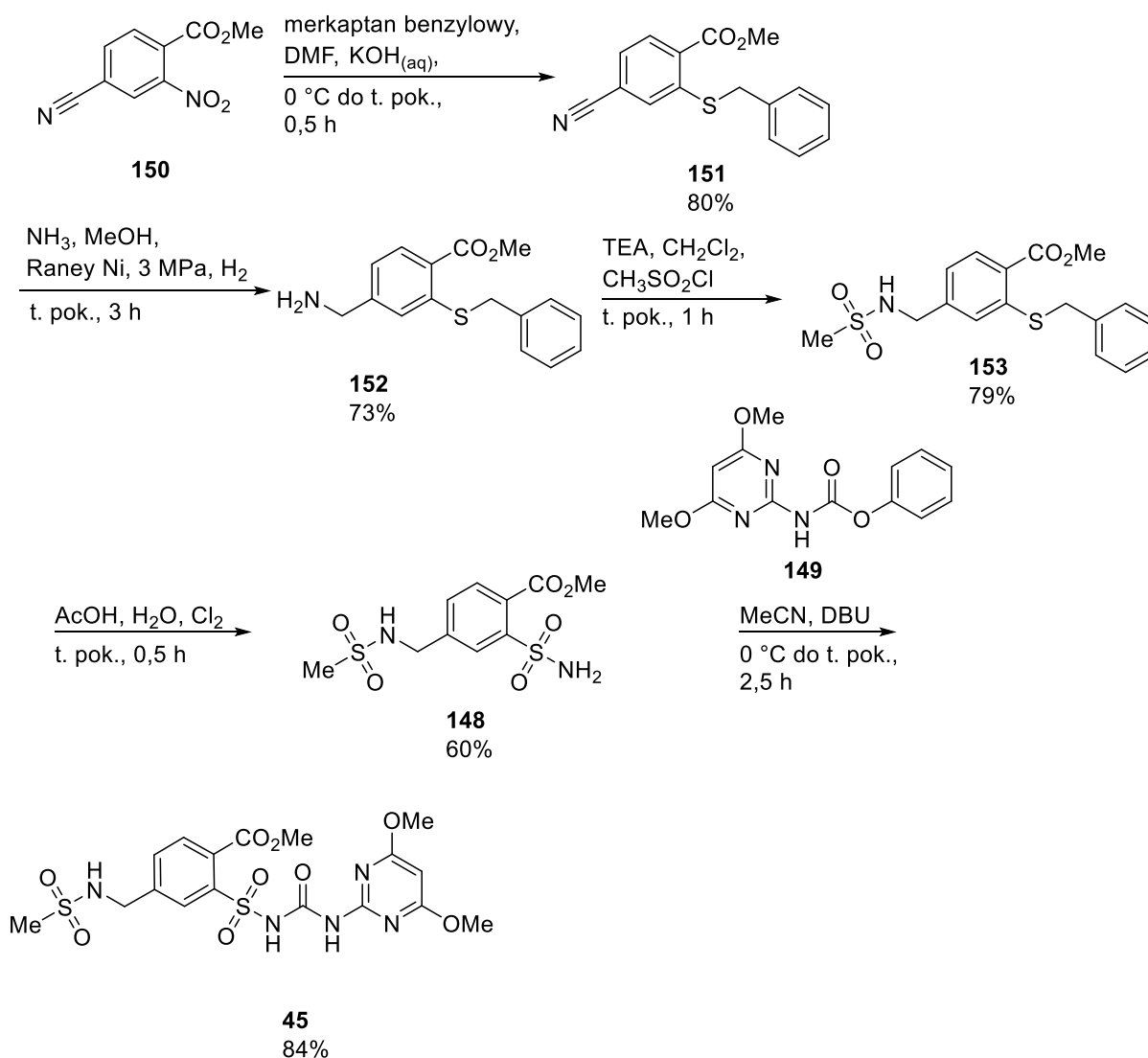
5.4. Metody otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

Mezosulfuron metylu (**45**) uzyskuje się z wydajnością 26% w 10-etapowej syntezie z kwasu 4-chloro-2-aminobenzoesowego (**139**) (Schemat 20).¹⁰¹ W pierwszym etapie w wyniku ogrzewania kwasu karboksylowego w metanolu w obecności kwasu siarkowego lub chlorku tionylu powstaje ester metylowy **140**. W kolejnym etapie powstaje kwas sulfonowy **141**, który przekształcany jest w pochodną chlorosulfonową **142**, a otrzymany związek ulega reakcji cyklizacji do 6-chlorosacharyny **143**. Sacharyna **143** ulega reakcji zabezpieczenia grupy aminowej, a atom chloru wymieniany jest na grupę nitrylową. Nitryl **145** jest redukowany do aminy w obecności katalizatora Raneya. W kolejnych krokach po otwarciu pierścienia wytwarzany jest metanosulfonamid **148**, który jest sprzęgany z karbaminianem fenylu **149**. Metoda charakteryzuje się tanimi i łatwo dostępnymi surowcami oraz niskimi wymaganiami sprzętowymi.



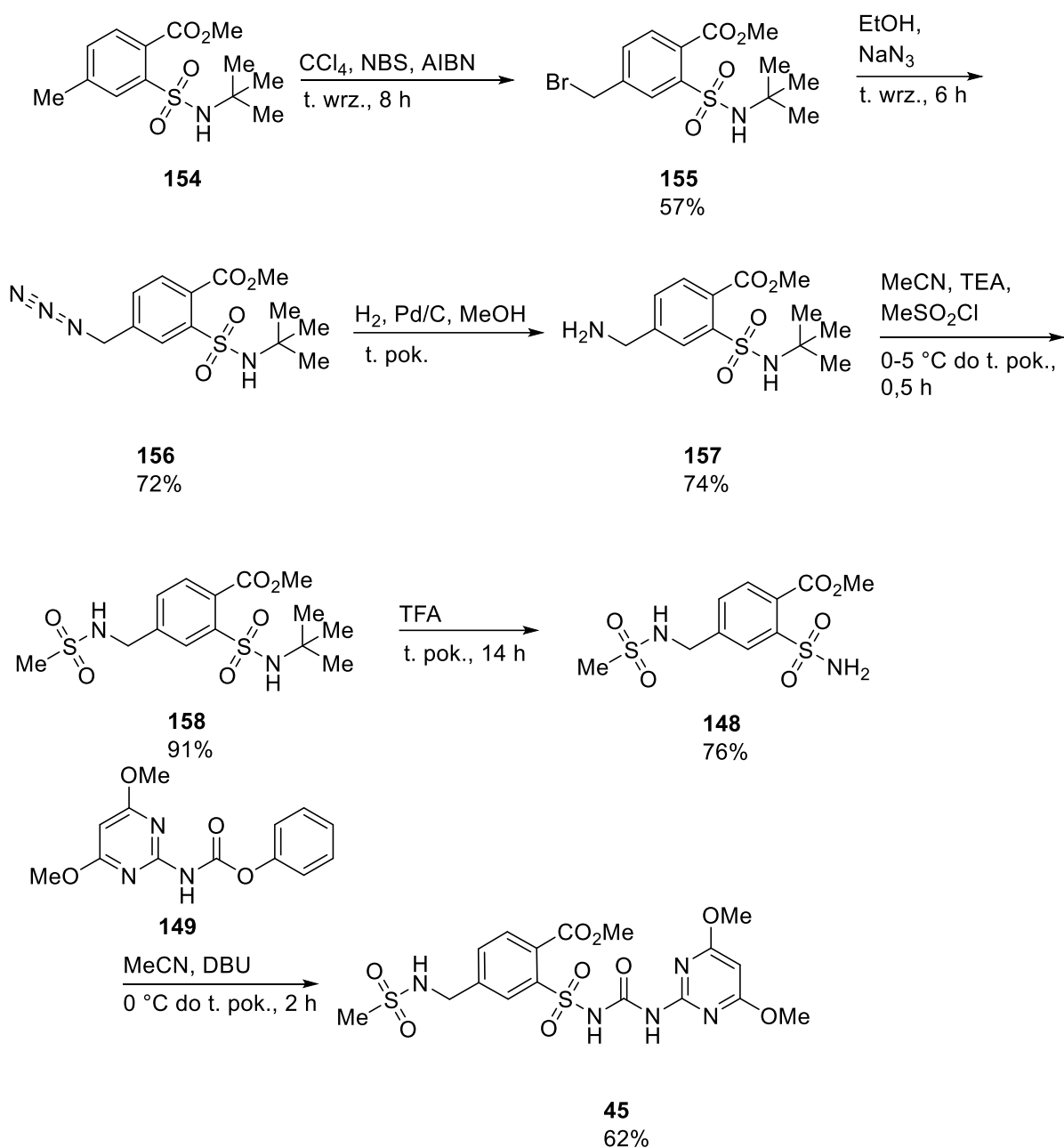
Schemat 20. Metoda otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

Mezosulfuron metylu (**45**) otrzymuje się z całkowitą wydajnością na poziomie 23% w 5-etapowej syntezie z nitronitrylowej pochodnej **150** (Schemat 21).¹⁰² W pierwszym etapie w reakcji z merkaptanem benzylowym powstaje tiol **151**. Następnie w reakcji katalizowanej niklem Raneya grupa nitrylowa jest zredukowana do grupy aminowej. Grupa aminowa reaguje z chlorkiem metanosulfonylu, a benzyliotiol **153** utleniany jest do sulfonamidu **148**, który ulega reakcji z karbaminianem fenylu **149**.



Schemat 21. Druga metoda otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

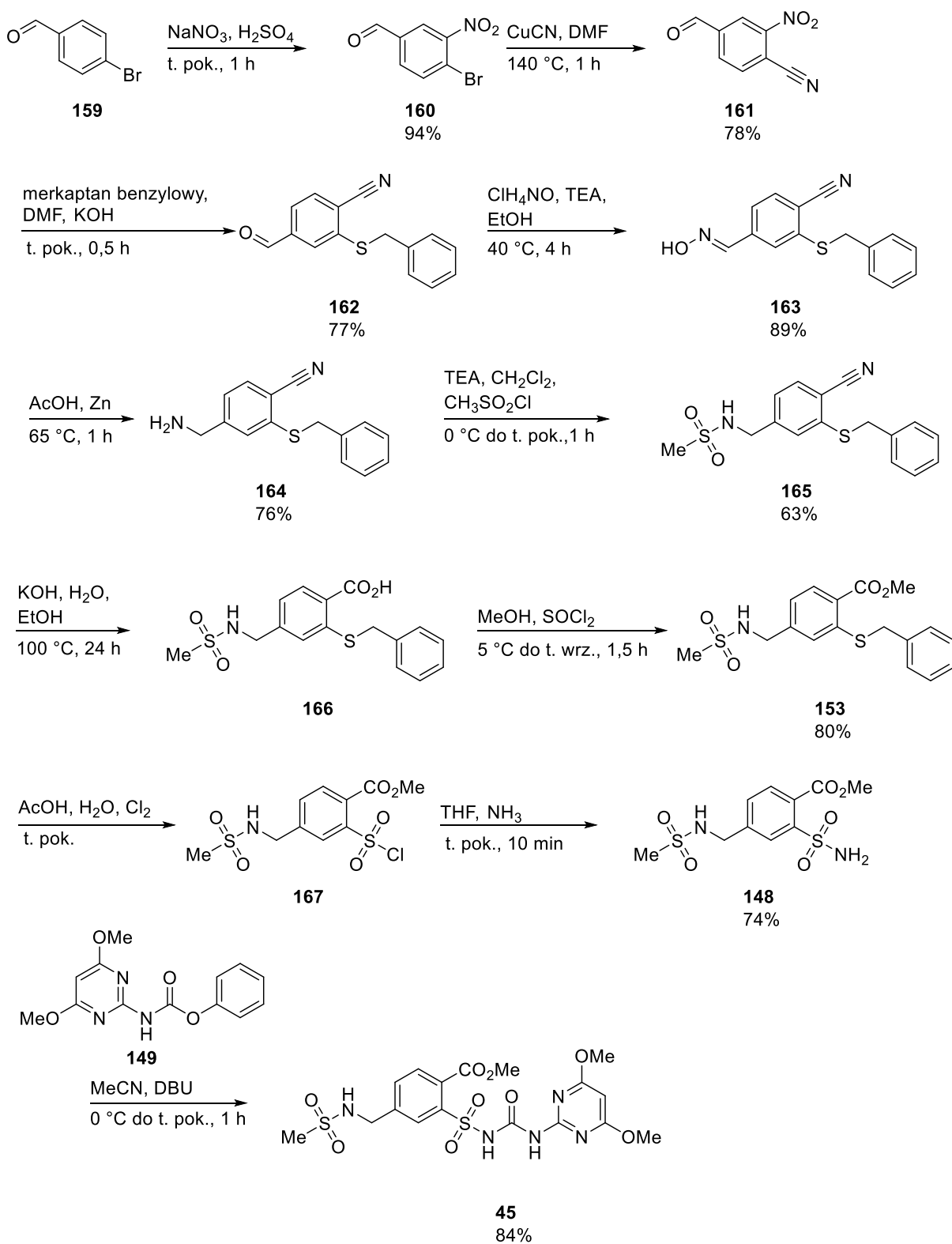
Mezosulfuron metylu (**45**) otrzymuje się z benzoesanowej pochodnej **154** z wydajnością 13% w 6-etapowej syntezie (Schemat 22).¹⁰³ W pierwszym etapie w wyniku wolnorodnikowego bromowania powstaje związek **155**, który przekształcany jest w azydek **156**. Azydek **156** zredukowany jest do aminy **157**, która reaguje z chlorkiem metanosulfonowym. W wyniku odbezpieczenia grupy sulfonamidowej powstaje związek **148**, który w ostatnim kroku, w reakcji z karbaminianem fenylu **149** tworzy mezosulfuron metylu (**45**).



Schemat 22. Trzecia metoda otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

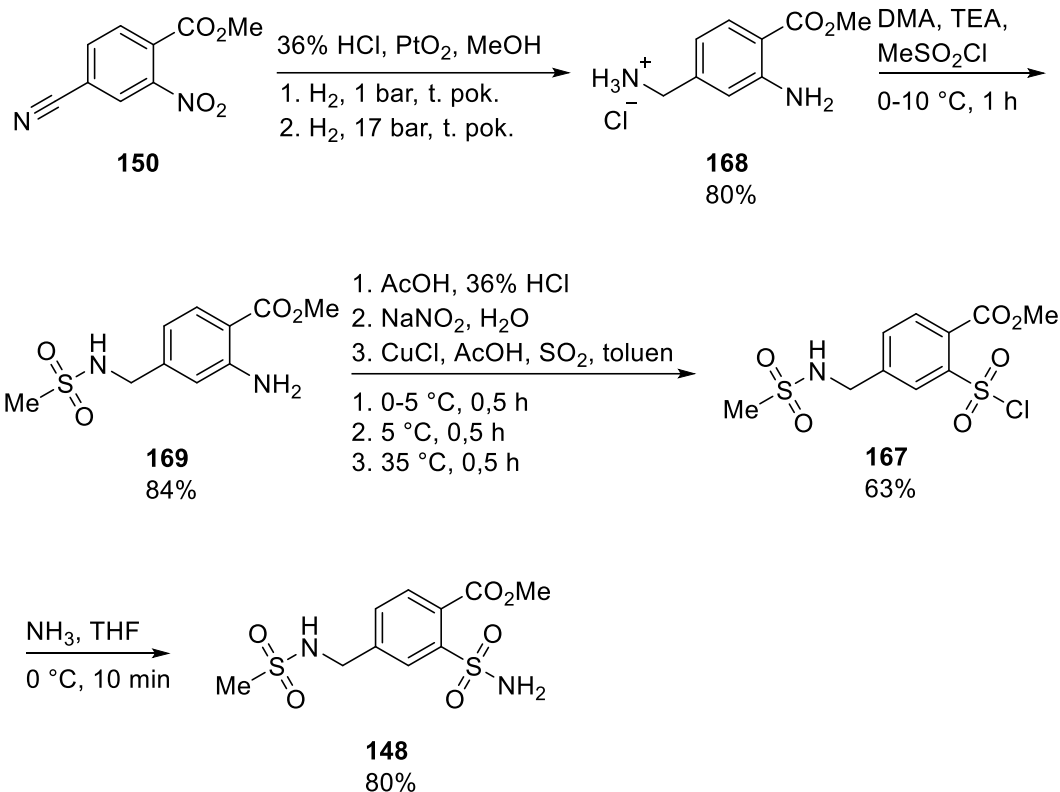
Mezosulfuron metylu (**45**) otrzymuje się w 11-etapowej syntezie z 4-bromobenzaldehydu **159** (Schemat 23).¹⁰⁴ W pierwszym etapie w reakcji nitrowania powstaje związek **160**, w którym atom bromu wymieniany jest na grupę nitrylową. Tiopochodna **162** powstaje w skutek reakcji diazowania. Następnie w reakcji kondensacji powstaje oksym **163**, który jest redukowany do pochodnej aminy **164**. Grupa aminowa reaguje z chlorkiem metanosulfonowym, a grupa nitrylowa jest hydrolizowana do kwasu karboksylowego. W wyniku reakcji estryfikacji powstaje ester metylowy, a tiopochodna **153** utleniana jest do

chlorosulfurylu **167**. Chlorosulfonyl **167** przekształcany jest w sulfonamid **148**, który ulega reakcji z karbaminianem **149** tworząc produkt końcowy **45**.



Schemat 23. Czwarta metoda otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

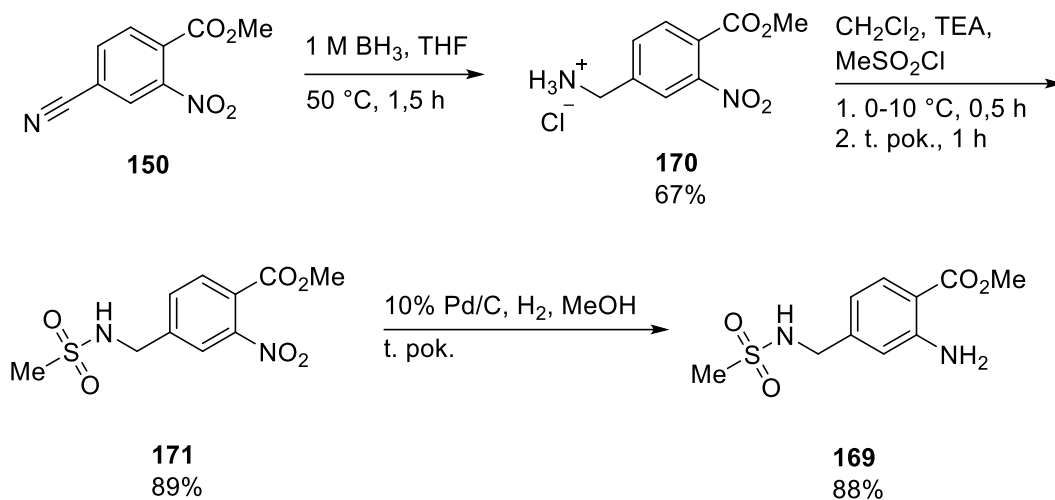
Sulfonamid **148** kluczowy substrat w syntezie metsulfuronu metylu (**45**) można otrzymać z wydajnością 34% w 4-etapowej syntezie (Schemat 24).¹⁰⁵ W pierwszym kroku grupa nitrowa oraz nitylowa są redukowane do grupy aminowej w reakcji katalizowanej tlenkiem platyny. Następnie jedna z grup aminowych reaguje z chlorkiem metanosulfonowym, a druga przekształcana jest w chlorosulfunyl tworząc związek **167**. Ostatni etap polega na przekształceniu chlorku **167** w sulfonamid **148**.



Schemat 24. Metoda otrzymywania związku **148**

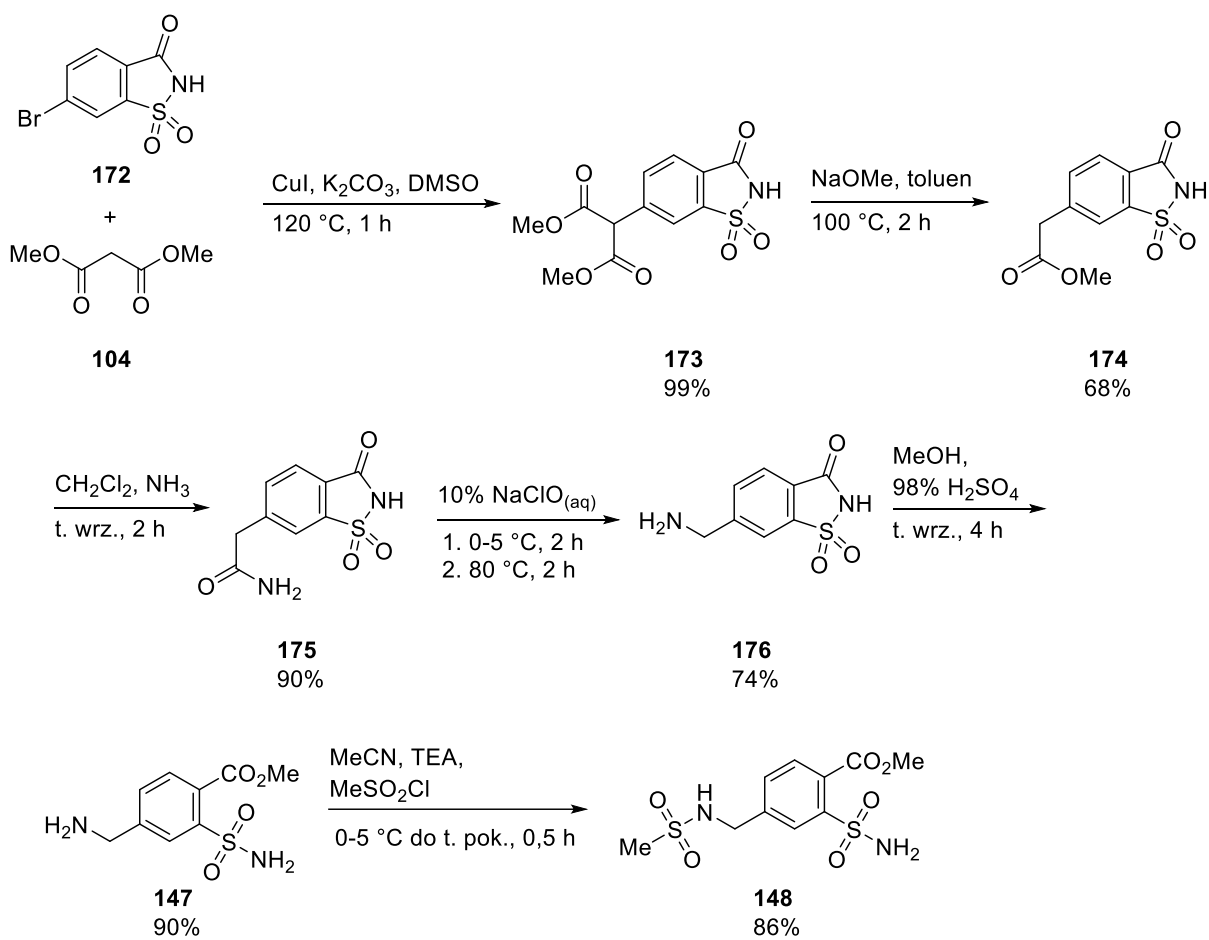
Metoda charakteryzuje się tanimi i ogólnodostępnymi odczynnikami. Wadą tej metody jest użycie soli metali ciężkich w reakcji utlenienia co może przyczynić się do zanieczyszczeń środowiska.

Związek **169** można otrzymać w alternatywnej 3-etapowej syntezie wychodząc z nitronitrylu **150** (Schemat 25).¹⁰⁵ W pierwszym kroku grupa nitylowa jest redukowana do aminy w obecności kompleksu boranu. Następnie, w reakcji analogicznej do pierwszej metody, powstaje metnosulfonamid **171** przy czym *N,N*-dimetyloacetamid zastąpiono dichlorometanem. Trzeci krok to katalizowana palladem reakcja redukcji grupy nitrowej do grupy aminowej.



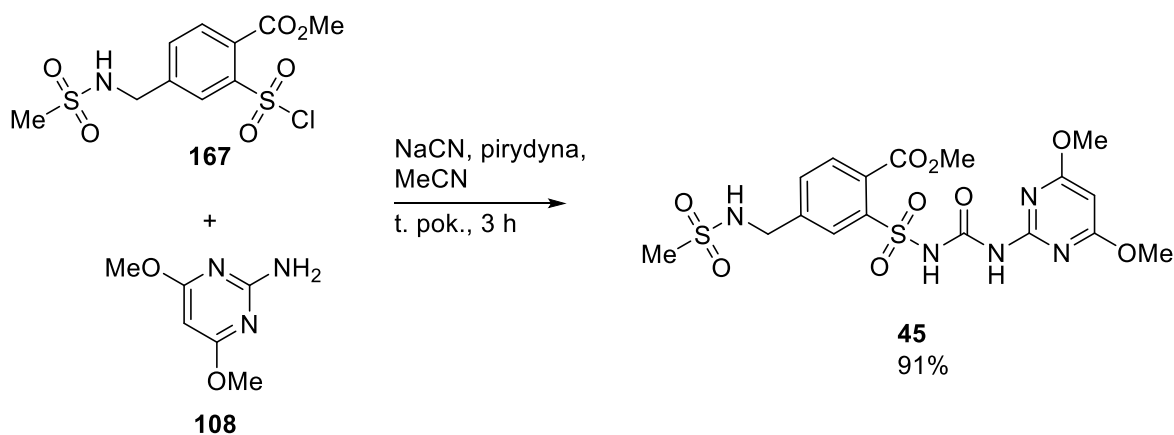
Schemat 25. Alternatywna metoda otrzymywania związku **169**

Metanosulfonamid **148** otrzymuje się z 6-bromosacharyny (**172**) z wydajnością 35% w 5-etapowej syntezie (Schemat 26).¹⁰⁶ W pierwszym etapie malonian dimetylu **104** reaguje z bromosacharyną **172**, a następnie w wyniku reakcji dekarboksylacji powstaje związek **174**. Związek **174** ulega reakcji amonolizy, a powstały amid **175** reakcji przegrupowania do aminy **176**. Metanosulfonamid **148** powstaje w wyniku otwarcia pierścienia oraz reakcji z chlorkiem metanosulfonowym.



Schemat 26. Alternatywna metoda otrzymywania związku **148**

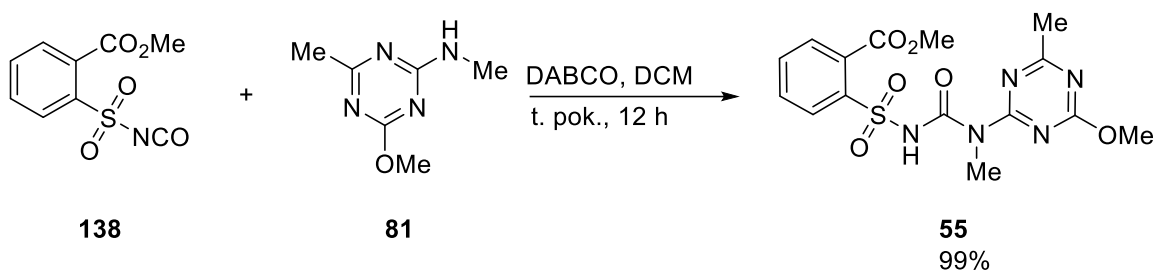
Mezosulfuron metylu (**45**) uzyskuje się z wydajnością 91% w reakcji chlorosulfonylu **167** z pirymidynowym pierścieniem **108** w obecności cyjanku sodu oraz pirydyny (Schemat 27).¹⁰⁷



Schemat 27. Piąta metoda otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**)

5.5. Metoda otrzymywania tribenuronu metylu (55)

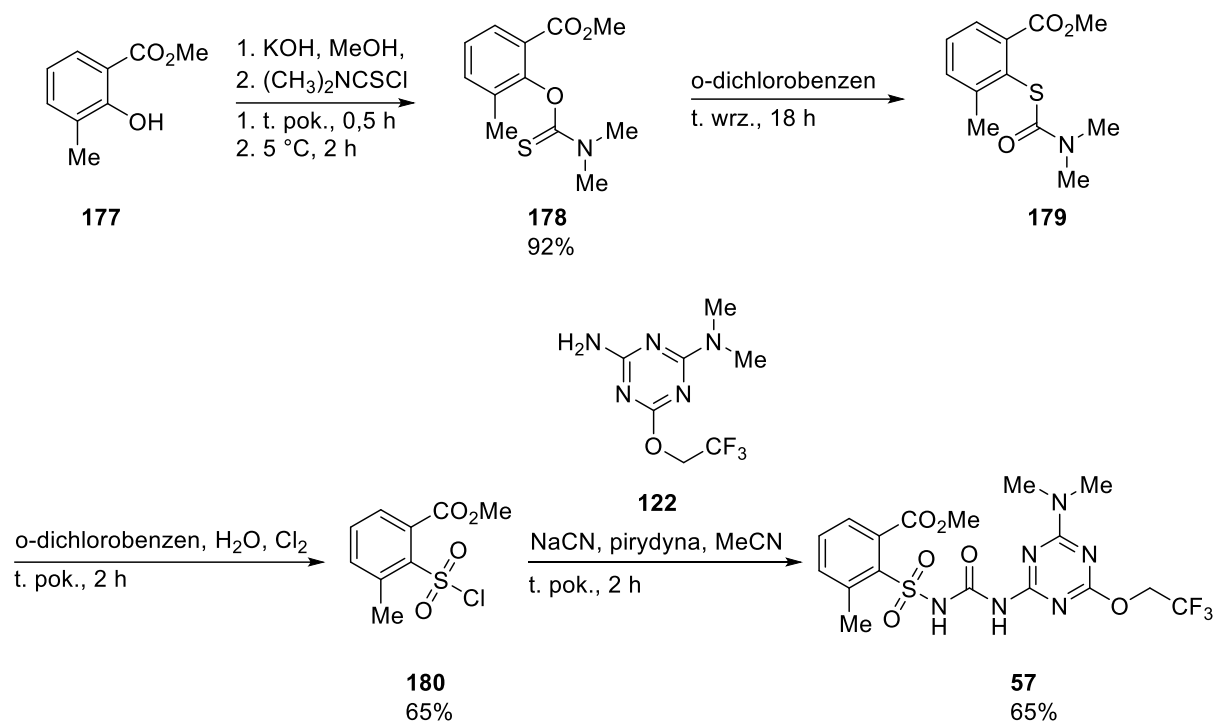
Tribenuron metylu (**55**) otrzymywany jest z wydajnością 99% w katalizowanej DABCO reakcji izocyjanianu **138** z pierścieniem triazynowym **81** (Schemat 28).^{108–110}



Schemat 28. Metoda otrzymywania tribenuron metylu (**55**)

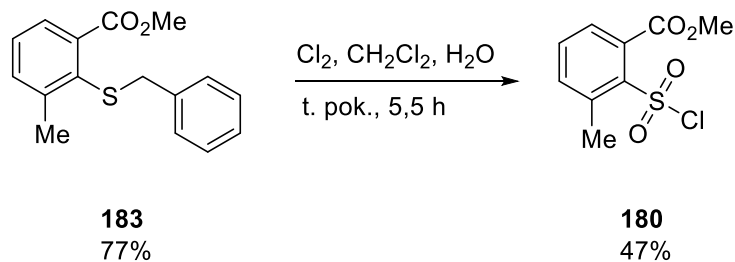
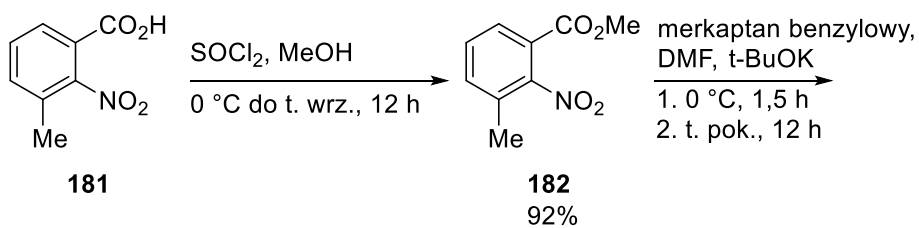
5.6. Metody otrzymywania triflusuifuronu metylu (**57**)

Opisane są dwie metody otrzymywania triflusuifuronu metylu (**57**) (Schemat 29 i 30).¹¹¹ W pierwszej metodzie substratem jest 2-hydrokso-3-metylobenzoesan metylu (**177**), który w pierwszym etapie bierze udział w reakcji z chlorkiem dimetylotiokarbamoilu w metanolu w obecności wodorotlenku potasu (Schemat 29). Następnie w wyniku przegrupowania Newmana-Kwarta, powstaje produkt **179**, który nie jest izolowany z mieszaniny reakcyjnej. Reakcja ta kontrolowana jest za pomocą GC i zachodzi ilościowo. Trzeci etap to reakcja utlenienia z wykorzystaniem gazowego chloru w obecności wody. W tym etapie alternatywnie można wykorzystać podchloryn sodu z dodatkiem kwasu solnego. Triflusuifuron metylu (**57**) otrzymuje się z wydajnością 65% w reakcji chlorosulfonylu **180** z pierścieniem triazynowym **122** w obecności cyjanku sodu oraz pirydyny.



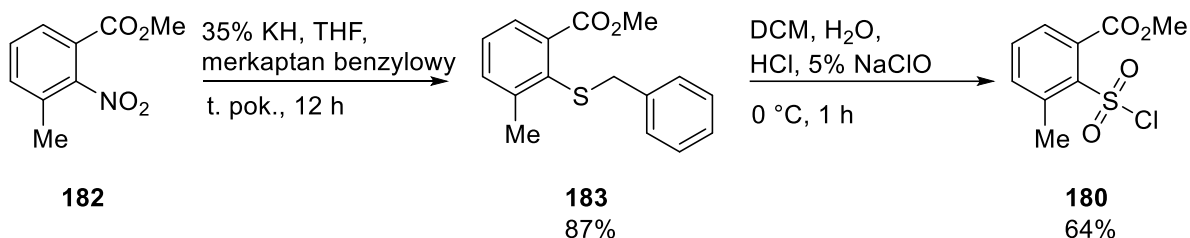
Schemat 29. Metoda otrzymywania triflusulfuronu metylu (**57**)

W drugiej metodzie produkt otrzymywany jest z wydajnością 18% w 4-etapowej syntezie (Schemat 30).¹¹¹ Substratem jest kwas karboksylowy **181**, który ulega reakcji estryfikacji do estru metylowego wobec chlorku tionylu. Następnie grupa nitrowa reaguje z merkaptanem benzylowym w obecności zasady prowadząc do związku **183**. W kolejnym etapie pod wpływem gazowego chloru w obecności wody powstaje chlorosulfonyl **180**, który w wyniku reakcji z pierścieniem pirymidynowym tworzy produkt końcowy **57**.



Schemat 30. Metoda otrzymywania związku **180**

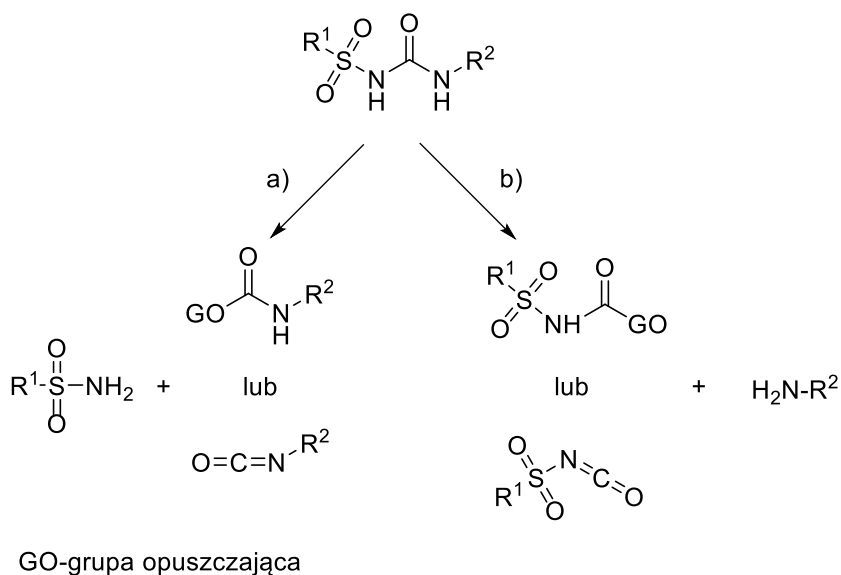
Chlorosulfonyl **180** można otrzymać modyfikując warunki reakcji (Schemat 31).¹¹² Reakcja związku **182** z merkaptanem benzylowym wobec wodoroku potasu zachodzi z wydajnością 87%, natomiast utlenienie tiobenzylu **183** do chlorosulfonylu **180** wobec podchlorynu z wydajnością 64%.



Schemat 31. Druga metoda otrzymywania związku **180**

5.7. Podsumowanie metod otrzymywania związków z grupy sulfonilomoczników

Metody otrzymywania sulfonilomoczników można podzielić na dwie główne klasy zgodnie z częścią ugrupowania, przy którym zostaje wytworzony izocyjanian lub karbaminian (Schemat 32). W pierwszej grupie karbaminian lub izocyjanian jest wytwarzany z części heterocyklicznej, a w drugiej karbaminian lub izocyjanian powstaje z części sulfonamidowej.



Schemat 32. Metody otrzymywania sulfonilomoczników

Metody otrzymywania sulfonilomoczników zwykle obejmują reakcję sulfonamidów z elektrofilami takimi jak izocyjaniiny lub aktywowane karbamoile zawierające grupy łatwo odchodzące połączone z elektrofilowym węglem grupy karbonylowej. W celu wzmocnienia charakteru nukleofilowego sulfonamidów są one zazwyczaj deprotonowane przez zasadę użytą w stechiometrycznej ilości. Znane są również metody sprzęgania sulfonilomoczników niewymagające stosowania zasad.

Podejście oparte na alternatywnym połączeniu grup funkcyjnych jest również z sukcesem wykorzystywane do syntezy sulfonilomoczników. W tym przypadku sulfonamidy najpierw muszą zostać przekształcone w sulfoniloizocyjaniiny lub aktywowane pochodne *N*-sulfonilokarbaminianowe. Polarna grupa *N*-sulfonilowa zwiększa elektrofilowość zarówno skumulowanego układu podwójnych wiązań jak i karbaminianowej grupy karbonylowej umożliwiając im łatwą reakcję z nukleofilowymi aminami.^{113,114}

6. Braki w wiedzy na temat wybranych herbicydów sulfonilomocznikowych

Pomimo długiego okresu, który upłynął od odkrycia aktywności chwastobójczej związków z grupy sulfonilomoczników wciąż występują pewne braki w wiedzy na ich temat, które szczegółowo wymienione są w dokumentacji EFSA.³²⁻³⁶ W Tabeli 3 przedstawiono wybrane braki w wiedzy dotyczące jodosulfuronu metylu (**44**), metsulfuronu metylu (**24**), mezosulfuronu metylu (**45**), tribenuronu metylu (**55**) oraz triflusulfuronu metylu (**57**).

W przypadku luk w wiedzy na temat wody jednym z obszarów, który wymaga dodatkowych badań jest ocena wpływu procesów uzdatniania wody na charakter osadów występujących na powierzchni wody i w wodzie, w wodach podziemnych, gdy wody powierzchniowe lub podziemne pobierane są do celów pitnych. Należy zbadać wpływ procesu ozonowania i chlorowania na pozostałości substancji czynnych. Gdy stężenie pozostałości substancji czynnych w wodzie jest zbyt niskie badania powinny obejmować wpływ tych procesów na przewidywane metabolity substancji aktywnych.

W przypadku tribenuronu metylu (**55**) brakuje informacji na temat znaczenia dla wód podziemnych metabolitów **207** i **216**, które są głównymi metabolitami roślinnymi.³⁶ Nie zbadano potencjału aneugenicznego tych metabolitów, czyli zdolność substancji prowadzącej do zaburzeń liczby chromosomów. Brakuje badań czy dany związek powoduje, że komórka potomna na którą oddziaływał ma nieprawidłową liczbę chromosomów. Ze względu na brak danych nie można zakończyć oceny ryzyka związanego z dietą dla konsumentów w aspekcie aneugenicznego.

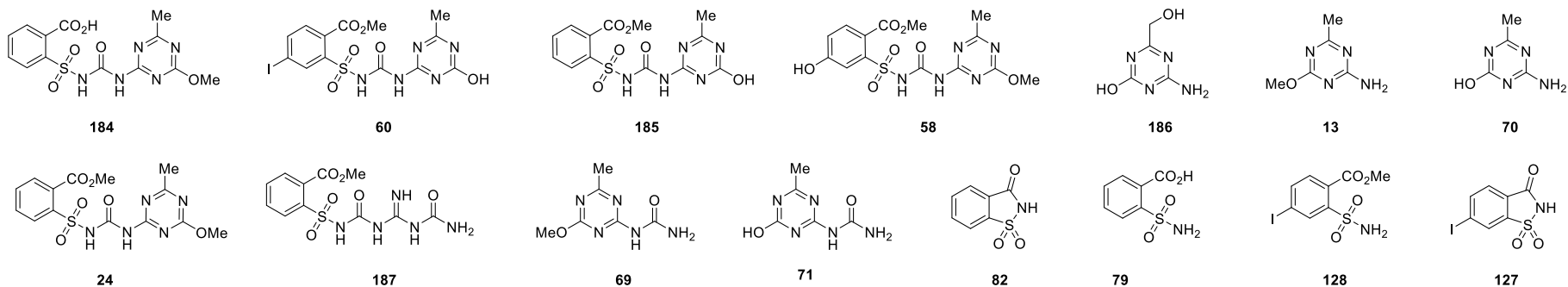
Brakuje oceny toksykologicznej metabolitów **13**, **81** i **189**, dla których nie można wykluczyć potencjału genotoksycznego.³⁶ Dokumentację należy uzupełnić o ocenę toksykologiczną metabolitów **202**, **80** i **206**.³⁶ Brakuje informacji na temat pozostałości tribenuronu metylu (**55**) i jego metabolitów: **80**, **206**, **189**, **81**, **202** (w stanie wolnym i sprzężonym), **215** i **13** w uprawach słonecznika.³⁶

W dokumentacji EFSA przedstawione są struktury metabolitów jodosulfuronu metylu (**44**), metsulfuronu metylu (**24**), mezosulfuronu metylu (**45**), tribenuronu metylu (**55**) oraz triflusulfuronumetylu (**57**) (Rysunek 7).³²⁻³⁶

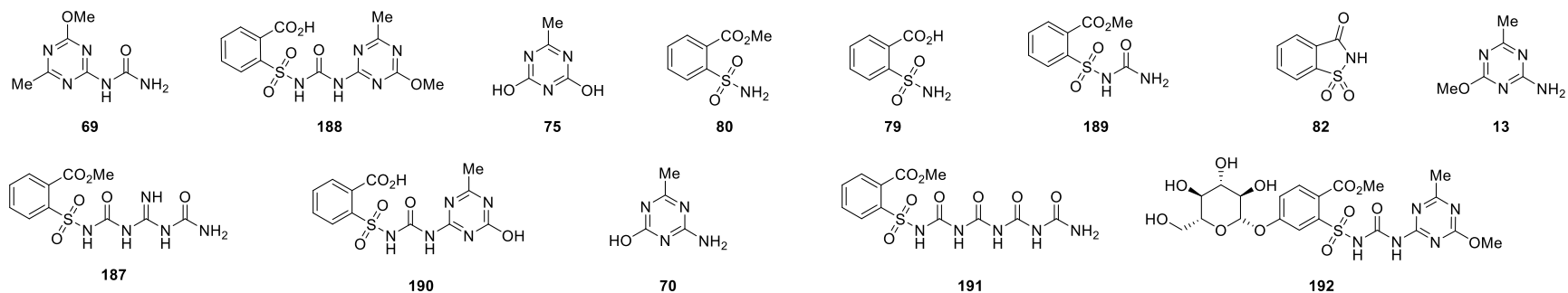
Tabela 3. Braki w wiedzy dotyczące wybranych SU³²⁻³⁶

Jodosulfuron metylu (44)	Metsulfuron metylu (24)	Mezosulfuron metylu (45)	Tribenuron metylu (55)	Triflusulfuron metylu (57)
<p>Należy uzupełnić braki dotyczące wpływu procesów ozonowania i chlorowania na substancję aktywną oraz jej metabolity w wodzie pitnej.</p> <p>Brakuje informacji dotyczącej ryzyka dla pszczół miodnych w odniesieniu do istotnych metabolitów w pyłku i nektarze.</p>	<p>Należy uzupełnić dane dotyczące metabolizmu substancji aktywnej w zbożach.</p> <p>Brakuje danych uwzględniających metabolity powstałe w wyniku rozpadu struktury cząsteczki oraz danych dotyczących specyficznych metabolitów roślinnych niewystępujących u szczurów.</p>	<p>Należy uzupełnić braki dotyczące wpływu procesów ozonowania i chlorowania na substancję aktywną oraz jej metabolity w wodzie pitnej.</p> <p>Brakuje informacji dotyczącej ryzyka dla pszczół miodnych w odniesieniu do istotnych metabolitów w pyłku i nektarze.</p>	<p>Brakuje oceny toksykologicznej niektórych metabolitów.</p> <p>Brakuje informacji o pozostałości substancji aktywnej i jej metabolitów w uprawach słonecznika.</p> <p>Brakuje informacji dotyczącej ryzyka dla pszczół miodnych w odniesieniu do istotnych metabolitów w pyłku i nektarze.</p>	<p>Nie określono znaczenia toksykologicznego dla wszystkich zanieczyszczeń.</p> <p>Nie zbadano potencjału aneugenicznego metabolitów.</p> <p>Należy uzupełnić braki dotyczące wpływu procesów ozonowania i chlorowania na substancję aktywną oraz jej metabolity w wodzie pitnej.</p>

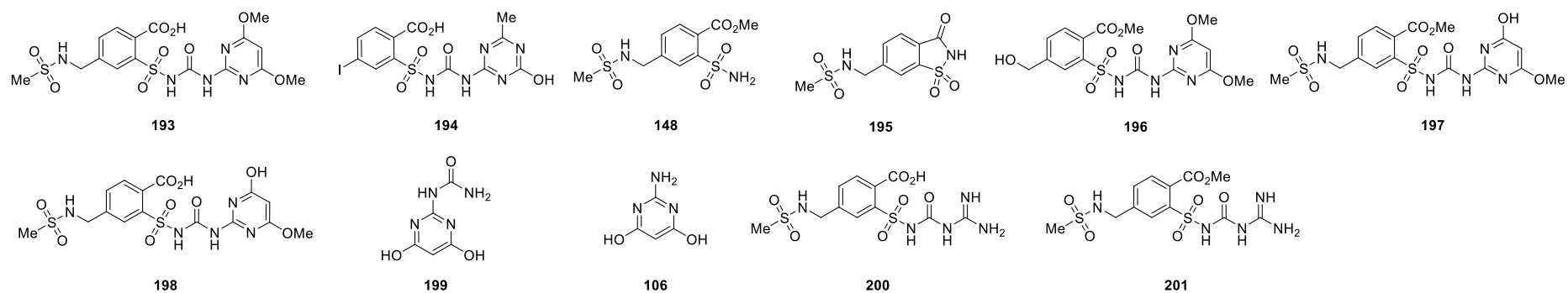
a) metabolity jodosulfuronu metylu



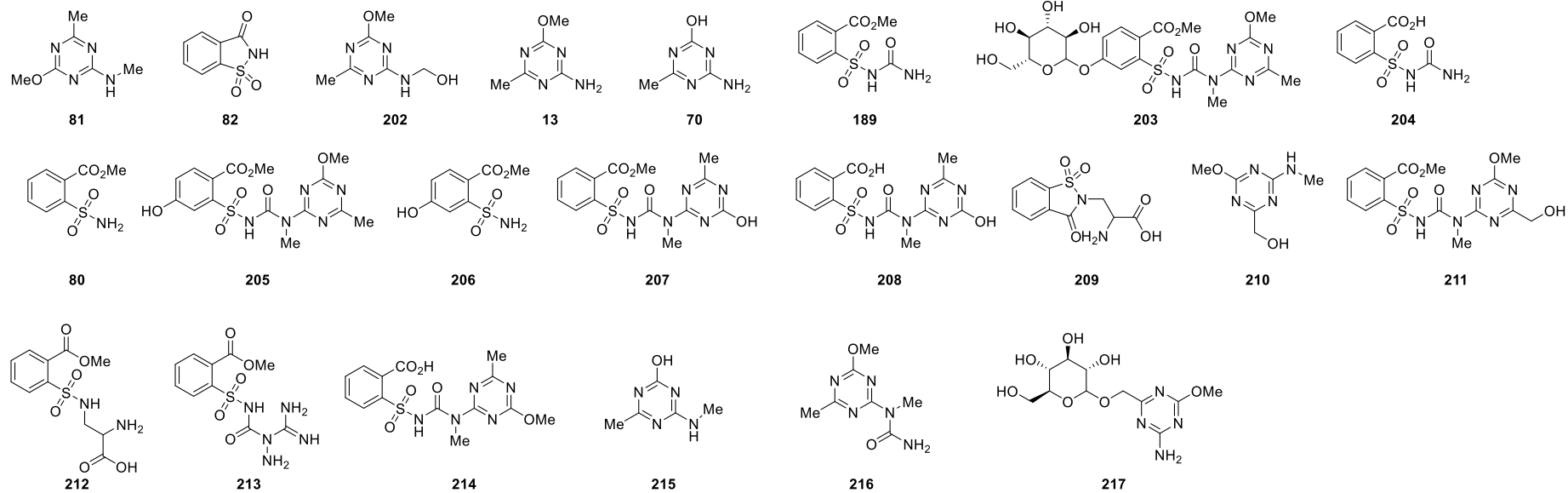
b) metabolity metsulfuronu metylu



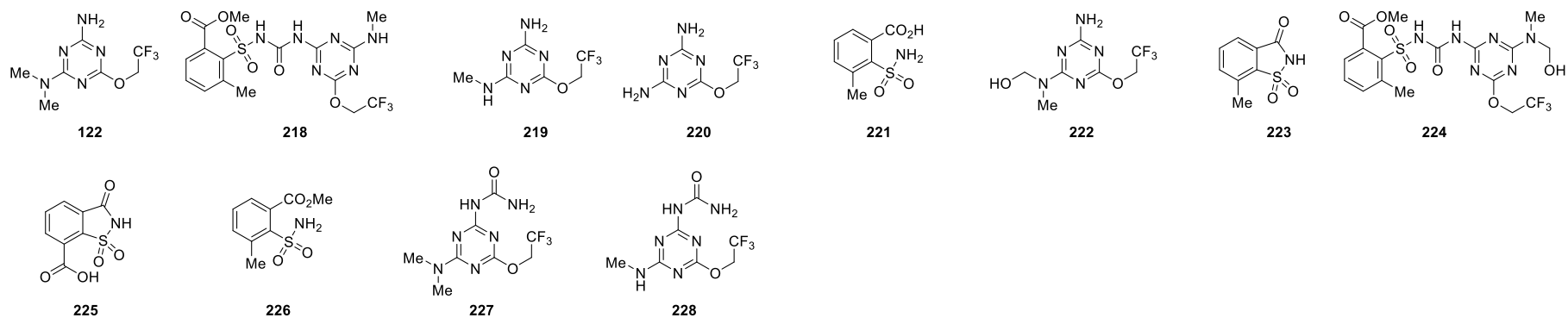
c) metabolity mezosulfuronu metylu



d) metabolity tribenuronu metylu



e) metabolity triflusuifuronu metylu



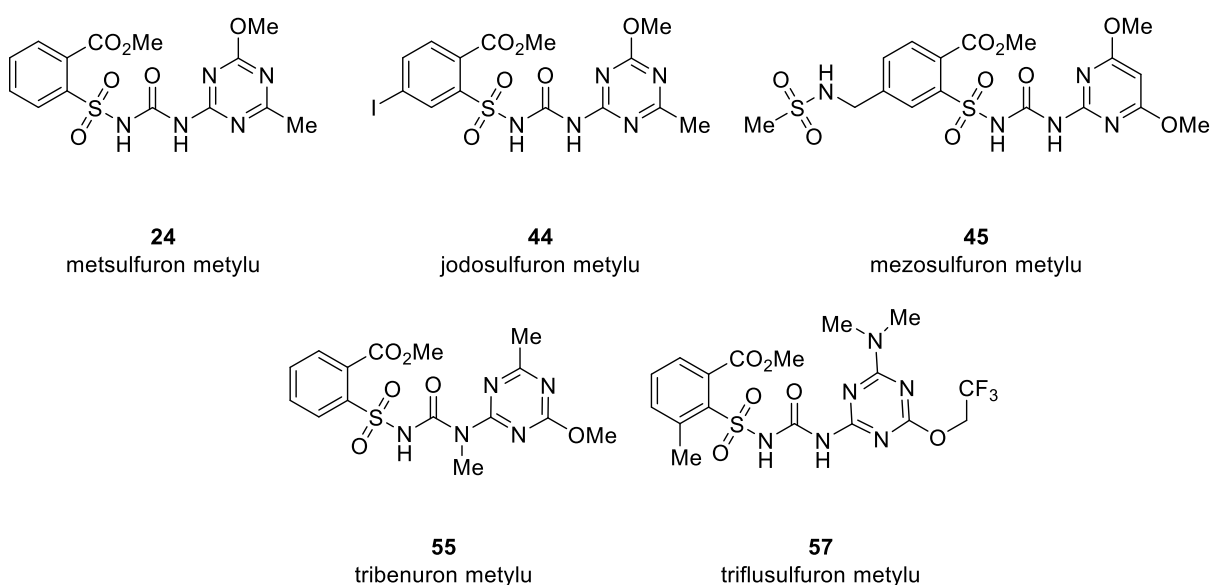
Rysunek 7 Metabolity zawarte w dokumentacji EFSA³²⁻³⁶

Wyniki i dyskusja

7. Cel pracy

Celem przeprowadzonych badań było opracowanie metod otrzymywania wybranych dwudziestu dziewięciu wzorców metabolitów i produktów rozkładu (hydrolizy, fotolizy) (Rysunek 9) dla pięciu herbicydów z grupy sulfonilomoczników: **44**, **24**, **45**, **55**, **57** (Rysunek 8). Związki te planowano otrzymać wykorzystując tradycyjne metody syntezy, metody selektywnej degradacji substancji aktywnych, w warunkach kwasowo-zasadowych oraz w procesie fotodegradacji.

Kolejnym celem było opracowanie metody analitycznej z zastosowaniem wybranych metabolitów i produktów rozpadu jodosulfuronu metylu (**44**) i metsulfuronu metylu (**24**) jako wzorców analitycznych.



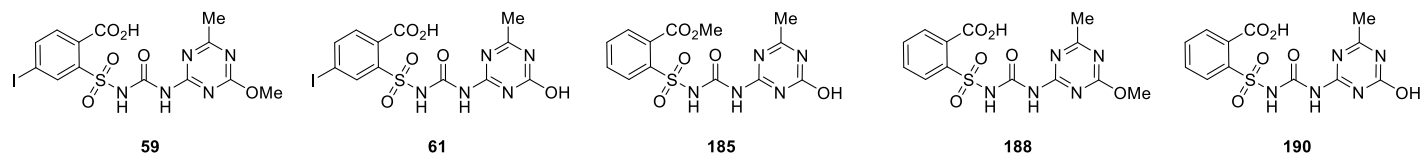
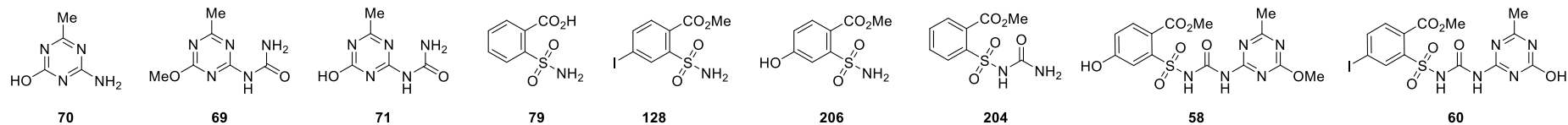
Rysunek 8. Struktury wybranych substancji aktywnych

Impulsem do podjęcia niniejszej pracy była chęć stworzenia biblioteki wzorców analitycznych metabolitów oraz produktów rozpadu dla substancji aktywnych: **44**, **24**, **45**, **55**, **57**.

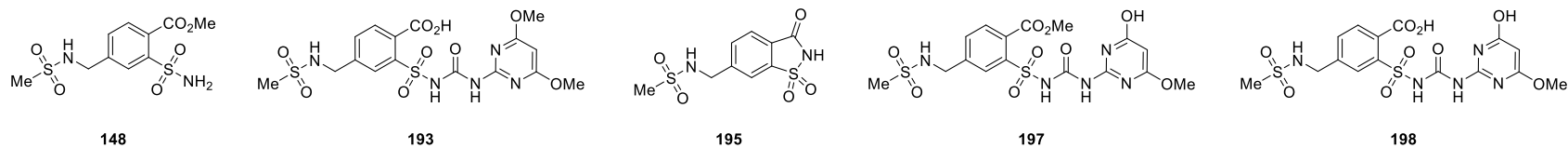
Posiadanie dostępu do wzorców analitycznych metabolitów tych substancji jest niezwykle istotne nie tylko w procesie rejestracji nowych produktów. Część herbicydów SU charakteryzuje wysoka trwałość w glebie, z długotrwałą aktywnością resztkową, która powoduje uszkodzenie wrażliwych roślin nawet przez kilka lat po zastosowaniu.^{115–117} Oznaczenie stężenia pozostałości substancji aktywnych oraz stężenia produktów ich rozpadu

w glebie, jest często niezbędne przy określaniu możliwości zasiewów gatunkami wrażliwymi na tego typu związki np. rzepak. Dodatkowo w dokumentacji EFSA³²⁻³⁶ dla poszczególnych herbicydów szczegółowo wymienione są braki w dotychczasowej wiedzy dotyczące wybranych herbicydów. Do uzupełniania tej wiedzy pomocne, a czasem niezbędne jest posiadanie rozbudowanej biblioteki związków, które mogą być wykorzystane jako wzorce analityczne.

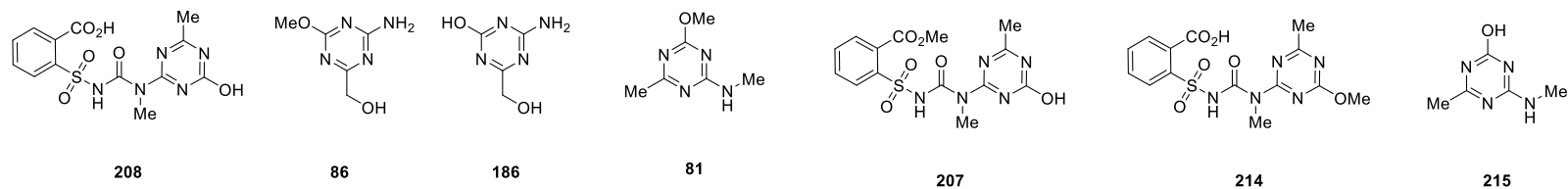
a) metabolity jodosulfuron metylu oraz metsulfuronu metylu



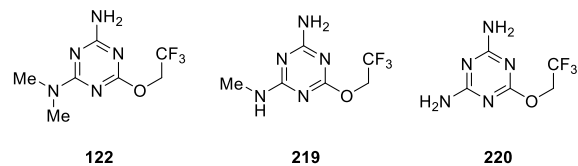
b) metabolity mezosulfuron metylu



c) metabolity tribenuron metylu



d) metabolity triflusulfuron metylu



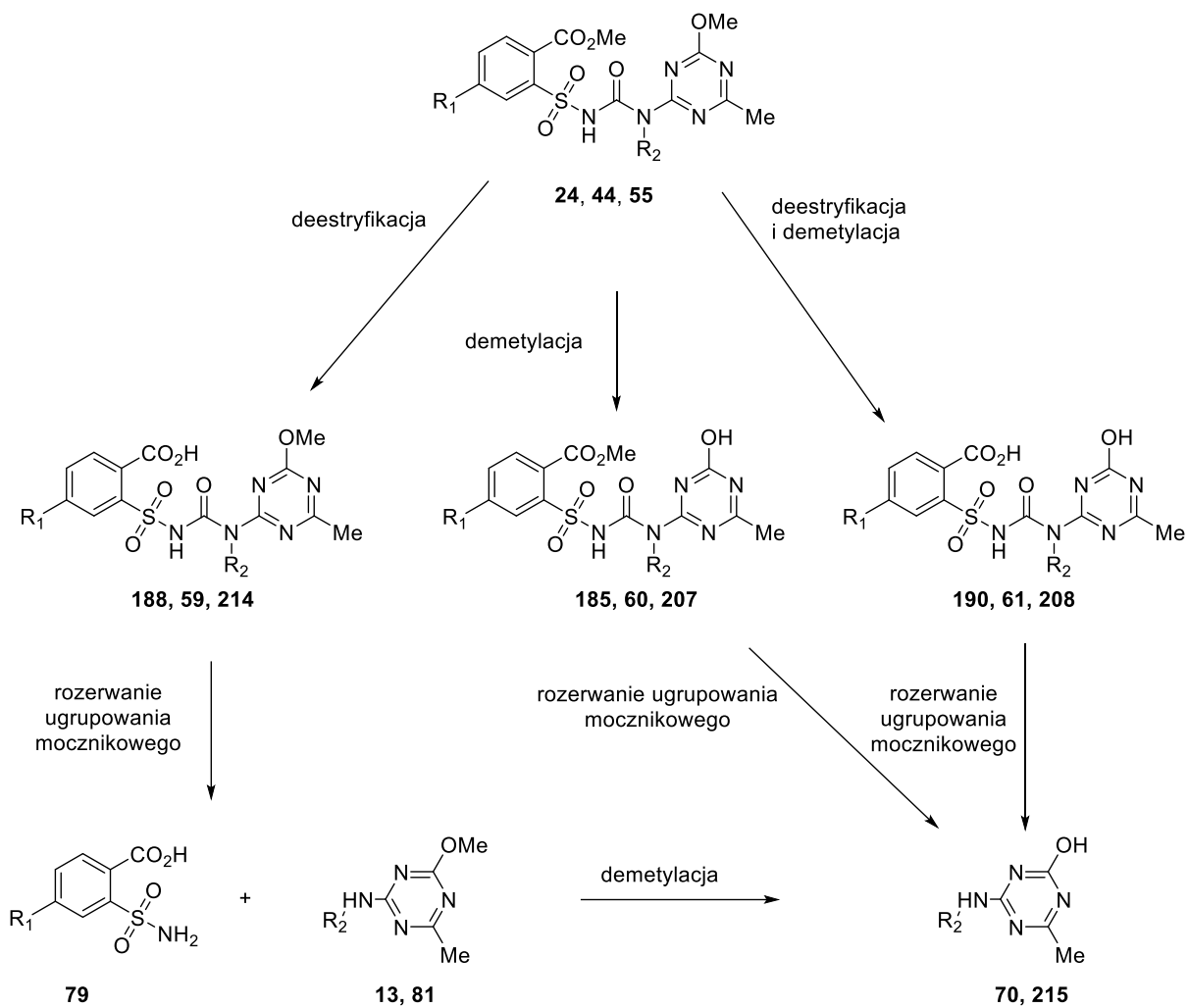
Rysunek 9. Struktury wybranych metabolitów

8. Plan badań

Plan badań podzielono na cztery główne części. Celem pierwszej części pracy było wyselekcjonowanie na podstawie przeglądu literaturowego oraz dokumentacji EFSA³²⁻³⁶ metabolitów, produktów rozpadu dla wybranych pięciu substancji aktywnych. Następnie po ustaleniu celu syntetycznego, opracowano metody otrzymywania dla poszczególnych związków.

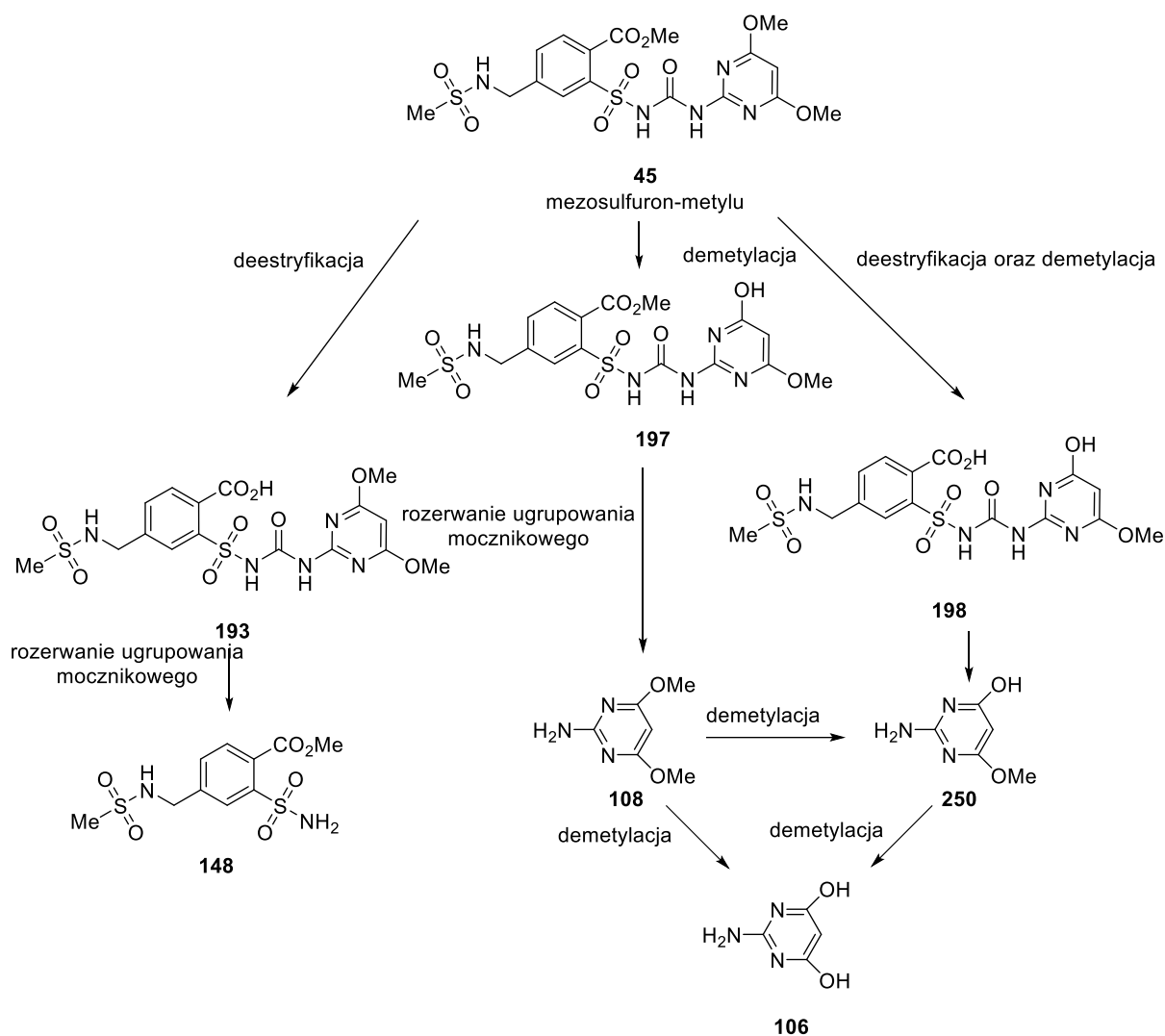
Druga część pracy polegała na przebadaniu zachowania jodosulfuronu metylu (**44**), metsulfuronu metylu (**24**), mezosulfuronu metylu (**45**) oraz tribenuronu metylu (**55**) pod wpływem różnych kwasów i zasad. Parametry, które kontrolowano to rodzaj i stosunek molowy użytej zasady bądź kwasu, czas reakcji, temperatura oraz użyty rozpuszczalnik.

Możliwą drogę degradacji w warunkach kwasowo-zasadowych substancji aktywnych **44**, **24** oraz **55** przedstawiono na Schemacie 33, natomiast drogę degradacji związku **45** przedstawiono na Schemacie 34.



$R_1 = \text{H, I}$,
 $R_2 = \text{H, Me}$,
24, 188, 185, 190, 79, 13, 70 = $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$
44, 59, 60, 61 = $R_1 = \text{I}, R_2 = \text{H}$
55, 214, 207, 208, 81, 215 = $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$

Schemat 33. Prawdopodobna droga degradacji SU triazynowych



Schemat 34. Prawdopodobna droga degradacji mezosulfuronu metylu (45)

Prawdopodobne produkty degradacji w warunkach zasadowo-kwasowych mogą pochodzić z reakcji hydrolizy grupy estrowej do grupy kwasu karboksylowego, O-demetylacji grupy metoksyowej w pierścieniu triazynowym lub pirymidynowym oraz hydrolizy grupy estrowej do grupy kwasu karboksylowego równocześnie z O-demetylacją grupy metoksyowej w pierścieniu triazynowym lub pirymidynowym.

W celu dobrania warunków degradacji substancji czynnych prowadzących selektywnie do jednego produktu planowano wykonać szereg reakcji. Podczas optymalizacji reakcji zamierzano wykorzystać liczne zasady np.: wodorotlenek sodu, wodorotlenek litu, wodorotlenek potasu, *tert*-butanolan potasu, *tert*-butanolan sodu i kwasy: solny, siarkowy oraz octowy. Rozpuszczalniki, które wybrano do przetestowania to: woda, metanol, etanol, dimetylosulfotlenek, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitryl, dimetyloformamid, toluen oraz 1,4-dioksan. Reakcje planowano przeprowadzić zarówno w temperaturze pokojowej jak

i w temperaturze wrzenia użytych rozpuszczalników. Do identyfikacji produktów planowano wykorzystać wysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną z spektroskopią mas (HPLC/MS). Po dobraniu warunków prowadzących do jednego produktu, który powstawał w nadmiarze w porównaniu do innych produktów, planowano wyizolować produkt z mieszaniny reakcyjnej.

Korzystając z kwasowo-zasadowej degradacji planowano otrzymać dla jodosulfuronu metylu (**44**) metabolity: **59, 60, 61**, dla metsulfuronu metylu (**24**) metabolity: **188, 185, 190**, dla mezosulfuronu metylu (**45**) metabolity: **193, 195, 198**, dla tribenuronu metylu (**55**) metabolity: **81, 207, 208, 214**.

Trzecia część pracy polegała na przebadaniu możliwości wykorzystania promieniowania o określonej długości fali do selektywnego rozpadu jodosulfuronu metylu (**44**) oraz metsulfuronu metylu (**24**). Planowano przetestować wpływ długości fali, czasu naświetlania oraz użytego rozpuszczalnika na fotodegradację. Degradacje planowano przeprowadzić w trzech rozpuszczalnikach: wodzie bez ingerencji w pH, metanolu i acetonitrylu oraz korzystając z dwóch lamp emitujących promieniowanie o długości fali 254 nm i 365-366 nm. Wybór rozpuszczalników organicznych wynika z relatywnie słabej rozpuszczalności herbicydów sulfonilomocznikowych w wodzie oraz z próbą zmniejszenia wpływu reakcji hydrolizy na fotodegradację. Podczas planowania eksperymentów miano świadomość, że rozpuszczalniki organiczne nawet w niskich stężeniach procentowych mają wpływ na szlak degradacji oraz na końcowe produkty degradacji. Znane są przykłady, w których rozpuszczalnik uczestniczy w tworzeniu związków pośrednich i metastabilnych adduktów.^{55,99,118} Opisane są reakcje etanolizy w obecności etanolu^{38,119,120} oraz reakcje metanolizy w obecności metanolu⁹⁹.

Produkty fotodegradacji planowano zidentyfikować za pomocą LC/MS.

W czwartej części badań planowano wykorzystać wybrane, zsyntetyzowane związki jako wzorce analityczne. Planowano opracować metodę analityczną, którą można wykorzystać do śledzenia losu i zachowania substancji aktywnych **24** i **44** oraz ich prawdopodobnych metabolitów w próbkach wody.

Ze względu na małe dawki użycia SU oraz krótki czas degradacji w glebie, pozostałości herbicydów w wodach środowiskowych należy spodziewać się w bardzo niskich stężeniach. Powody te oraz ogólne właściwości chemiczne związków z tej grupy sprawiają, że monitorowanie tych herbicydów w wodzie jest zadaniem szczególnie trudnym. Pomimo użycia

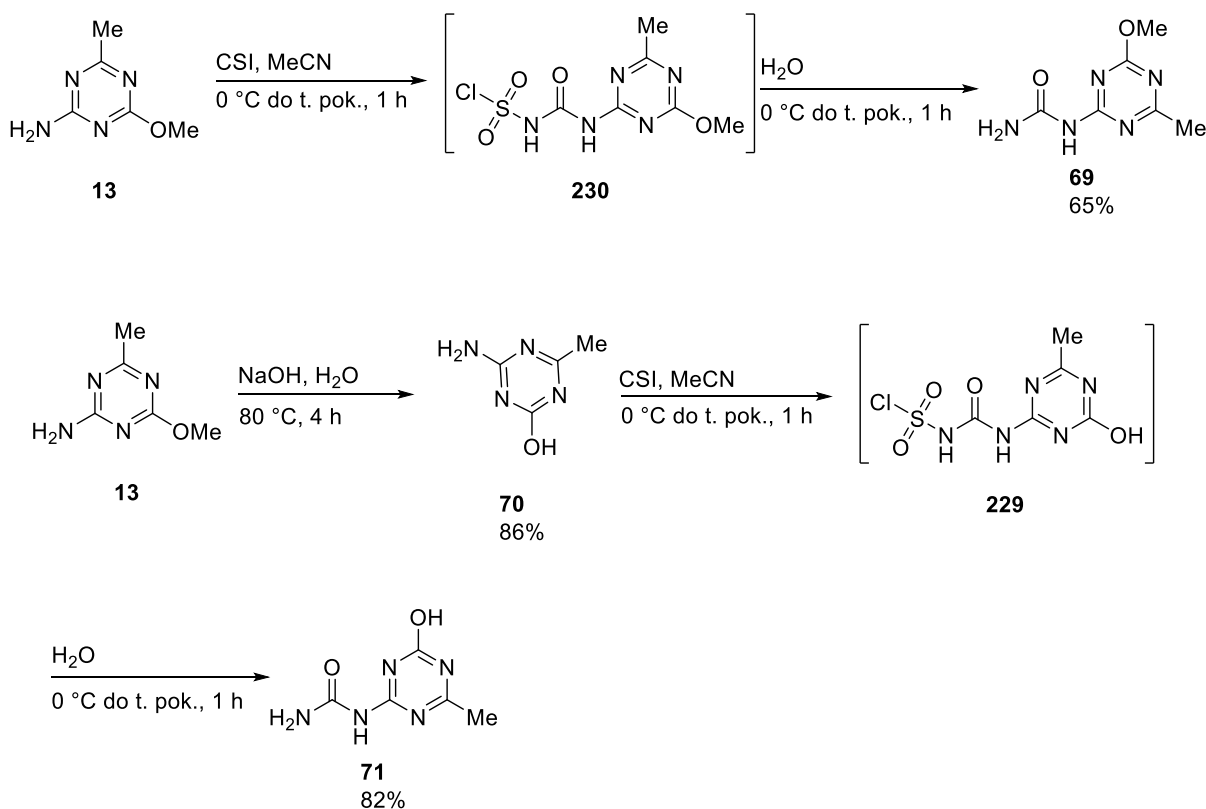
różnych technik takich jak GC/MS¹²¹, chromatografia płynem nadkrytycznym¹²², elektroforeza kapilarna^{123,124}, które zostały zaproponowane do analizy SU w różnych matrycach, preferowaną techniką jest chromatografia cieczowa¹²⁵⁻¹²⁹. Dlatego planowano wykorzystać chromatografię cieczową sprzężoną z detektorem mas wyposażonym w źródło jonizacji ESI. Metoda ta charakteryzuje się wysoką skutecznością w oznaczaniu śladowych poziomów SU w wodzie.^{49,130,131}

9. Synteza metabolitów

9.1. Synteza metabolitów jodosulfuronu metylu (44) i metsulfuronu metylu (24)

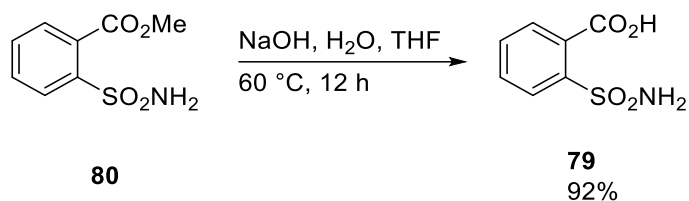
Opracowano metody otrzymywania dla 14 wytypowanych potencjalnych metabolitów jodosulfuronu metylu (44). Zsyntetyzowano osiem metabolitów, sześć kolejnych otrzymano przez selektywną degradację kwasowo-zasadową jodosulfuronu metylu (44) oraz metsulfuronu metylu (24).

Metabolity **71** i **69** uzyskano z wydajnością 82% oraz 65% z handlowo dostępnej triazyny **13** (Schemat 35). Metabolit **69** uzyskano w reakcji pierścienia triazynowego **13** z izocyjanianem chlorosulfonylu w acetonitrylu. Związek pośredni pod wpływem wody zhydrolizował do odpowiedniego mocznika. Związek **71** otrzymano w analogicznych warunkach z dodatkowym etapem demetylacji pierścienia triazynowego **13**. Reakcję demetylacji przeprowadzono modyfikując warunki.¹³²



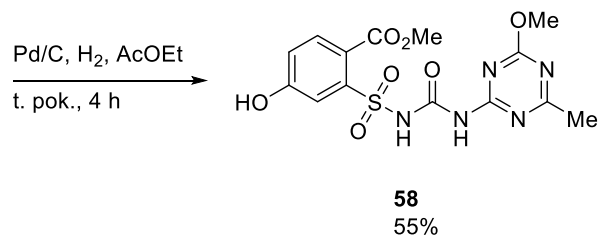
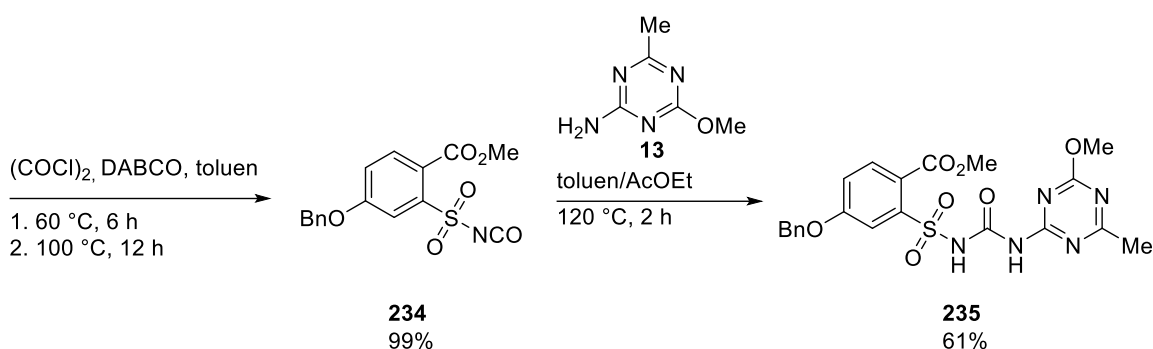
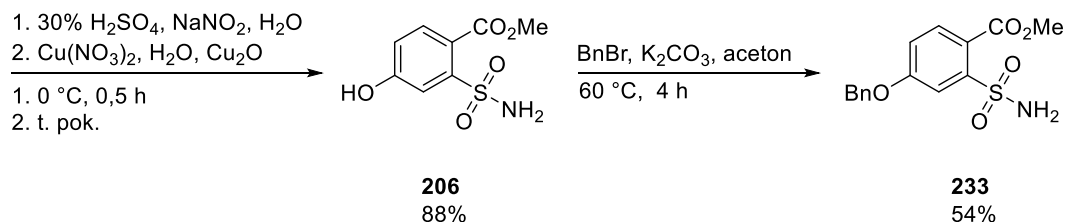
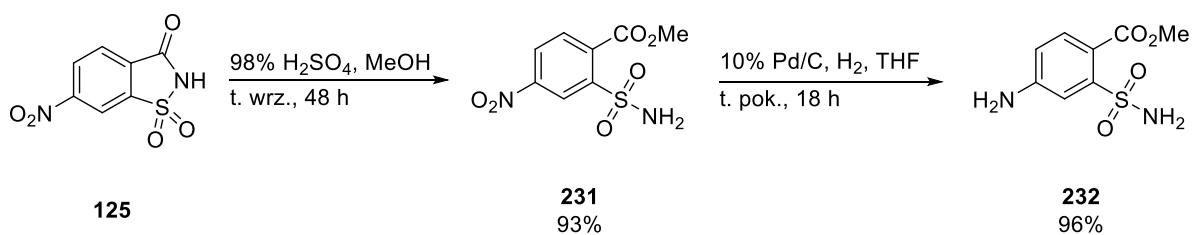
Schemat 35. Metoda syntezy związku **69** oraz **71**

Metabolit **79** uzyskano z wysoką wydajnością w wyniku reakcji hydrolizy w obecności wodorotlenku sodu z komercyjnie dostępnego związku **80** (Schemat 36).



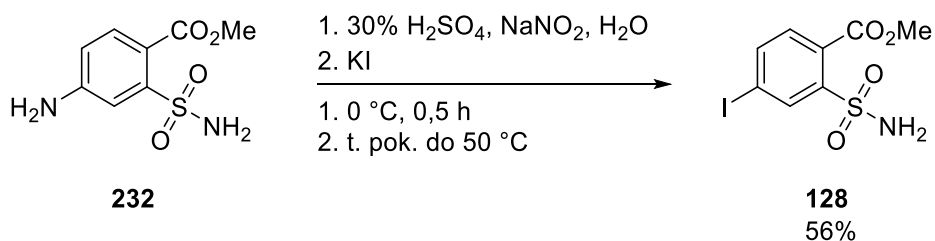
Schemat 36. Metoda syntezy związku **79**

Związek **58** otrzymano z wydajnością 14% w 7-etapowej syntezie wychodząc z komercyjnie dostępnej 6-nitrosacharyny (**125**) (Schemat 37). Kluczowy związek pośredni **206** otrzymano z wydajnością 78% w 3-etapowej syntezie. W pierwszym etapie przeprowadzono katalizowaną kwasem siarkowym reakcję otwarcia pierścienia 6-nitrosacharyny (**125**). Następnie wykonano reakcję redukcji wodorem grupy nitrowej do grupy aminowej w obecności katalizatora palladu na węglu. Związek **206** uzyskano w reakcji diazowania. W kolejnym etapie otrzymano sulfonamid **233**, w którym grupę hydroksylową zabezpieczono grupą benzylową. Sulfonamid przekształcono w izocyjanian **234** wykorzystując chlorek oksailu w obecności DABCO. Izocyjanian **234** wykorzystano w reakcji sprzęgania z handlowo dostępną triazyną **13**. W ostatnim etapie w reakcji z wykorzystaniem wodoru w obecności palladu na węglu odbezpieczono grupę hydroksylową.



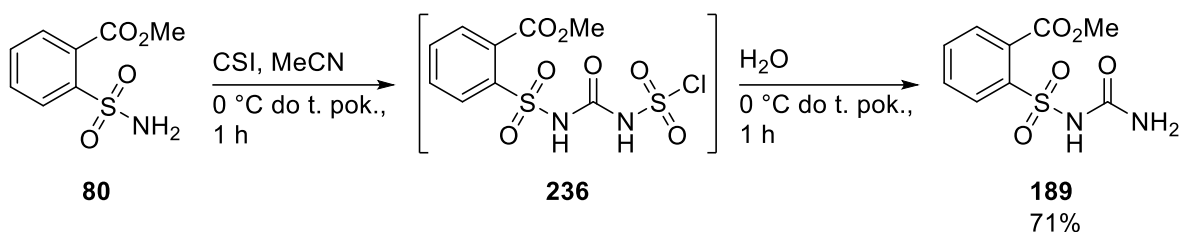
Schemat 37. Metoda syntezy związku 58

Jodopodstawiony sulfonamid **128** uzyskano z wydajnością 56% w reakcji diazowania aminosulfonamidu **232** (Schemat 38).



Schemat 38. Metoda syntezy związku 128

Metabolit **189** otrzymano z wydajnością 71% w reakcji komercyjnie dostępnego sulfonamidu **80** z izocyjanianem chlorosulfonylu. Produkt pośredni w obecności wody zhydrolizował do sulfonylomocznika **189** (Schemat 39).

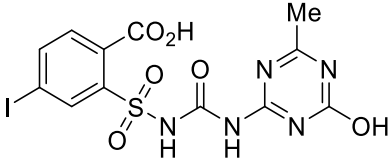


Schemat 39. Metoda syntezy związku **189**

Dla jodosulfuronu metylu (**44**) dobrano warunki kwasowo-zasadowej degradacji prowadzące do trzech metabolitów: **59**, **60**, **61** (Tabela 4). Dwa z nich otrzymano stosując zasadowe środowisko reakcji. Metabolit **59** uzyskano poprzez działanie na substancję aktywną *tert*-butanolanem potasu w dimetylosulfotlenku. Natomiast metabolit **61** uzyskano oddziałując na substancję aktywną wodorotlenkiem sodu w wodzie. Metabolit **60** otrzymano wyniku degradacji substancji aktywnej w acetonitrylu w obecności kwasu solnego.

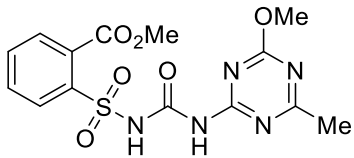
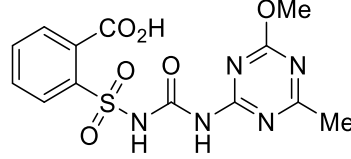
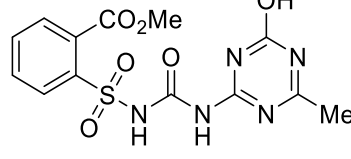
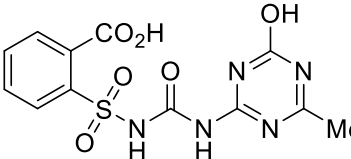
Tabela 4. Degradacja jodosulfuronu metylu (**44**) w warunkach kwasowo-zasadowych

herbicyd	warunki	produkt
<p style="text-align: center;">44</p>	1,75 eq., <i>t</i> -BuOK, DMSO, t. pok., 0,5 h	<p style="text-align: center;">59 46%</p>
	6,15 eq., HCl, MeCN, 50 °C, 4 h	<p style="text-align: center;">60 50%</p>

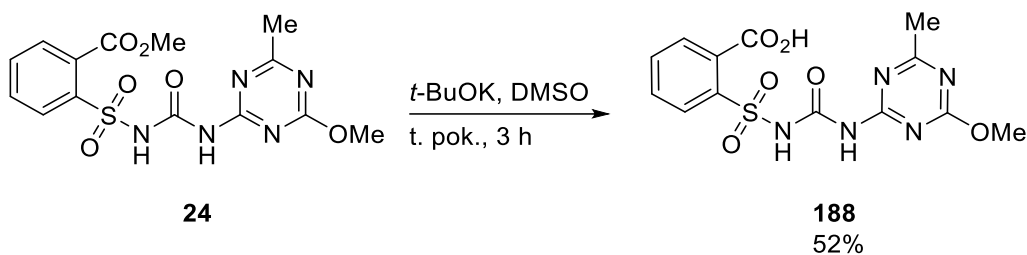
	2 eq., NaOH, H ₂ O, t. pok., 20 h	 <p>61 94%</p>
--	--	---

Dla metsulfuronu metylu (**24**) w wyniku selektywnej zasadowej degradacji otrzymano trzy metabolity: **188**, **185**, **190** (Tabela 5). Metabolit **188** uzyskano w wyniku reakcji hydrolizy estru metylowego do kwasu karboksylowego w dimetylosulfotlenku w obecności *tert*-butanolanu potasu. Metabolit uzyskano **185** w wyniku reakcji demetylacji grupy metoksyłowej w pierścieniu triazynowym w wodzie pod wpływem wodorotlenku sodu. Metabolit **190** powstał w wyniku dwóch reakcji: hydrolizy estru metylowego oraz reakcji demetylacji grupy metoksyłowej również w wodzie w obecności wodorotlenku sodu.

Tabela 5. Degradacja metsulfuronu metylu (**24**) w warunkach kwasowo-zasadowych

herbicyd	warunki	produkt
 <p>24</p>	2 eq., <i>t</i> -BuOK, DMSO, t. pok., 12 h	 <p>188 65%</p>
	2 eq., NaOH, H ₂ O, t. pok., 19 h	 <p>185 63%</p>
	10 eq., NaOH, H ₂ O, t. pok., 12 h	 <p>190 84%</p>

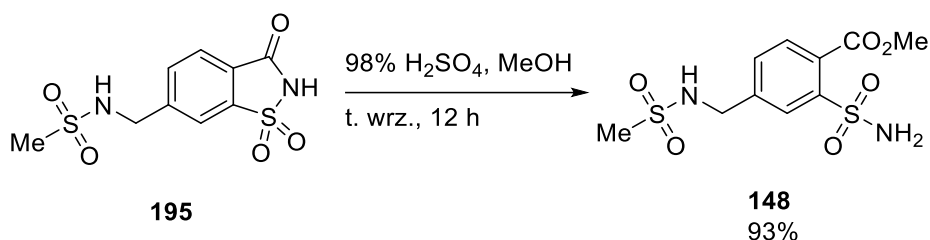
Metabolit **188** można otrzymać także z substancji aktywnej **24** (Schemat 40) w reakcji hydrolizy w dimetylosulfotlenku w obecności *tert*-butanolanu potasu w czasie 3 godzin.¹³³



Schemat 40. Metoda syntezy związku **188**

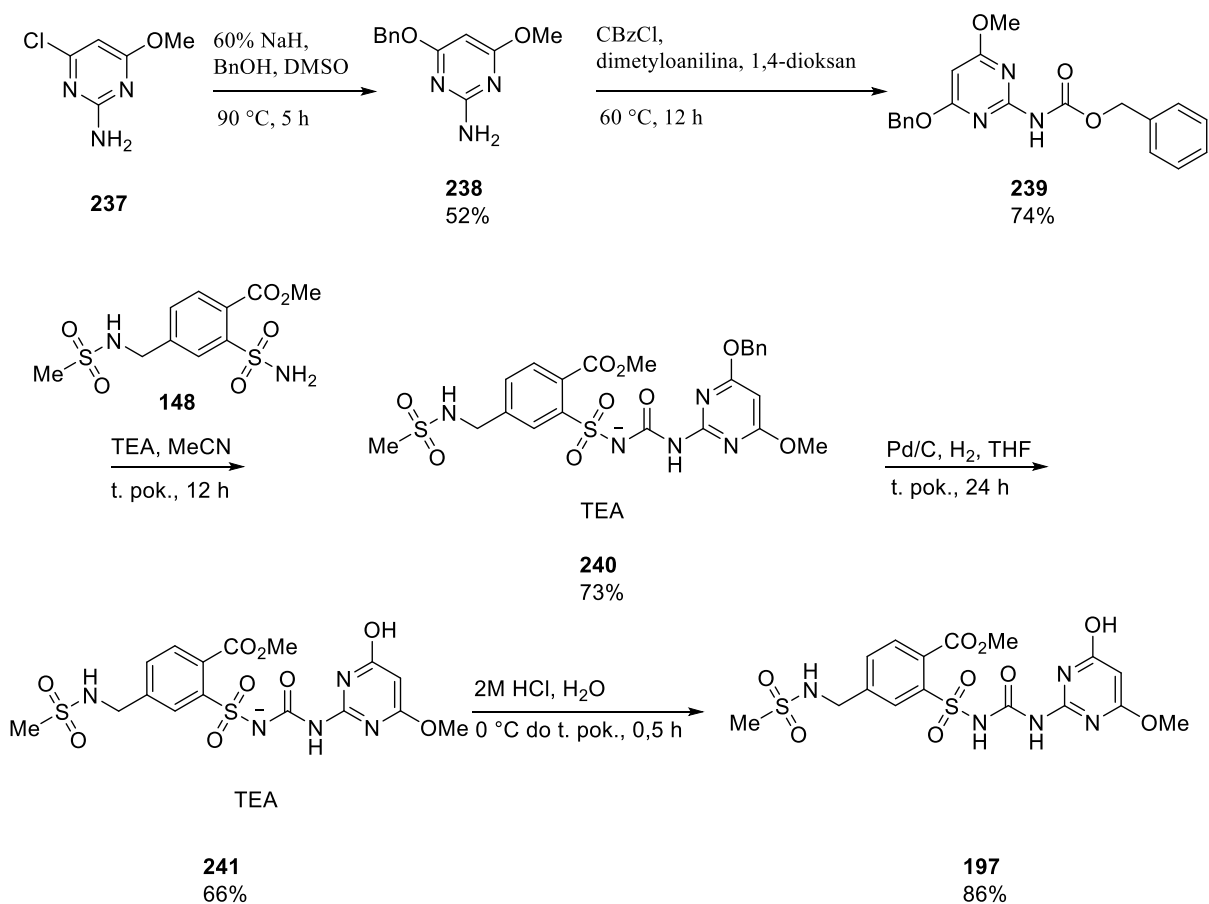
9.2. Synteza metabolitów mezosulfuronu metylu (**45**)

Metabolit **148** uzyskano w katalizowanej kwasem siarkowym reakcji otwarcia pierścienia związku **195** (Schemat 41). Związek wyjściowy **195** otrzymano w wyniku kwasowo-zasadowej degradacji mezosulfuronu metylu (**45**).



Schemat 41. Metoda syntezy związku **148**

Metabolit **197** uzyskano z wydajnością 16% w 5-etapowej syntezie wychodząc z **237** oraz **148** (Schemat 42). W pierwszym etapie związek **237** poddano reakcji z alkoholem benzylovym w obecności wodoroku sodu. Następnie produkt przekształcono w karbaminian benzyłu **239**, który poddano reakcji sprzęgania z związkiem **148** w obecności trietyloaminy. Produkt **240** otrzymano w postaci soli. Grupę hydroksylową w pierścieniu pirymidynowym odbezpieczono wykorzystując wodór w obecności palladu na węglu. Metabolit **197** w stanie wolnym uzyskano w reakcji neutralizacji z wykorzystaniem kwasu solnego.

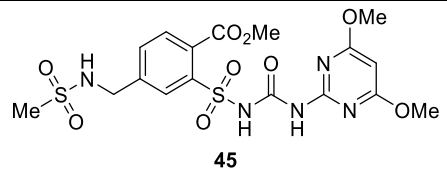
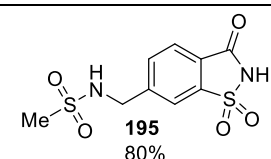
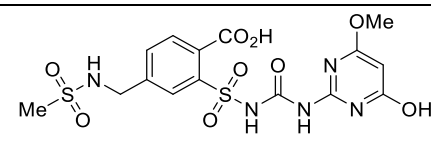


Schemat 42. Metoda syntezy związku **197**

Dla mezosulfuronu metylu (**45**) dobrano warunki zasadowej degradacji prowadzące selektywnie do trzech metabolitów: **193**, **195**, **198** (Tabela 6). Metabolit **193** otrzymano w wyniku działania na substancję aktywną wodorotlenku sodu w wodzie. Metabolit **195** uzyskano w skutek oddziaływania na substancję aktywną wodorotlenku sodu w wodzie w szczelnie zamkniętym naczyniu ciśnieniowym. Metabolit **198** uzyskano w reakcji substancji aktywnej z wodorotlenkiem sodu w mieszaninie dwóch rozpuszczalników: wody oraz *N,N*-dimetyloformamidu.

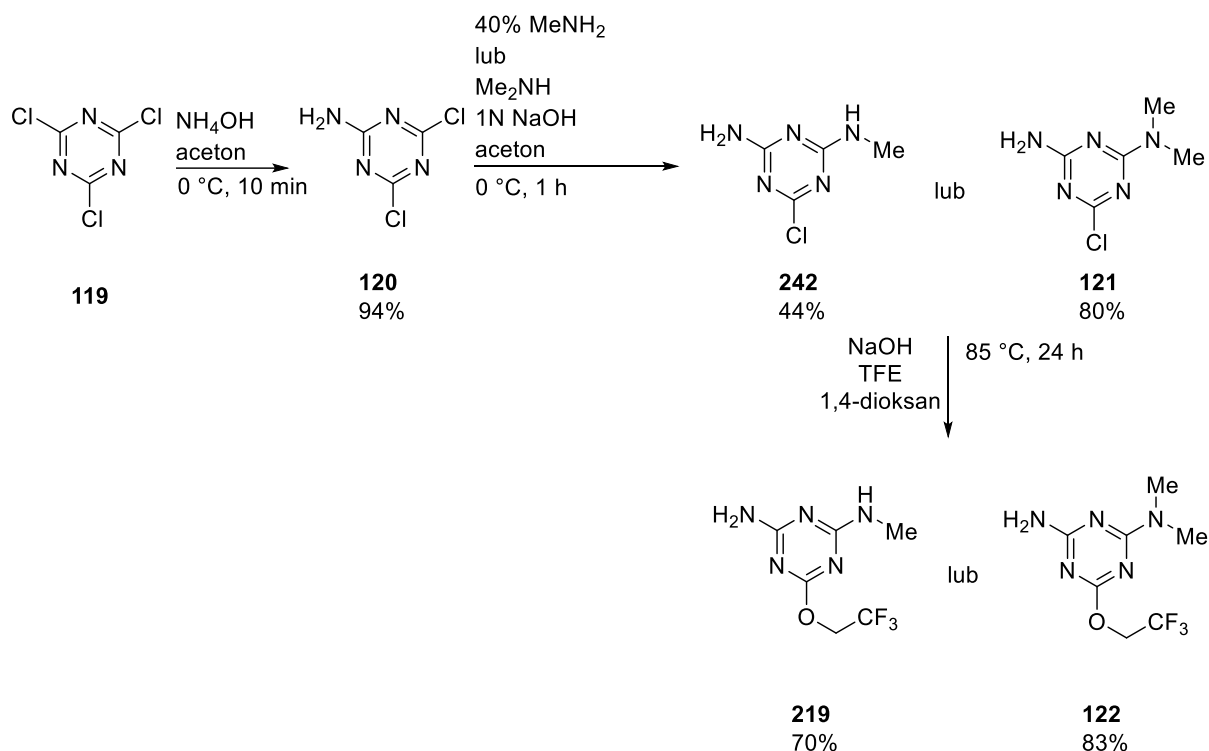
Tabela 6. Degradacja mezosulfuronu metylu (**45**) w warunkach kwasowo-zasadowych

herbicyd	warunki	produkt
	2 eq., NaOH, H ₂ O, t.pok., 12 h	<p>193 69%</p>

 <p style="text-align: center;">45</p>		
	<p>1 eq., NaOH, H₂O, 150 °C, 12 h</p>	 <p style="text-align: center;">195 80%</p>
	<p>4 eq., NaOH, H₂O/DMF, 120 °C, 8 h</p>	 <p style="text-align: center;">198 77%</p>

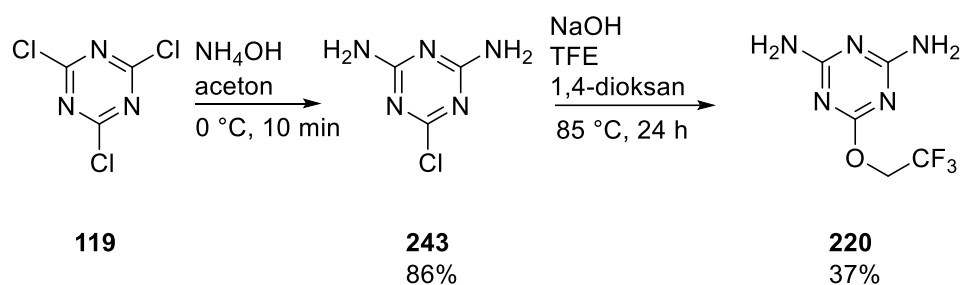
9.3. Synteza metabolitów triflusuifuronu metylu (57)

Metabolit **122** otrzymano w 3-etapowej syntezie, w pierwszym kroku poddając chlorek cyjanuru (**119**) reakcji z wodą amoniakalną, w kolejnym kroku przeprowadzono reakcję z dimetyloaminą, a w końcowym, trzecim etapie przeprowadzono reakcję z trifluoroetanolem. Związek **219** otrzymano w podobnych warunkach jak związek **122** zastępując roztwór dimetyloaminy roztworem metyloaminy (Schemat 43).



Schemat 43. Metoda syntezy związków 121 i 219

Związek **220** otrzymano podstawiając dwa atomy chloru grupą aminową w wyniku reakcji chlorku cyjanuru (**119**) z wodą amoniakalną, a następnie reakcji z trifluoroetanołem w obecności zasady (Schemat 44).

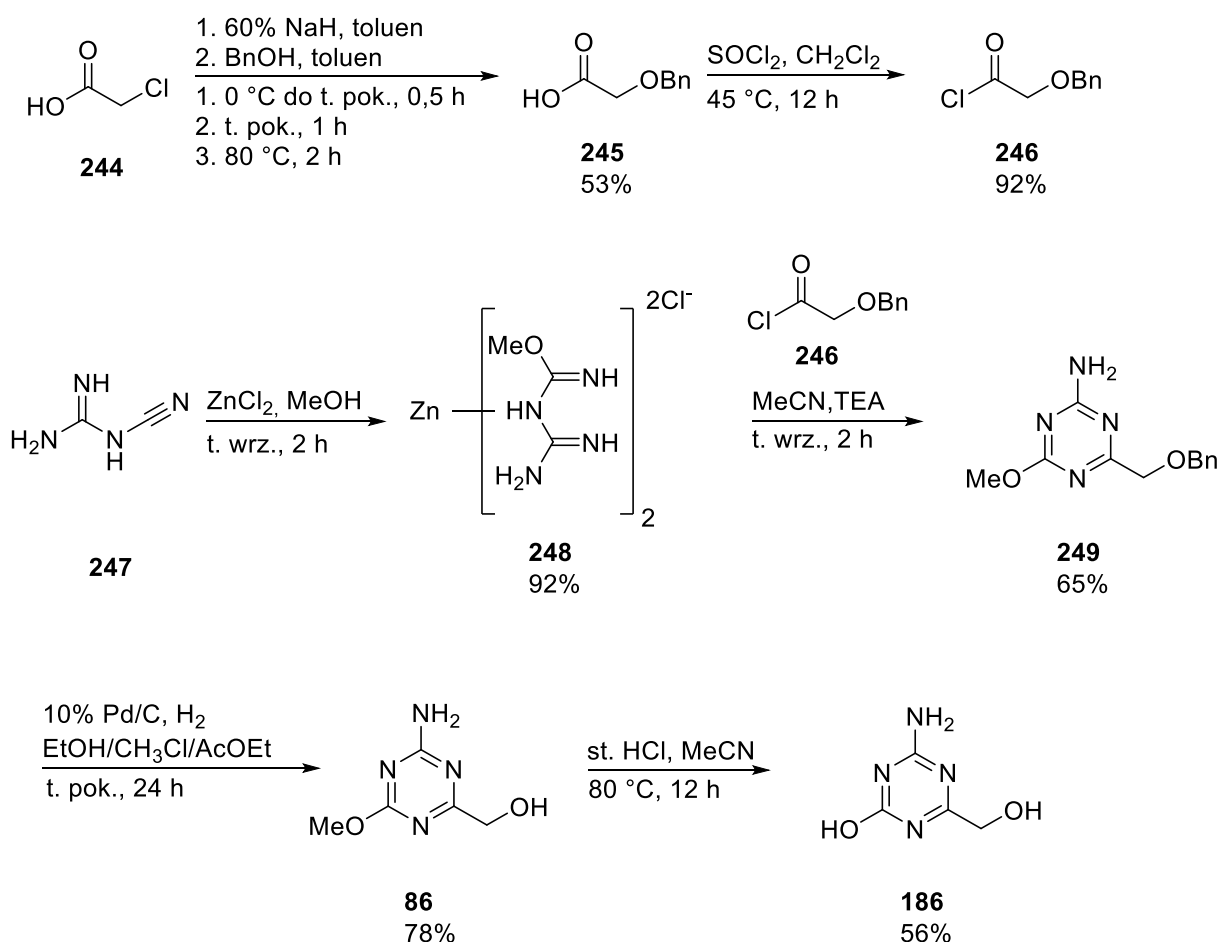


Schemat 44. Metoda syntezy związku 220

9.4. Synteza metabolitów tribenuronu metylu (**55**)

Metabolity **86** i **186** otrzymano w syntezie zbieżnej wychodząc z komercyjnie dostępnej *N*-cyjanoguanidyny **247** oraz kwasu chlorooctowego **244** (Schemat 45). Związek **246**

otrzymano z wydajnością 49% w 2-etapowej syntezie. Kwas **244** poddano reakcji z alkoholem benzylovym w obecności wodoru sodu, a następnie przekształcono go w chlorek kwasowy **246** w obecności chlorku tionylu. Sól guanylo-O-metyloizmocznika **248** uzyskano w reakcji cyjanoguanidyny **247** z metanolem w obecności chlorku cynku. Pierścień triazynowy **249** otrzymano w wyniku reakcji cyklizacji soli z chlorkiem **246** w obecności trietyloaminy. Metabolit **86** otrzymano w wyniku reakcji odbezpieczenia grupy hydroksylowej wykorzystując wodór w obecności palladu na węglu. Metabolit **186** uzyskano w wyniku reakcji demetylacji z wykorzystaniem kwasu solnego.

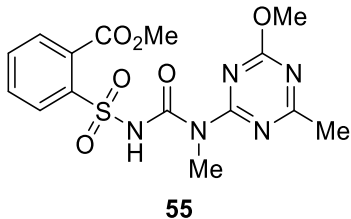
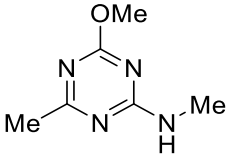
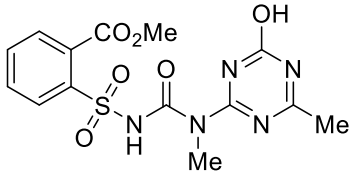
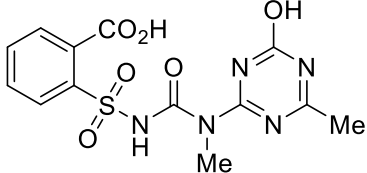


Schemat 45. Metoda syntezy związków **86** i **186**

Dla tribenuronu metylu (**55**) w wyniku selektywnej degradacji otrzymano trzy metabolity: **81**, **207**, **208** (Tabela 7). Metabolit **81** otrzymano w wyniku działania na substancję aktywną kwasem solnym w wodzie. Dwa kolejne metabolity otrzymano stosując zasadowe środowisko reakcji. Metabolity **207** i **208** otrzymano stosując wodorotlenek sodu w różnym

nadmiarze, w wodzie. Metabolit **207** powstał w wyniku reakcji demetylacji grupy metoksylowej w pierścieniu triazynowym, a metabolit **208** powstał w wyniku dwóch reakcji: hydrolizy estru metylowego i reakcji demetylacji grupy metoksylowej.

Tabela 7. Degradacja tribenuronu metylu (**55**) w warunkach kwasowo-zasadowych

herbicyd	warunki	produkt
 <p style="text-align: center;">55</p>	<p>H₂O o pH 3, 80 °C, 2 h</p>	 <p style="text-align: center;">81 77%</p>
	<p>2 eq., NaOH, H₂O, t. pok., 12 h</p>	 <p style="text-align: center;">207</p>
	<p>5 eq., NaOH, H₂O, t. pok., 15 h</p>	 <p style="text-align: center;">208 71%</p>

Nie dobrano selektywnych warunków degradacji kwasowo-zasadowej prowadzących do metabolitu **214**. W warunkach, które testowano zawsze powstawały produkty uboczne. Tribenuron metylu (**55**) jest związkiem, który łatwo ulega reakcji alkoholizy i charakteryzuje się niską trwałością w niektórych rozpuszczalnikach organicznych np. DMSO.

Część otrzymanych związków jest bardzo trudno rozpuszczalnych w popularnych deuterowanych rozpuszczalnikach (CDCl₃, d₆-DMSO, D₂O). W przypadku związków: **81**, **86**, **186**, **215** wystąpiły trudności z poprawnym zarejestrowaniem widm NMR ¹³C.

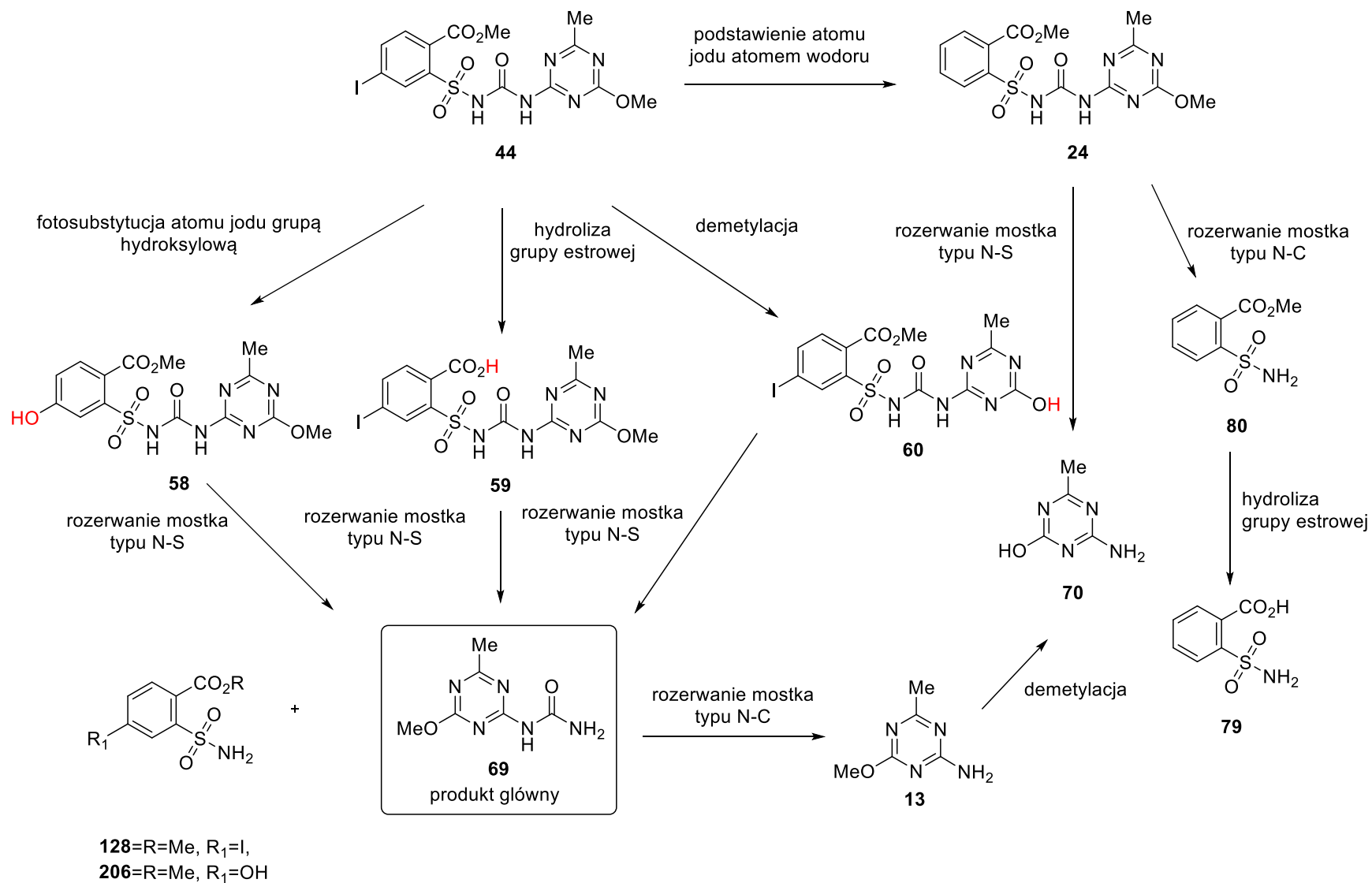
Otrzymane związki po scharakteryzowaniu posłużyły jako wzorce analityczne.

10. Badanie wpływu promieniowania o określonej długości fali na wybrane substancje aktywne

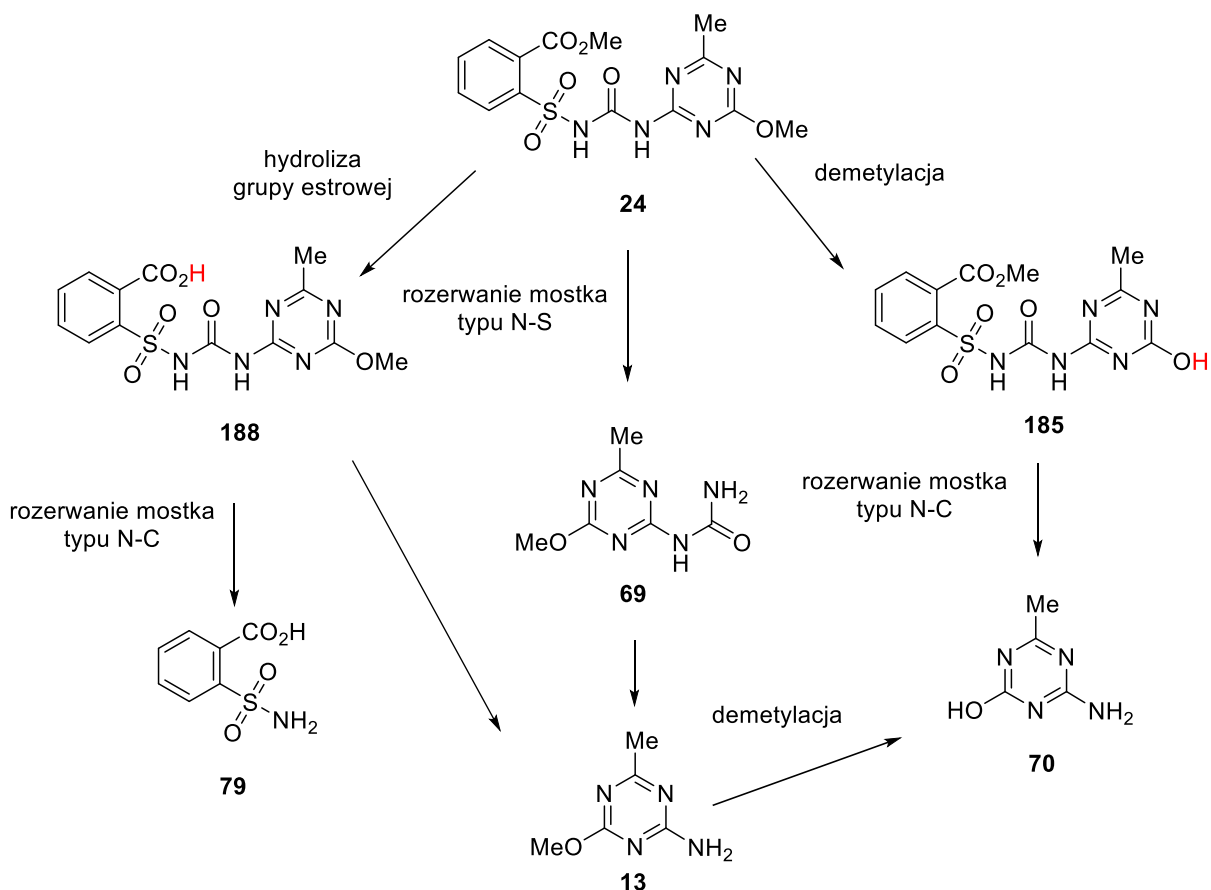
10.1. Fotodegradacja jodosulfuronu metylu (44) oraz metsulfuronu metylu (24)

Eksperymenty fotodegradacji substancji aktywnych **24** i **44** przeprowadzono w warunkach laboratoryjnych. Jako źródło promieniowania wykorzystano lampy rtęciowe: niskociśnieniową o długości fali 254 nm oraz średniociśnieniową o długości fali 365-366 nm. Fotodegradację przeprowadzono w trzech rozpuszczalnikach: metanolu, acetonitrylu oraz w wodzie bez ingerencji w pH badanego roztworu. Do identyfikacji produktów rozpadu wykorzystano HPLC/MS ESI w trybie jonizacji dodatniej oraz ujemnej.

Substancję aktywną umieszczono w uprzednio odgazowanym rozpuszczalniku. Rozpuszczalnik odgazowano przepuszczając przez niego intensywny strumień argonu przez 30 minut. Próbkę naświetlano przez określony czas lampą umieszczoną w płaszczu kwarcowym, chłodzonym wodą. Eksperymenty prowadzono w temperaturze pokojowej w reaktorze zakrytym folią aluminiową. Próbki do analizy LC/MS były pobierano co godzinę do całkowitego rozkładu substancji aktywnej. Na podstawie identyfikacji produktów ustalono prawdopodobną drogę fotodegradacji (Schemat 46 i 47).



Schemat 46. Droga fotodegradacji jodosulfuronu metylu (44)



Schemat 47. Droga fotodegradacji metsulfuronu metylu (**24**)

Na kolumnie typu „flash”, stosując jako eluent MeOH : DCM (od 0,5 : 9,5 do 3 : 7), z wydajnością 34% wyizolowano główny produkt **69** dla fotodegradacji jodosulfuronu metylu (**44**). Pozostałe produkty fotodegradacji jodosulfuronu metylu (**44**) oraz metsulfuronu metylu (**24**) nie zostały wyizolowane z mieszaniny poreakcyjnej.

Fotodegradacja jodosulfuronu metylu przebiega wieloma drogami: (1) pęknięcie mostka sulfonilomocznika typu N-S i N-C, (2) demetylacja grup metoksyłowych obecnych w pierścieniu triazynowym, (3) hydroliza grupy estrowej obecnej w pierścieniu benzyłowym, (4) fotosubstytucja atomu jodu grupą hydroksylową, (5) podstawienie atomu jodu wodorem w pierścieniu benzyłowym. Jodosulfuron metylu (**44**) oraz metsulfuron metylu (**24**) ulegają typowej dla związków z grupy sulfonilomoczników drodze degradacji, głównie przez rozerwanie mostka typu N-S. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wskazują, że niezależnie od zastosowanej lampy oraz użytego rozpuszczalnika otrzymano te same fotoprodukty, przy czym ich względne proporcje były różne. Stwierdzono, że szybkość

fotodegradacji zależy od użytego rozpuszczalnika i przedstawia się w następujący sposób
MeOH>MeCN>H₂O.

11. Opracowanie metody analitycznej służącej do ilościowego i jakościowego oznaczania jodosulfuronu metylu (44) i jego metabolitów w próbkach wody

Podczas pracy nad projektem opracowano metodę LC-MS/MS służącą do rozdzielania, identyfikacji i oznaczenia ilościowego trzynastu związków z grupy herbicydów sulfonilomocznikowych w wodzie. Główną zaletą tej metody nad innymi metodami opracowanymi dla pojedynczych substancji aktywnych jest to, że jednocześnie dostarcza informację na temat produktów degradacji substancji aktywnej.

Analizy wykonano w trybie jonizacji dodatniej dla wszystkich związków oprócz związku (206), dla którego wykorzystano tryb jonizacji ujemnej. Efektywność jonizacji tego związku była większa w trybie jonizacji ujemnej, co obserwowano poprzez zwiększenia pól powierzchni pików w trybie MRM oraz intensywności jonów na widmach w trybie pełnego skanowania. W celu poprawnej identyfikacji oraz analizy ilościowej związków wykorzystano tryb monitorowania reakcji następczych (MRM). W tym celu wybrano jony macierzyste (pierwotne) i przeprowadzono ich fragmentację przy określonych wartościach energii zderzeń (kolizji) monitorując powstające jony potomne. Następnie z widm fragmentacyjnych wybrano dwa jony potomne o największych intensywnościach sygnałów i rejestrowano chromatogramy MRM dla obu par jon macierzysty – jon potomny. Przejście o wyższej intensywności charakteryzujące się większą wartością pola powierzchni (przejście nr 1) wykorzystano do analizy ilościowej, drugie natomiast dla potwierdzenia jakościowego. Wybrane przejścia MRM oraz parametry tych przejść zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Jony macierzyste i potomne analizowanych związków

Związek	Przejście	Czas retencji	Jon macierzysty m/z	Jon potomny m/z	Energia kolizji CE
70	1	1,740	127,20	42,85	-26,0
	2		127,20	41,95	-25,0
13	1	6,779	140,70	56,95	-19,0
	2		140,70	41,85	-25,0
71	1	3,962	169,90	127,00	-12,0
	2		169,90	42,85	-34,0
69	1	10,538	183,90	141,00	-13,0
	2		183,90	42,85	-31,0
206	1	11,021	229,90	197,90	14,0

	2		229,90	135,00	22,0
189	1	11,058	258,90	198,90	-9,0
	2		258,90	76,95	-38,0
188	1	12,511	367,80	167,05	-18,0
	2		367,80	58,00	-41,0
185	1	12,060	367,90	153,00	-14,0
	2		367,90	126,95	-17,0
24	1	13,687	381,70	166,95	-19,0
	2		381,70	198,90	-22,0
58	1	13,732	397,90	167,00	-18,0
	2		397,90	57,90	-54,0
60	1	13,673	493,80	152,90	-21,0
	2		493,80	126,90	-24,0
59	1	14,104	493,80	166,90	-22,0
	2		493,80	140,95	-28,0
44	1	14,897	507,80	166,95	-25,0
	2		507,80	55,90	-55,0

Do sporządzenia krzywych wzorcowych wykorzystano roztwór podstawowy, w którym stężenia wszystkich analizowanych związków wynosiły po 0,05 mg/ml w wodzie. Z roztworu podstawowego przygotowano roztwory robocze w zakresie stężeń 5-500 ng/ml. Do rozcieńczenia roztworów użyto wody. Roztwory robocze wykorzystano do wykreślenia pięciopunktowych krzywych wzorcowych. Oznaczono także granicę oznaczalności (LOQ) jako stężenie analitu dające dziesięciokrotnie większą odpowiedź detektora MS od średniej wartości szumu. Natomiast granicę wykrywalności (LOD) określono jako stężenie analitu, dla którego uzyskiwana jest odpowiedź detektora trzykrotnie większa od średniego szumu. Wartości LOQ dla analizowanych związków mieszczą się w zakresie od 5 do 200 ng/ml, natomiast LOD w zakresie od 1,5 do 60 ng/ml. W celu walidacji metody oznaczono także precyzję pomiarów podczas jednego dnia pracy (tzw. inter-day) oraz precyzję pomiarów między trzema (pierwszym, trzecim i siódmym) dniami (tzw. intra-day). Parametry te określono dla trzech poziomów stężeń 25, 200 oraz 500 ng/ml. W celu wyznaczenia pierwszego z nich wykonano dziesięć analiz chromatograficznych roztworu o określonym stężeniu, wyznaczono pola powierzchni pików i względny poziom odchylenia standardowego. W celu wyznaczenia precyzji między różnymi dniami pracy porównano powierzchnie pików z trzydziestu dozowań, po dziesięć dozowań z trzech różnych dni. Natomiast liniowość metody określono w oparciu

o wartości współczynnika determinacji dla określonego zakresu stężeń (dla krzywej wzorcowej). W Tabeli 9 zestawiono wszystkie wyznaczone parametry. Najniższy współczynnik korelacji określający liniowość metody na poziomie 0,9888 otrzymano dla związku **206**. Dla pozostałych związków współczynnik korelacji jest równy bądź wyższy od 0,999, co jest wartością akceptowalną. Odchylenia standardowe dla parametrów inter-day oraz intra-day mieszczą się w akceptowalnym zakresie $\leq 5\%$ dla wszystkich związków.

Opracowana metoda LC-MS/MS posłużyła do rozdzielania i oznaczania badanych związków w próbkach wody. Dokonano próby opracowania metody izolacji tych związków z wody za pomocą ekstrakcji SPE. W tym celu zastosowano kolumnkę wypełnioną żelem krzemionkowym, którego powierzchnia jest modyfikowana niepolarnymi, alkilowymi grupami oktadecylowymi. Zastosowano następującą procedurę:

1. kondycjonowanie: MeOH (6 ml), H₂O (6 ml)
2. nanoszenie próbki: roztwór o znanym stężeniu analitu (3 ml)
3. przemywanie: H₂O (3 ml), suszenie
4. elucja: MeOH (3 ml).

W celu oznaczenia odzysków wykorzystano roztwory wzorcowe mieszaniny analizowanych związków o dwóch różnych stężeniach wynoszących odpowiednio 50 i 300 ng/ml. Dla roztworów o stężeniu 50 ng/ml uzyskano odzyski na poziomie od 83 do 105 % oraz RSD od 1 do 5 %. Natomiast dla roztworu o stężeniu 300 ng/ml, otrzymano odzyski w zakresie od 79 do 105 % oraz RSD od 1 do 5 %. Uzyskane wartości są akceptowalne dla tego typu metod.

Tabela 9. Parametry analityczne opracowanej metody

Związek	Równanie regresji	R ²	LOD [ng/ml]	LOQ [ng/ml]	RSD (%) Intra-day 25 [ng/ml]	RSD (%) Intra-day 200 [ng/ml]	RSD (%) Intra-day 500 [ng/ml]	RSD (%) Inter-day 25 [ng/ml]	RSD (%) Inter-day 200 [ng/ml]	RSD (%) Inter-day 500 [ng/ml]	odzysk [%] 50 [ng/ml]	odzysk [%] 300 [ng/ml]
70	$y = 160621x + 843,99$	0,9997	7,5	25,0	2,2	2,9	2,6	4,9	3,9	2,8	104 ± 3	105 ± 2
13	$y = 94693x + 76,7$	0,9996	60,0	200,0	brak	4,0	4,9	brak	4,8	5,00	102 ± 5	104 ± 4
71	$y = 269056x - 406,02$	0,9999	3,0	10,0	4,1	3,9	3,9	3,2	3,4	4,8	101 ± 3	105 ± 1
69	$y = 845574x + 4800,4$	0,9990	3,0	10,0	3,9	1,1	2,5	4,1	1,9	3,0	102 ± 4	103 ± 4
206	$y = 228499x + 8555,2$	0,9888	3,0	10,0	1,2	4,8	2,6	4,5	4,5	4,5	105 ± 4	102 ± 4
189	$y = 637448x + 2656,2$	0,9990	1,5	5,0	4,6	2,2	2,2	4,1	3,3	3,7	98 ± 4	80 ± 5
185	$y = 292160x + 1085,7$	0,9989	3,0	10,0	5,5	1,6	2,1	4,0	4,0	3,0	99 ± 2	102 ± 5
188	$y = 343333x + 1311$	0,9993	1,5	5,0	4,2	2,4	2,6	4,5	1,8	4,1	92 ± 3	79 ± 5
24	$y = 501575x + 4875,9$	0,9997	3,0	10,0	4,2	5,2	4,1	2,1	4,4	3,2	105 ± 1	103 ± 1
58	$y = 3E-07x - 0,0059$	0,9993	1,5	5,0	2,5	1,2	3,6	2,8	2,9	2,9	93 ± 4	101 ± 5
60	$y = 575947x + 1201,2$	0,9997	3,0	10,0	4,0	3,3	3,2	4,2	2,0	3,1	94 ± 4	105 ± 3
59	$y = 502142x + 1677,8$	0,9992	1,5	5,0	4,1	2,5	4,4	5,2	4,1	4,6	83 ± 5	91 ± 2
44	$y = 994913x + 5304,8$	0,9991	1,5	5,0	3,7	2,8	3,4	2,2	3,0	2,6	99 ± 5	101 ± 3

Opracowano metodę SPE-LC-ESI-MS do jednoczesnego oznaczania ilościowego jodosulfuronu metylu oraz jego dwunastu metabolitów w próbkach wody. Metoda charakteryzuje się dobrym poziomem odzysków (79-105 %) oraz wysoką precyzją (RSD 1-5 %). Metodę tę można wykorzystać do ilościowego oraz jakościowego oznaczania pozostałości jodosulfuronu metylu oraz jego metabolitów w wodnych próbkach środowiskowych.

12. Podsumowanie i wnioski

Rezultaty uzyskane podczas pracy nad projektem:

1. Opracowano metodę otrzymywania dla szesnastu związków. Ośmiu metabolitów: **58, 69, 70, 71, 79, 128, 189, 206** dla jodosulfuronu metylu (**44**) i metsulfuronu metylu (**24**), dwa metabolity **148** i **197** dla mezosulfuronu metylu (**45**), trzy metabolity: **86, 186, 215** dla tribenuronu metylu (**55**) oraz trzy metabolity: **122, 219, 220** dla triflusulfuron metylu (**57**).
2. Opracowano warunki selektywnej degradacji prowadzące do dwunastu metabolitów. Dla jodosulfuronu metylu (**44**) są to związki: **59, 60** i **61**. Dla metsulfuronu metylu (**24**) są to związki: **188, 185, 190**. Dla mezosulfuronu metylu (**45**) są to związki: **193, 195, 198**. Dla tribenuronu metylu (**55**) są to związki: **81, 207, 208**.
3. Przebadano drogę fotodegradacji jodosulfuronu metylu (**44**) oraz metsulfuronu metylu (**24**) przy dwóch długościach fali 254 nm oraz 365-366 nm.
4. Opracowano metodę analityczną, którą można wykorzystać do śledzenia pozostałości substancji aktywnej (**44**) oraz jej metabolitów : **13, 24, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 185, 188, 189** oraz **206** w próbkach wody.

Końcowe związki otrzymano w ilościach od 5 do 25 g. Większość związków została scharakteryzowana za pomocą NMR ^1H , ^{13}C , t. top. oraz analizy elementarnej. Czystość określono na podstawie analizy LC/MS i dla wszystkich otrzymanych związków wynosiła >95%.

Wszystkie otrzymane związki stanowią część oferty handlowej przedsiębiorstwa Synthex Technologies. Związki zostały wykorzystane przez podmioty gospodarcze, świadczące usługi dostarczania środków ochrony roślin, w procesie rejestracji nowych produktów lub w procesie odnowienia pozwoleń na produkty z kategorii środków ochrony roślin.

13. Część eksperymentalna

13.1. Aparatura

Widma ^1H , ^{13}C zarejestrowano na spektrometrach *Bruker Avance III* 400 MHz oraz *Bruker Avance III* 700 MHz. Do wykonania widm używano następujących rozpuszczalników: deuterowany chloroform, deuterowany dimetylosulfotlenek, deuterowany metanol oraz deuterowaną wodę. Położenie sygnałów określono w skali δ (ppm), przyjmując następujące oznaczenia: s–singlet, d–dublet, t–tryplet, q–kwartet, m–multiplet. Do analiz TLC używano płytek firmy Silicycle: Aluminium Bucket TLC z indykatorem F-254, 0,2 mm. Produkty reakcji oczyszczano na kolumnach wypełnionych żelazem krzemionkowym tego samego producenta: SiliaFlash P60, 230-400 mesh. Temperatury topnienia mierzono na aparacie *Buchi SMP 32*. Analizy elementarne zostały wykonane przez Pracownię Analiz Instrumentalnych Wydziału Chemii UMK w Toruniu.

Do oznaczania jakościowego i ilościowego badanych związków wykorzystano chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). W tym celu zastosowano system *Shimadzu LCMS 8030* wyposażony w spektrometr mas z analizatorem typu potrójny kwadrupol ze źródłem jonizacji przez elektrorozpraszanie (ESI). Parametry pracy MS: prędkość przepływu gazu nebulizacyjnego 2,0 l/min, przepływu gazu suszącego (argon) 15 l/min, temperatura bloku grzewczego 400 °C oraz temperatura linii desolwatacyjnej 250 °C. Do rozdzielenia mieszaniny związków wykorzystano kolumnę *Phenomenex XB-C₁₈* (2,6 μm , 100 Å, 100×3.0 mm), natomiast parametry pracy chromatografu cieczowego były następujące: prędkość przepływu fazy ruchomej: 0,4 ml/min; skład fazy ruchomej: roztwór 0,1% HCOOH w wodzie oraz metanol (MeOH); elucja gradientowa, program: 0-5 min 3% v/v MeOH, 5-15 min 3-90% v/v MeOH, 15-20 min 90 % v/v MeOH; temperatura termostatu kolumny 35 °C; temperatura autosamplera: 25 °C; objętość dozowania: 1 μl .

Do przygotowania próbek wody wykorzystano ekstrakcję do fazy stałej (SPE) z kolumnkami ISOLUTE C18 (1g, 6ml) producenta Biotage oraz szklaną komorę próżniową Baker SPE 12G.

Do zbadania reakcji fotodegradacji użyto fotoreaktor RQ 400 oraz dwie lampy rtęciowe. Średnio ciśnieniową lampę rtęciową o mocy 400 W (model 3040/PX0686) oraz niskociśnieniową o mocy 16 W (model 3016). Reaktor oraz lampy zostały wyprodukowane przez Potochemical Reactors LTD.

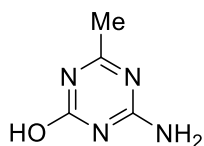
Reakcje ze związkami wrażliwymi na powietrze i wilgoć prowadzono w atmosferze argonu w aparaturze szklanej wysuszonej w temperaturze 150 °C przez 12 h, składanej na gorąco i studzonej w atmosferze argonu.

13.2. Materiały

Acetonitryl, octan etylu oraz toluen były suszone, a następnie przechowywane nad aktywnymi sitami molekularnymi typu 4Å.

10% Pallad na węglu, 25% woda amoniakalna, 2-sulfamoylbenzoesan metylu, 40% wodny roztwór dimetyloaminy, 40% wodny roztwór metyloaminy, 4-chloro-6-metoksypirymidyno-2-amina, 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyno-2-amina, 4-metoksy-N,6-dimetylo-1,3,5-triazyno-2-amina, 60% wodorek sodu, 6-nitrosacharyna, azotan miedzi(II), azotyn sodu, bezwodny chlorek cynku, bromek benzylu, chlorek cyjanurowy, chlorek oksailu, chlorek tionylu, chloromrówczan benzylu, DABCO, dimetyloanilina, izocyjanian chlorosulfonylu, jodosulfuron metylu, kwas chlorooctowy, kwas siarkowy, kwas solny, metsulfuron metylu, mezosulfuron metylu, mocznik, *N*-cyjanoguanidyna, *tert*-butanolan potasu, tlenek miedzi(I), tribenuron metylu, trietyloamina, trifluoroetanol, węglan potasu, oraz wodorotlenek sodu były produktami handlowymi.

13.3. 4-Amino-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ol (70)



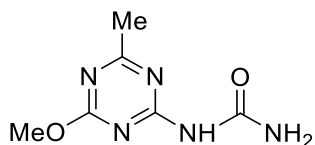
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyno-2-aminę (**13**) (1 equiv., 71,38 mmol, 10,00 g), wodorotlenek sodu (3 equiv., 212,5 mmol, 8,50 g) oraz wodę (60 ml). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 80 °C przez 4 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury 0 °C, zawartość zakwaszono 2 M kwasem solnym do pH 3. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto wodą (2×50 ml). Produkt osuszono na powietrzu. Otrzymano 7,70 g (86%) produktu w postaci białego, krystalicznego proszku, t.top. >333 °C.

¹H NMR (700 MHz, D₂O), δ ppm: 2,13 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (175 MHz, D₂O), δ ppm: 174,9; 161,4; 150,1; 23,5

Analiza elementarna CHN dla C₄H₆N₄O wartości obliczone (%): C = 38,09; H = 4,80; N = 44,42; wartości zmierzone: C = 38,10; H = 4,74; N = 44,43.

13.4. 1-(4-Metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)mocznik (69)



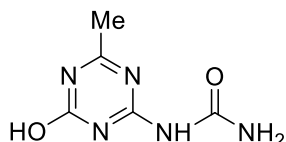
W wygrzanej kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, pod strumieniem argonu, umieszczono 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyno-2-aminę (**13**) (1 equiv., 21,41 mmol, 3,00 g) oraz suchy acetonitryl (30 ml). Zawartość kolby ochłodzono do 0 °C w łaźni lodowo-wodnej, wkroplono izocyjanian chlorosulfonylu (1,5 equiv., 32,12 mmol, 4,50 g), następnie odstawiono łaźnię i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Zawartość kolby ponownie ochłodzono do 0° C i powoli wkroplono wodę (6 ml). Kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto wodą (2×15 ml) oraz acetonitrylem (15 ml). Po osuszeniu na powietrzu, otrzymano 2,53 g (65%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 277-279 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 9,95 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,40 (s, 3H)

^{13}C NMR (175 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 178,0; 170,2; 164,6; 153,9; 54,7; 25,1

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ wartości obliczone (%): C = 39,34; H = 4,49; N = 38,23; wartości zmierzone: C = 39,36; H = 4,44; N = 38,23.

13.5. 1-(4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)mocznik (71)



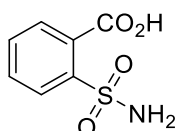
Wykonano według procedury nr 13.4. Do reakcji użyto 4-amino-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ol (70) (1 equiv., 23,79 mmol, 3,00 g), izocyjanian chlorosulfonylu (1,5 equiv., 36,03 mmol, 5,10 g) oraz suchy acetonitryl (30 ml). Otrzymano 3,34 g (82%) produktu w postaci białego ciała stałego, t. top. >300 °C degradacja.

^1H NMR (700 MHz DMSO- d_6), δ ppm: 9,77 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 2,23 (s, 3H)

^{13}C NMR (175 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 169,3; 163,8; 154,5; 154,0; 20,8

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ wartości obliczone (%): C = 35,51; H = 4,17; N = 41,41; wartości zmierzone: C = 35,32; H = 4,11; N = 41,51.

13.6. Kwas 2-sulfamoilobenzoesowy (79)



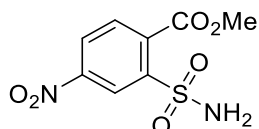
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono 2-sulfamoilobenzoesan metylu (80) (1 equiv., 23,26 mmol, 5,00 g), tetrahydrofuran (10 ml) i dodano 5% wodny roztwór wodorotlenku sodu (13,43 equiv., 312,5 mmol, 12,50 g). Zawartość kolby ogrzano do 60 °C i mieszano przez noc. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0 °C, zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 3. Produkt ekstrahowano octanem etylu (3×100 ml), połączone warstwy organiczne przemyto wodą (2×150 ml), solanką (200 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik otrzymując 4,32 g (92%) produktu w postaci białego osadu, t. top. 147-149 °C. Lit.¹³⁴ t. top. 150-152 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{Na}$), δ ppm: 7,94-7,02 (m, 1H); 7,69-7,65 (m, 1H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,50 (s, 2H)

^{13}C NMR (175 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{Na}$), δ ppm: 175,2; 137,5; 137,0; 133,4; 129,5; 128,5; 127,0

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$ wartości obliczone (%): C = 41,79; H = 3,51; N = 6,96; wartości zmierzone: C = 41,82; H = 3,53; N = 6,97.

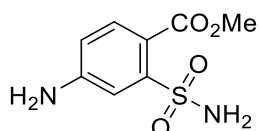
13.7. 4-Nitro-2-sulfamoilobenzoesan metylu (231)



W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 6-nitrosacharynę (**125**) (1 equiv., 329 mmol, 75,00 g), metanol (700 ml), dodano stężony kwas siarkowy (0,66 equiv., 216 mmol, 12 ml). Zawartość kolby ogrzano do 80 °C i mieszano przez 48 godzin. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, 2/3 początkowej objętości rozpuszczalnika usunięto na wyparce obrotowej. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekim. Osad przemyto zimnym metanolem (100 ml) i osuszono na powietrzu. Otrzymano 80,10 g (93%) krystalicznego produktu, który użyto w następnym etapie bez oczyszczania, t. top. 188-190 °C. Lit.¹³⁵ t. top. 191-193 °C.

^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6), δ ppm: 8,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 8,50 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1 H); 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,75 (s, 2 H); 3,88 (s, 3 H)

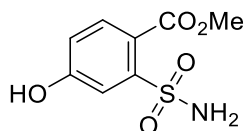
13.8. 4-Amino-2-sulfamoilobenzoesan metylu (232)



W kolbie dwuszyjnej o pojemności 1000 ml umieszczono 10% pallad na węglu (2,80 g), tetrahydrofuran (600 ml) oraz 4-nitro-2-sulfamoilobenzoesan metylu (**231**) (1 equiv., 230 mmol, 60,00 g). Wykonano trzy cykle próżnia-wodór i mieszano przez noc w temperaturze pokojowej pod balonem z wodorem. Na lejku ze spiekim odsączono katalizator, na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik otrzymując 51,06 g (96%) produktu w postaci krystalicznego, lekko żółtego proszku. Produkt użyto do następnego etapu bez oczyszczania, t. top. 186-188 °C. Lit.¹³⁶ t. top. 183 °C.

^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6), δ ppm: 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H); 7,06 (s, 2 H); 6,69 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1 H); 6,36 (sb, 2 H); 3,78 (s, 3H)

13.9. 4-Hydroksy-2-sulfamoilobenzoesan metylu (206)



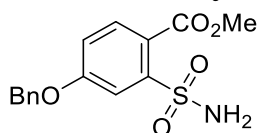
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml rozpuszczono 4-amino-2-sulfamoilobenzoesan metylu (**232**) (1 equiv., 222 mmol, 51,00 g) w 30% kwasie siarkowym (400 ml). Kolbę ochłodzono do 0 °C w łaźni lodowo-wodnej i dodano wodę (265 ml). Ostrożnie wkroplono roztwór azotynu sodu (1,25 equiv., 277,5 mmol, 13,80 g) w wodzie (155 ml), w takim tempie żeby temperatura we wnętrzu kolby nie przekroczyła 0 °C, następnie mieszano w tej temperaturze przez 30 minut. Dodano mocznik (0,3 equiv., 66,6 mmol, 4,00 g) i po 10 minutach mieszaninę reakcyjną ostrożnie wylano na roztwór azotanu miedzi(II) (44 equiv., 9,77 mol, 1833 g) w wodzie (4000 ml). Porcjami dodano tlenek miedzi(I) (2 equiv., 443 mmol, 63,40 g) i mieszaninę reakcyjną mieszano aż do całkowitego zaprzestania wydzielania się gazu. Dodano chlorek sodu (400 g), produkt ekstrahowano octanem etylu (3×300 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (4×400 ml), solanką (400 ml) i osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 45,10 g (88%) krystalicznego produktu w postaci jasnożółtego proszku, t. top. 152-153 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 10,74 (s, 1H); 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H); 7,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); 7,18 (s, 2 H); 7,01 (dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz 1 H); 3,80 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO), δ ppm: 167,3; 160,1; 144,0; 132,4; 120,1; 118,0; 114,9; 52,6

Analiza elementarna CHN dla C₈H₉NO₅S wartości obliczone (%): C = 41,56; H = 3,92; N = 6,06; wartości zmierzone: C = 41,69; H = 3,88; N = 6,12.

13.10. 4-(Benzyloksy)-2-sulfamoilobenzoesan metylu (233)



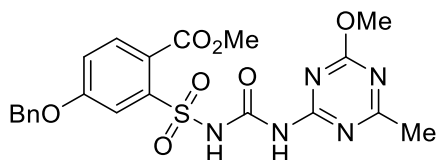
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml umieszczono 4-hydroksy-2-sulfamoilobenzoesanu metylu (**206**) (1 equiv., 195 mmol, 45,10 g) w acetonie (300 ml), dodano węglan potasu (1,2 equiv., 234 mmol, 32,30 g) oraz bromek benzylu (1,2 equiv., 234 mmol, 27,80 ml). Zawartość kolby ogrzano do 60 °C i mieszano przez 4 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą LC/MS. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, na wyparce obrotowej odparowano rozpuszczalnik. Otrzymany osad przemyto eterem naftowym (2×300

ml) oraz eterem dietylowym (2×300 ml). Osad rozpuszczono w octanie etylu (300 ml), przemyto wodą (2×300 ml) oraz solanką (300 ml). Fazę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem magnezu, rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 34,00 g (54%) białego produktu.

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); 7,43-7,35 (m, 5 H); 7,12 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1 H); 5,88 (s, 2 H); 5,16 (s, 2H); 3,95 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ ppm: 167,3; 161,6; 144,1; 135,6; 133,7; 2×129,0; 128,7; 2×127,7; 121,3; 117,9; 115,5; 70,9; 53,3

13.11. 4-(Benzyloksy)-2-(*N*-((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesan metylu (**235**)

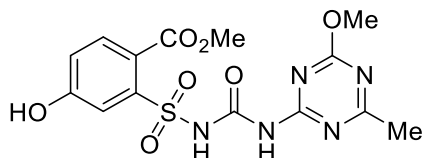


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml zawieszono 4-(benzyloksy)-2-sulfamoilobenzoesanu metylu (**233**) (1 equiv., 46,7 mmol, 15 g) w suchym toluenie (550 ml), dodano DABCO (0,2 equiv., 9,34 mmol, 1,05 g) oraz chlorek oksailu (5 equiv., 233 mmol, 20,43 ml). Zawartość kolby mieszano przez 5 minut w temperaturze pokojowej, następnie ogrzano do 60 °C i mieszano przez noc. Postęp reakcji monitorowano za pomocą LC/MS. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, na wyparce obrotowej usunięto 2/3 początkowej objętości rozpuszczalnika. Pozostałość przeniesiono do kolby ciśnieniowej, dodano zawiesinę 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyno-2-aminy (**13**) w mieszaninie suchego toluenu (200 ml) oraz suchego octanu etylu (200 ml). Kolbę szczelnie zamknięto, ogrzano do 120 °C i mieszano przez 2 godziny. Następnie zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej, rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej. Powstały osad przemyto eterem dietylowym (100 ml), przeniesiono do kolby, dodano octan etylu (600 ml) i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Na lejku ze spiekim odsączono nierozpuszczony osad, przesącz odparowano na wyparce obrotowej, otrzymując 14,09 g (61%) krystalicznego, białego produktu. Produkt bez oczyszczania użyto w następnym etapie.

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H); 7,45-7,35 (m, 5 H); 7,17 (dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,7 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 4,09 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 2,63 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 179,6; 170,9; 166,3; 163,6; 160,8; 148,6; 139,6; 135,6; 132,7; $2\times 128,9$; 128,6; $2\times 127,9$; 123,3; 119,6; 118,6; 71,0; 55,8; 52,8; 25,4

13.12. 4-Hydroksy-2-(*N*-((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesan metylu (58)



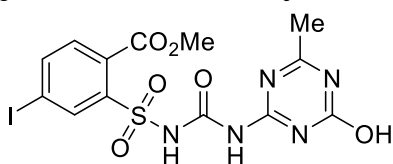
W kolbie dwuszyjnej o pojemności 1000 ml umieszczono zawiesinę 10% palladu na węglu (2,50 g) w octanie etylu (800 ml), dodano 4-(benzyloksy)-2-(*N*-((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesan metylu (**235**) (1 equiv., 28,7 mmol, 14,00 g). Wykonano trzy cykle próżnia-wodór i zawartość kolby intensywnie mieszano pod balonem z wodorem przez 4 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą LC/MS. Na lejku ze spiekem odsączono katalizator, na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik, osad przemyto eterem naftowym (2×300 ml). Następnie osad rozpuszczono w eterze dietylowym (600 ml), na lejku ze spiekem odsączono nierozpuszczoną część osadu, warstwę organiczną przemyto wodą (2×600 ml), solanką (600 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik otrzymując 6,26 g (55%) krystalicznego białego produktu, t. top. 174-176 °C.

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3), δ ppm: 7,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,08 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H); 4,10 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 2,64 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO), δ ppm: 180,1; 171,5; 166,4; 163,6; 158,9; 149,3; 139,2; 133,1; 122,9; 120,4; 119,9; 55,9; 52,9; 25,5

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ wartości obliczone (%): C = 42,32; H = 3,81; N = 17,62; wartości zmierzone: C = 42,35; H = 3,91; N = 17,67.

13.13. 2-(*N*-((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-jodobenzoesan metylu (60)



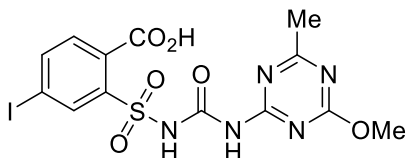
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono jodosulfuron metylu (**44**) (1 equiv., 39,00 mmol, 20,00 g), acetonitryl (200 ml) oraz stężony kwas solny (6,15 equiv., 0,24 mol, 20 ml). Kolbę ogrzano do 50 °C i mieszano przez 4 godziny. Zawartość ochłodzono do temperatury pokojowej, powstały osad odsączono na lejku ze spiekem. Następnie osad przemyto acetonitrylem (100 ml), wodą (2×100 ml), metanolem (100 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 9,53 g (50%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 198-200 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO), δ ppm: 13,25 (br s, 1H); 11,15 (s, 1H); 8,38 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 8,18 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 2,29 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO), δ ppm: 180,1; 171,5; 166,7; 162,7; 152,2; 142,3; 138,8; 137,7; 131,1; 131,0; 97,2; 53,2; 21,2

Analiza elementarna CHN dla C₁₃H₁₂IN₅O₆S wartości obliczone (%): C = 31,66; H = 2,45; N = 14,20; wartości zmierzone: C = 31,92; H = 2,35; N = 14,09.

13.14. Kwas 4-jodo-2-(*N*-((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesowy (**59**)



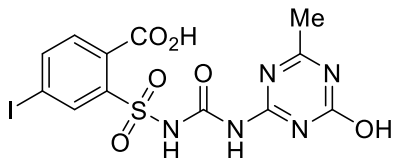
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono jodosulfuron metylu (**44**) (1 equiv., 2,00 mmol, 1,01 g), dimetylosulfotlenek (10 ml) oraz *tert*-butanolan potasu (1,75 equiv., 3,5 mmol, 0,40 g). Zawartość kolby mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej i dodano wodę (20 ml). Zawartość kolby ochłodzono za pomocą łaźni lodowo-wodnej do 0 °C, zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 4,5. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekem, osad przemyto wodą (2×10 ml), alkoholem izopropylowym (2×10 ml) oraz eterem dietylowym (2×10 ml). Osad osuszono na powietrzu otrzymując 0,45 g (46%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 148-150 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 11,09 (s, 1H); 8,37 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H); 8,19 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,98 (s, 3 H); 2,47 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO), δ ppm: 178,4; 170,1; 167,3; 163,7; 148,5; 142,7; 138,9; 136,8; 132,5; 131,3; 96,9; 55,2; 25,1

Analiza elementarna CHN dla $C_{13}H_{12}IN_5O_6S$ wartości obliczone (%): C = 31,66; H = 2,45; N = 14,20; wartości zmierzone: C = 31,79; H = 2,45; N = 14,24.

13.15. Kwas 2-(N-((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)karbamoilo)-sulfamoilo)-4-jodobenzoowy (61)



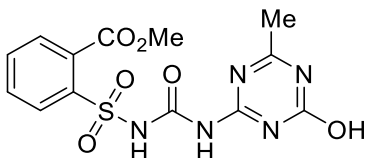
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono zawiesinę jodosulfuronu metylu (**44**) (1 equiv., 10,00 mmol, 5,07 g) w wodzie (20 ml), dodano wodorotlenek sodu (2 equiv., 2,00 mmol, 0,80 g). Zawartość kolby mieszano przez 20 godzin w temperaturze pokojowej i dodano wodę (60 ml). Kolbę ochłodzono za pomocą łaźni lodowowodnej do 0 °C, zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 3,7. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekami, osad przemyto wodą (2×10 ml), osuszono na powietrzu. Otrzymano 4,51 g (94%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 112-114 °C.

1H NMR (700 MHz, DMSO), δ ppm: 10,94 (s, 1H); 8,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 8,13 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 2,28 (s, 3H)

^{13}C NMR (175 MHz, DMSO), δ ppm: 171,5; 167,5; 162,5; 152,6; 150,1; 142,0; 138,7; 137,8; 132,9; 130,7; 96,3; 21,4

Analiza elementarna CHN dla $C_{12}H_{10}IN_5O_6S$ wartości obliczone (%): C = 30,08; H = 2,10; N = 14,61; wartości zmierzone: C = 30,16; H = 2,12; N = 14,70.

13.16. 2-(N-((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)-benzoesan metylu (185)



W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawieszono metsulfuron metylu (**24**) (1 equiv., 0,20 mol, 76,27 g) w wodzie (700 ml), dodano wodorotlenek sodu (2 equiv., 0,40 mol, 16,00 g). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 19 godzin. Do kolby dodano wodę (200 ml), roztwór przesączono przez lejek ze spiekami, przesącz zakwaszono 2 M kwasem solnym do pH 4. Powstały osad odsączono na lejku ze

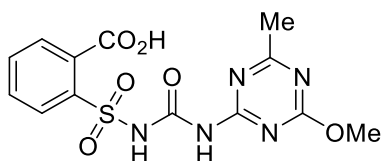
spiekami, osad przemyto wodą (4×400 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 65,30 g produktu. Następnie produkt zawieszono w dichlorometanie (400 ml) i mieszano przez 0,5 godziny w temperaturze pokojowej. Osad odsączono na lejku ze spiekami, przemyto dichlorometanem (140 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 46,21 g (63%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 194 °C degradacja.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 13,07 (s, 2H); 11,00 (s, 1H); 8,17-8,14 (m, 1H); 7,83-7,79 (m, 2H); 7,73-7,71 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 2,28 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 171,2; 167,1; 163,3; 153,0; 149,2; 136,0; 134,1; 132,0; 131,2; 130,9; 129,5; 53,2; 21,1

Analiza elementarna CHN dla C₁₃H₁₃N₅O₆S wartości obliczone (%): C = 42,51; H = 3,57; N = 19,07; wartości zmierzone: C = 42,67; H = 3,59; N = 19,13.

13.17. Kwas 2-(N-((4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesowy (188)



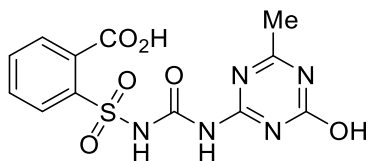
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono metsulfuron metylu (**24**) (1 equiv., 0,026 mol, 10,00 g), dimetylosulfotlenek (70 ml), dodano *tert*-butanolan potasu (2 equiv., 0,052 mol, 5,83 g). Mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Zawartość kolby ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej, zakwaszono 2 M kwasem solnym do pH 3, powstały osad odsączono, osad przemyto wodą (2×50 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 6,26 g (65%) białego proszku, t. top. 158-160 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 12,44 (s, 1H); 11,04 (s, 1H); 8,17-8,15 (m, 1H); 7,88-7,68 (m, 4H); 3,98 (s, 3H); 2,47 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 178,4; 170,1; 167,9; 163,8; 148,5; 135,6; 134,1; 133,3; 131,2; 130,6; 129,5; 55,2; 25,1

Analiza elementarna CHN dla C₁₃H₁₃N₅O₆S wartości obliczone (%): C = 42,51; H = 3,57; N = 19,07; wartości zmierzone: C = 42,53; H = 3,49; N = 19,15.

13.18. Kwas 2-(*N*-((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)karbamoilo)-sulfamoilo)benzoesowy (190)



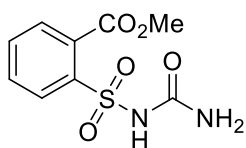
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 25 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono metsulfuron metylu (**24**) (1 equiv., 1,99 mmol, 0,760 g) zawieszony w wodzie (7 ml), dodano wodorotlenek sodu (10 equiv., 20,0 mol, 0,800 g). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Kolbę ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej, zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 3,7. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, osad przemyto wodą (3×4 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 0,590 g (84%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 93-95 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 12,88 (s, 2H); 10,84 (s, 1H); 8,11 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,80-7,68 (m, 4H); 2,28 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 170,8; 168,1; 163,2; 153,2; 149,2; 135,8; 133,9; 133,7; 131,2; 130,3; 129,1; 21,1

Analiza elementarna CHN dla C₁₂H₁₁N₅O₆S wartości obliczone (%): C = 40,79; H = 3,14; N = 19,82; wartości zmierzone: C = 40,81; H = 3,27; N = 19,69.

13.19. 2-(*N*-Karbamoilosulfamoilo)benzoesan metylu (189)



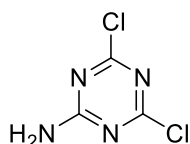
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 25 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 2-sulfamoilobenzoesan metylu (**80**) (1 equiv., 4,6 mmol, 1,00 g), acetonitryl (10 ml) oraz izocyjanian chlorosulfonylu (1 equiv., 4,6 mmol, 0,65 g). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, osad przemyto wodą do obojętnego pH przesączu. Następnie osad przemyto metanolem (2×10 ml), eterem dietylowym (10 ml) i osuszono na powietrzu otrzymując 0,71 g (71%) produktu, t. top. 172-174 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 10,23 (s, 1H); 8,07-8,05 (m, 1H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,70-7,67 (m, 1H); 6,81 (br s, 1H); 6,07 (br s, 1H); 3,86 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 167,2; 151,8; 137,3; 133,2; 131,7; 130,7; 130,3; 128,9; 53,9

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ wartości obliczone (%): C = 41,86; H = 3,90; N = 10,85; wartości zmierzone: C = 41,79; H = 3,75; N = 10,82.

13.20. 4,6-Dichloro-1,3,5-triazyno-2-amina (120)

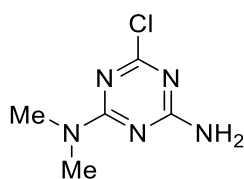


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono chlorek cyjanurowy (**119**) (1 equiv., 27,32 mmol, 5,00 g), aceton (12 ml) oraz pokruszony lód (25 g). Kolbę umieszczono w łaźni lodowo-wodnej z dodatkiem chlorku sodu, utrzymując temperaturę w środku kolby poniżej 0 °C. Dodano wodę amoniakalną 25% (2,69 equiv., 73,53 mmol, 5,00 g). Zawartość kolby mieszano przez 10 minut w temperaturze 0 °C, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, osad przemyto wodą (2×10 ml). Produkt osuszono nad P_2O_5 , otrzymując 4,13 g (94%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 232-234. Lit.¹³⁶ t. top. 227-229 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 6,86 (br s, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 186,4; 2×168,9

13.21. 6-Chloro- N^2,N^2 -dimetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (121)



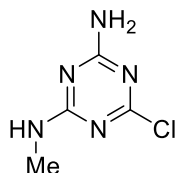
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zawieszono 4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę (**120**) (1 equiv., 8,47 mmol, 1,39 g) w acetonie (17 ml), dodano wodę (25 ml) oraz pokruszony lód (21 g). Kolbę umieszczono w łaźni lodowo-wodnej, dodano 40 % roztwór dimetyloaminy w wodzie (0,88 equiv., 7,5 mmol, 0,84 g), kontrolując temperaturę w środku kolby aby nie przekroczyła 0 °C. Następnie dodano wodorotlenek sodu (0,88, equiv., 7,5 mmol, 0,30 g) w wodzie (7,5 ml). Zawartość kolby mieszano przez godzinę w temperaturze 0 °C, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, osad przemyto wodą (2×10 ml) osuszono nad P_2O_5 .

Otrzymano 1,17 g (80%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 220-220. Lit.¹³⁷ t. top. 217-219 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,24(s, 2H); 3,03(s, 6H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 168,4; 166,5; 165,0; 36,0; 35,9

13.22. 6-Chloro-N²-metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (242)

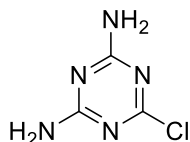


Wykonano według procedury nr 13.21. Do reakcji użyto 4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę (**120**) (1,00 equiv., 18,29 mmol, 3,00 g), 40 % roztwór metyloaminy w wodzie (0,80 equiv., 14,6 mmol, 1,13 g), wodorotlenek sodu (0,80 equiv., 14,6 mmol, 0,584 g), wodę (14,6 ml/), aceton (30 ml). Otrzymano 1,29 g (44%) produktu w postaci białego ciała stałego, t. top. 224-226 °C. Lit.¹³⁷ t. top. 217-219 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,36 (m, 1H); 7,32 (s, 2H); 2,76 (d, *J* = 4,75 Hz, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 168,0; 167,0; 166,1; 27,2

13.23. 6-Chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (243)

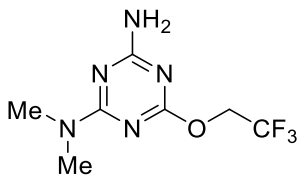


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono chlorek cyjanurowy (**119**) (1 equiv., 54,67 mmol, 10,00 g), aceton (24 ml) oraz pokruszony lód (50 g). Kolbę umieszczono w łaźni lodowo-wodnej z dodatkiem chlorku sodu. Utrzymując temperaturę w środku kolby poniżej 10 °C dodano wodę amoniakalną (28 ml). Zawartość kolby mieszano przez 10 minut w temperaturze poniżej 10 °C, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, osad przemyto wodą (2×20 ml). Produkt osuszono nad P₂O₅ otrzymując 6,82 g (86%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 237-239 °C. Lit.¹³⁸ t. top. 235 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,12-7,20 (m, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 2×187,2; 168,8

13.24. *N*²,*N*²-Dimetylo-6-(2,2,2-trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (122)



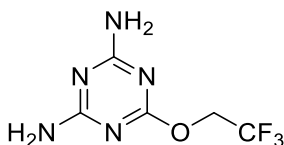
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 10 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 6-chloro-*N*²,*N*²-dimetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (**121**) (1 equiv., 0,58 mmol, 0,100 g), wodorotlenek sodu (1,3 equiv., 0,75 mmol, 0,032 g), 2,2,2-trifluoroetanol (1,3 equiv., 0,75 mmol, 0,075 g) oraz chloroform (4 ml). Zawartość kolby ogrzano do temperatury 85 °C i mieszano przez 24 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, warstwę organiczną przemyto wodą (2×4 ml), solanką (4 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej, surowy produkt przekrystalizowano z cykloheksanu otrzymując 0,114 g (83%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 132-134 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 5,53 (s, 2H); 4,71 (q, *J* = 8 Hz, 2H); 3,16 (s, 6H)

¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃), δ ppm: 169,6; 167,8; 166,3; 123,4; 62,6; 36,7; 36,6

Analiza elementarna CHN dla C₇H₁₀F₃N₅O wartości obliczone (%): C = 35,45; H = 4,25; N = 29,53; wartości zmierzone: C = 35,39; H = 4,12; N = 29,55.

13.25. 6-(2,2,2-Trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (220)



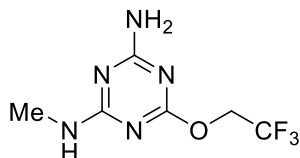
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (**243**) (1 equiv., 6,89 mmol, 1,00 g), wodorotlenek potasu (1,5 equiv., 10,35 mmol, 0,58 g) trifluoroetanol (1,5 equiv., 10,35 mmol, 1,03 g) oraz 1,4-dioksan (25 ml). Zawartość kolby ogrzano do 80 °C i mieszano w tej temperaturze przez 3 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 2 M kwas solny do pH obojętnego, produkt ekstrahowano chloroformem (2×25 ml). Warstwę organiczną przemyto solanką (50 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 0,82 g surowego produktu. Produkt oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent dichlorometan : metanol (9,5 : 0,5). Otrzymano 0,54 g (37%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 176-178 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 6,82 (s, 4H); 4,85 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 169,5; 2 \times 168,2; 123,8; 61,1

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ wartości obliczone (%): C = 28,72; H = 2,89; N = 27,25; wartości zmierzone: C = 28,66; H = 2,90; N = 27,33.

13.26. N^2 -Metylo-6-(2,2,2-trifluoroetoksy)-1,3,5-triazyno-2,4-diamina (219)



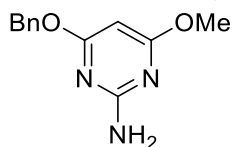
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 25 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 6-chloro- N^2 -metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (**242**) (1 equiv., 1,26 mmol, 0,200 g), wodorotlenek potasu (1,5 equiv., 1,89 mmol, 0,110 g) trifluoroetanol (1,5 equiv., 1,89 mmol, 0,189 g) oraz 1,4-dioksan (5 ml). Zawartość kolby ogrzano do 80 °C i mieszano w tej temperaturze przez 3 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 2 M kwas solny do pH obojętnego, produkt ekstrahowano chloroformem (2 \times 5 ml), warstwę organiczną przemyto solanką (10 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 0,196 g (70%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 190-192 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 7,19 (dd, $J_1 = 21,5$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, 1H); 7,00-6,77 (m, 2H); 4,92-4,81 (m, 2H); 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 169,2; 168,1; 167,3; 123,8; 61,3; 27,3

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ wartości obliczone (%): C = 32,29; H = 3,61; N = 31,38; wartości zmierzone: C = 32,06; H = 3,77; N = 31,32.

13.27. 4-(Benzyloksy)-6-metoksypirymidyno-2-amina (238)



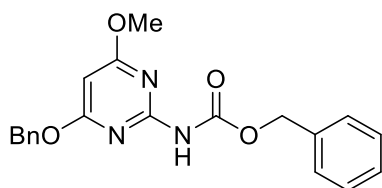
W wygrzanej i zaargonowanej, dwuszyjnej kolbie o pojemności 100 ml umieszczono dimetylosulfotlenek (50 ml) oraz 60% wodorek sodu (1,3 equiv., 41 mmol, 1,64 g). Wkroplono alkohol benzylowy (1,3 equiv., 41 mmol, 4,41 g) i zawartość kolby mieszano w temperaturze

pokojoyej przez 20 minut. Dodano 4-chloro-6-metoksypirymidyno-2-amine (**237**) (1 equiv., 31 mmol, 5,00 g), kolbę ogrzano do 90 °C i mieszano przez 5 godzin. Zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano wodę (50 ml), produkt ekstrahowano dichlorometanem (3×60 ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem magnezu, rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 6,60 g surowego produktu. Produkt oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent octan etylu : eter naftowym (1,5 : 8,5). Po oczyszczeniu otrzymano 3,79 g (52%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 40-42 °C.

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,39-7,38 (m, 2H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,31-7,28 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 5,27 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 3,82 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃), δ ppm: 172,4; 171,9; 162,1; 136,8; 2×128,7; 128,2; 2×128,1; 80,4; 68,2; 54,1

13.28. (4-(Benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbaminian benzylu (**239**)

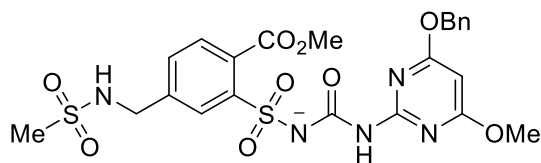


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieszczono 4-(benzyloksy)-6-metoksypirymidyno-2-aminę (**238**) (1 equiv., 55 mmol, 12,65 g), dimetyloanilinę (1,5 equiv., 82,5 mmol, 9,98 g) oraz 1,4-dioksan (100 ml). Zawartość kolby mieszano przez 10 min w temperaturze pokojowej, dodano chloromrówczan benzylu (1,5 equiv., 82,5 mmol, 12,95 g), kolbę ogrzano do 60 °C i mieszano przez noc. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, zawartość kolby wylano na wodę, produkt ekstrahowano octanem etylu (3×100 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (300 ml), osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej, produkt oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent octan etylu : eter naftowy (1,5 : 8,5). Po oczyszczeniu surowego produktu otrzymano 14,28 g (74%) białego proszku, t. top. 38-40 °C.

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,90 (s, 1H); 7,46-7,22 (m, 10H); 6,87 (d, *J* = 7,87 Hz, 2H); 5,84 (s, 1H); 5,43 (s, 2H); 3,96 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃), δ ppm: 172,2; 171,2; 156,1; 150,5; 136,4; 2×129,7; 2×128,7; 2×128,4; 126,1; 2×121,8; 120,5; 2×115,6; 85,8; 68,9; 54,6

13.29. Sól 2-(N-((4-(benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesanu metylu z trietyloaminą (240)



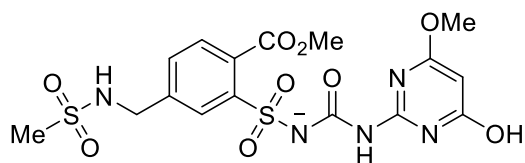
TEA

W kolbie jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieszczono 4-(metylosulfonamidometylo)-2-sulfamoilobenzoesan metylu (**195**) (1 equiv., 18,6 mmol, 5,79 g), trietyloaminę (1,5 equiv., 27 mmol, 2,73 g) oraz acetonitryl (50 ml). Zawartość kolby mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej, następnie dodano zawiesinę 4-(benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbaminianu benzylu (**239**) (1,1 equiv., 19,6 mmol, 6,90 g) w acetonitrylu (50 ml) i mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto acetonitrylem (2×30 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 7,60 g (73 %) produktu w postaci białego proszku. Produkt bez oczyszczania użyto do następnego etapu.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 8,11 (s, 1H); 7,76 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,69-7,64 (m, 2H); 7,39-7,38 (m, 2H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,30 (s, 2H); 5,21 (s, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,19 (TEA, dd, *J*₁ = 14,9 Hz, *J*₂ = 7,3 Hz, 6H); 2,92 (s, 3H); 1,28 (TEA, t, *J* = 7,4 Hz, 9H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 173,1; 172,6; 165,9; 161,4; 156,7; 143,2; 142,3; 137,6; 131,4; 2×130,3; 2×128,9; 127,9; 2×127,1; 126,4; 79,2; 69,3; 55,0; 51,8; 46,8; 3×45,7; 40,7; 3×11,74

13.30. Sól 2-(N-((4-hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesanu metylu z trietyloaminą (241)



TEA

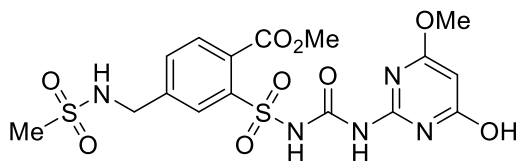
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 2000 ml umieszczono 10 % pallad na węglu (2 g), tetrahydrofuran (1000 ml) oraz 2-(N-((4-(benzyloksy)-6-metoksypirymidyn-2-ylo)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesan metylu w postaci soli

z trietyloaminą (**240**) (1 equiv., 39,85 mmol, 26,50 g). Wykonano trzy cykle próżnia-wodór i zawartość kolby mieszano intensywnie w atmosferze wodoru przez 24 godziny. Dodano metanol (100 ml), na lejku ze spiekem odsączono pallad na węglu, na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt (22 g) w postaci pomarańczowej pianki oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent dichlorometan : metanol (od 9,5 : 0,5 do 0 : 10). Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 15,60 g (66%) produktu w postaci białego ciała stałego.

¹H NMR (700 MHz, CD₃OD-d₄), δ ppm: 8,13 (s, 1H); 7,58-7,59 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,21 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,19 (TEA, dd, *J*₁ = 14,9 Hz, *J*₂ = 7,3 Hz, 6H); 2,91 (s, 3H); 1,28 (TEA, t, *J* = 7,4 Hz, 9H)

¹³C NMR (175 MHz, CD₃OD-d₄), δ ppm: 2×171,1; 167,7; 155,9; 148,7; 141,6; 136,2; 132,7; 131,8; 130,1; 129,8; 83,8; 54,6; 51,1; 47,1; 3×45,7; 43,7; 3×11,74

13.31. 2-(*N*-((4-Hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesan metylu (**197**)



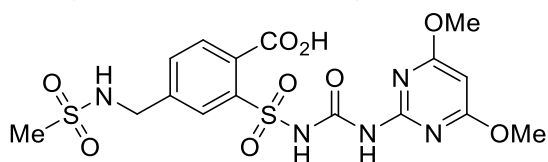
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono 2-(*N*-((4-hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesan metylu w postaci soli z trietyloaminą (**241**) (1 equiv., 26,31 mmol, 215,50 g) oraz wodę (50 ml). Zawartość kolby ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej do 0 °C, zakwaszono 2 M kwasem solnym do pH 3. Osad odsączono na lejku ze spiekem oraz przemyto wodą (2×25 ml). Produkt osuszono w eksykatorze nad P₂O₅ otrzymując 11,06 g (86%) białego ciała stałego, t. top. 165-167 °C.

¹H NMR (700 MHz, CD₃OD-d₄), δ ppm: 8,13 (s, 1H); 7,58-7,59 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,21 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 2,91 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 2×171,1; 167,7; 155,9; 148,7; 141,6; 136,2; 132,7; 131,8; 130,1; 129,8; 83,8; 54,6; 51,1; 47,1; 43,7

Analiza elementarna CHN dla C₁₆H₁₉N₅O₉S₂ wartości obliczone (%): C = 39,26; H = 3,91; N = 14,31; wartości zmierzone: C = 39,17; H = 3,96; N = 14,19.

13.32. Kwas 2-(N-((4,6-dimetoksypirymidyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesowy (193)



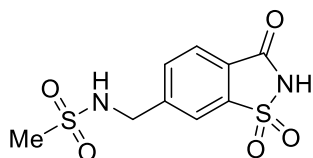
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieszczono mezosulfuron metylu (**45**) (1 equiv., 60 mmol, 30,24 g), wodę (100 ml) oraz roztwór wodorotlenku sodu (2 equiv., 120 mmol, 4,80 g) w wodzie (50 ml). Zawartość kolby mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji monitorowano za pomocą LC/MS. Dodano kolejną porcję wodorotlenku sodu (2 equiv., 120 mmol, 4,80 g) w wodzie (50 ml) i mieszano przez kolejną noc. Zawartość kolby ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej do 0 °C, zakwaszono 6 M kwasem solnym do pH 3. Powstały osad odsączono, przemyto wodą (4×80 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 20,25 g (69%) w postaci białego ciała stałego, t. top. 145-147 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 13,62 (s, 1H); 12,59 (s, 1H); 10,58 (s, 1H); 8,12 (1H); 7,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 7,76 (s, 2H); 5,98 (s, 1H); 4,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,93 (s, 6H); 2,92 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 2×171,1; 167,7; 155,9; 148,7; 141,6; 136,2; 132,7; 131,8; 130,1; 129,8; 83,8; 2×54,6; 45,1; 43,8

Analiza elementarna CHN dla C₁₆H₁₉N₅O₉S₂ wartości obliczone (%): C = 39,26; H = 3,91; N = 14,31; wartości zmierzone: C = 39,12; H = 3,99; N = 14,43.

13.33. N-((1,1-Dioksydo-3-okso-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol-6-ilo)metylo)-metanosulfonamid (195)



W ciśnieniowej kolbie o pojemności 250 ml umieszczono mezosulfuron metylu (**45**) (1 equiv., 60 mmol, 30,24 g), wodę (100 ml), dodano roztwór wodorotlenku sodu (1 equiv., 60 mmol, 2,40 g) w wodzie (50 ml). Kolbę szczelnie zamknięto, ogrzano do 150 °C i mieszano w tej temperaturze przez noc. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2×80 ml). Następnie warstwę wodną ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej, zakwaszono 2 M kwasem solnym do pH

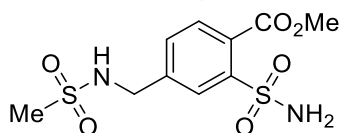
3, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto wodą (4×80 ml). Produkt osuszono na powietrzu, otrzymując 13,92 g (80%) białego proszku, t. top. 225-227 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 8,06 (s, 1H); 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); 2,97 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 160,6; 147,6; 139,6; 133,6; 126,4; 2×124,9; 119,6; 45,2; 39,9

Analiza elementarna CHN dla C₉H₁₀N₂O₅S₂ wartości obliczone (%): C = 37,24; H = 3,47; N = 9,65; wartości zmierzone: C = 37,28; H = 3,51; N = 9,56.

13.34. 4-(Metylosulfonamidometylo)-2-sulfamoilobenzoesan metylu (148)



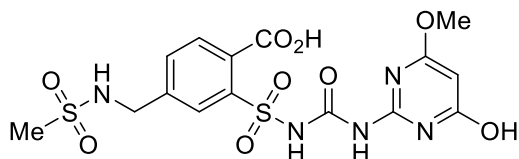
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono *N*-((1,1-dioksydo-3-okso-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol-6-ilo)metylo)metanosulfonamid (**195**) (1 equiv., 82,8 mmol, 24,00 g), metanol (100 ml) oraz stężony kwas siarkowy (2 ml). Zawartość kolby ogrzano do 70 °C i mieszano w tej temperaturze przez noc. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, na wyparce obrotowej usunięto ¾ objętości metanolu, powstały osad odsączono na lejku ze spiekim. Osad przemyto zimnym metanolem (2×30 ml) i osuszono na powietrzu otrzymując 24,79 g (93%) produktu, t. top. 170-172 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,98 (s, 1H); 7,76 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,69-7,64 (m, 2H); 7,30 (s, 2H); 4,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,94 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 167,7; 142,4; 141,7; 130,8; 2×129,4; 126,4; 52,9; 45,2; 39,8

Analiza elementarna CHN dla C₁₀H₁₄N₂O₆S₂ wartości obliczone (%): C = 37,26; H = 4,38; N = 8,69; wartości zmierzone: C = 37,32; H = 4,42; N = 8,78.

13.35. Kwas 2-(N-((4-hydroksy-6-metoksypirymidyn-2-yl)karbamoilo)sulfamoilo)-4-(metylosulfonamidometylo)benzoesowy (198)



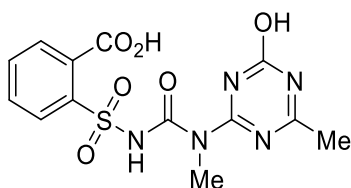
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono mezosulfuron metylu (**45**) (1 equiv., 60 mmol, 30,24 g), wodę (150 ml), roztwór wodorotlenku sodu (4 equiv., 240 mmol, 9,60 g) w wodzie (30 ml) oraz dimetyloformamid (20 ml). Kolbę ogrzano do 120 °C i mieszano w tej temperaturze przez 8 godzin. Zawartość kolby ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej, zakwaszono 6 M kwasem solnym do pH 3, powstały osad odsączono na lejku ze spiekami. Osad przemyto wodą (4×80 ml) i osuszono na powietrzu otrzymując 21,94 g (77%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 176-178 °C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 12,16 (s, 1H); 10,01 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,76-7,73 (m, 1H); 7,53 (dd, *J*₁ = 35,4 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 4,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,88 (s, 3H)

¹³C NMR (175 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 171,3; 169,5; 142,7; 142,0; 140,9; 132,8; 131,3; 130,9; 130,4; 129,1; 128,6; 126,8; 83,3; 54,8; 45,8

Analiza elementarna CHN dla C₁₅H₁₇N₅O₉S₂ wartości obliczone (%): C = 37,89; H = 3,60; N = 14,73; wartości zmierzone: C = 37,70; H = 3,49; N = 14,78.

13.36. Kwas 2-(N-((4-hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-yl)(metylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesowy (208)



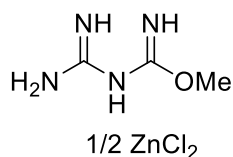
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml umieszczono tribenuron metylu (**55**) (1 equiv., 0,21 mol, 79,00 g) wodę (300 ml) oraz wodny roztwór wodorotlenku sodu (5 equiv., 1 mol, 40,00 g) w wodzie (200 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 godzin, ochłodzono za pomocą łaźni lodowo-wodnej do 0 °C, następnie zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 1,9. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekami, przemyto wodą (3×100 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 60,07 g (71%) produktu w postaci kremowego proszku, t. top. 93-95 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 8,07 (s, 1H); 7,98-7,95 (m, 1H); 7,77-7,68 (m, 4H); 2,74 (d, 3H); 2,12 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 169,5; 166,6; 164,8; 155,0; 141,7; 133,3; 132,6; 131,5; 129,9; 127,9; 123,9; 27,9; 20,9

Analiza elementarna CHN dla C₁₃H₁₃N₅O₆S wartości obliczone (%): C = 42,51; H = 3,57; N = 19,07; wartości zmierzone: C = 42,46; H = 3,62; N = 19,19.

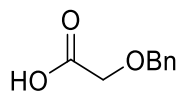
13.37. Chlorek cynku guanylo-O-metyloizomocznika (248)



W kolbie jednoszyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono N-cyjanoguanidynie (**247**) (1 equiv., 54,7 mmol, 4,60 g), bezwodny chlorek cynku (1,2 equiv., 65 mmol, 8,82 g) oraz metanol (15 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze wrzenia metanolu przez 2 godziny, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto metanolem (5 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 12,62 g (92%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 208-210 °C. Lit.⁶⁹ t. top. 230 °C.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 162,6; 159,6; 55,3

13.38. Kwas 2-(benzyloksy)octowy (245)



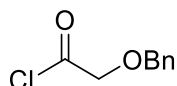
W kolbie trójszyjnej o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną oraz w mieszadło mechaniczne, w atmosferze argonu, umieszczono 60% zawiesinę wodoru sodu (2 equiv., 400 mmol, 16,00 g) w suchym toluenie (50 ml). Zawartość kolby ochłodzono za pomocą łaźni lodowo-wodnej do 0 °C. Dodano alkohol benzylowy (1 equiv., 200 ml, 21,63 g) w toluenie (50 ml), mieszano przez godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie dodano kwas chlorooctowy (**244**) (1 equiv., 200 mol, 18,80 g) w toluenie (100 ml), mieszano przez kolejną godzinę w temperaturze pokojowej. Kolbę ogrzano do 80 °C i mieszano w tej temperaturze przez 2 godziny. Zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano wodę (300 ml).

Warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (3×100 ml), następnie zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2. Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3×100 ml), przemyto wodą (2×100 ml), solanką (150 ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik otrzymując 30 g surowego produktu. Produkt oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent octan etylu : eter naftowy : kwas octowy (2 : 7,9 : 0,1), otrzymując 17,50 g (53%) produktu w postaci bezbarwnej cieczy.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 12,67 (s, 1H); 7,43-7,24 (m, 5H); 4,54 (s, 2H); 4,06 (s, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 172,0; 138,3; 2×128,7; 128,1; 2×128,0; 72,5; 67,3

13.39. Chlorek 2-(benzyloksy)acetylu (246)

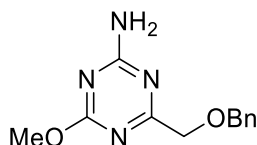


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono kwas 2-(benzyloksy)octowy (**245**) (1 equiv., 60 mmol, 10,00 g), dichlorometan (50 ml) oraz chlorek tionylu (1 equiv., 60 mmol, 7,20 g). Zawartość kolby ogrzano do temperatury wrzenia i mieszano przez 12 godzin. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik, do kolby dodano kolejną porcję dichlorometanu (50 ml) i ponownie usunięto rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Pozostałość suszono pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymano 10,12 g (92%) produktu w postaci lekko żółtej cieczy. Produkt bez oczyszczania użyto do następnego etapu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,41-7,29 (m, 5H); 4,64 (s, 2H); 4,16 (s, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 175,0; 136,3; 2×128,7; 128,6; 2×128,2; 73,5; 66,3

13.40. 4-((Benzyloksy)metylo)-6-metoksy-1,3,5-triazyno-2-amina (249)

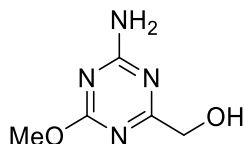


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono guanylo-O-metyloizomocznik w postaci soli z chlorkiem cynku (**248**) (1 equiv., 0,027 mol, 6,76 g), acetonitryl (50 ml) oraz trietyloaminę (2 equiv., 0,054 mol, 5,45 g). Mieszając

w temperaturze pokojowej wkroplono chlorek 2-(benzyloksy)acetylu (**246**) (1 equiv., 0,027 mol, 5,00 g) w acetonitrylu (20 ml). Zawartość kolby ogrzano do temperatury wrzenia acetonitrylu i mieszano przez noc. Na wyparce obrotowej usunięto rozpuszczalnik, na lejku ze spiekem osad przemyto wodą (2×50 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 4,30 g (65 %) produktu, t. top. 124-126 °C. Związek bardzo słabo rozpuszczalny, brak poprawnie zarejestrowanego widma ¹³C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,44-7,25 (m, 5H); 6,94 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 3,83 (s, 3H)

13.41. (4-Amino-6-metoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)metanol (**86**)

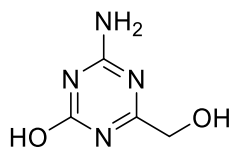


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 500 ml umieszczono zawiesinę 10% pallad na węglu (0,3 g) w mieszaninie rozpuszczalników etanol : chloroform : octan etylu (100 : 100 : 100 ml) oraz 4-((benzyloksy)metylo)-6-metoksy-1,3,5-triazyno-2-aminę (**249**) (1 equiv., 0,0122 mol, 3,00 g). Wykonano trzy cykle próżnia-wodór i zawartość kolby intensywnie mieszano pod balonem z wodorem w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Na lejku ze spiekem odsączono pallad na węglu, rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej otrzymując 1,48 g (78%) produktu, t. top. 190-192 °C. Związek bardzo słabo rozpuszczalny, brak poprawnie zarejestrowanego widma ¹³C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 6,94 (s, 2H); 5,72 (s, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,85 (s, 3H)

Analiza elementarna CHN dla C₅H₈N₄O₂ wartości obliczone (%): C = 38,46; H = 5,16; N = 35,88; wartości zmierzone: C = 38,48; H = 5,15; N = 35,89.

13.42. 4-Amino-6-(hydroksymetylo)-1,3,5-triazyn-2-ol (**186**)



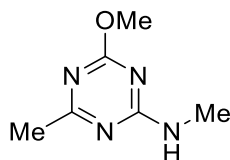
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 25 ml umieszczono (4-amino-6-metoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)metanol (**86**) (1 equiv., 3,2 mmol, 0,50 g), acetonitryl (10 ml) oraz stężony kwas solny (10

equiv., 32,0 mol, 2,65 ml). Zawartość kolby ogrzano do 80 °C i mieszano w tej temperaturze przez 12 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, osad odsączono na lejku ze spiekim, przemyto acetonitrylem (3×10 ml). Osad osuszono na powietrzu otrzymując 0,25 g (56%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 117-119 °C. Związek bardzo słabo rozpuszczalny, brak poprawnie zarejestrowanego widma ¹³C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 6,94 (s, 2H); 5,72 (s, 1H); 4,77 (s, 2H)

Analiza elementarna CHN dla C₄H₆N₄O₂ wartości obliczone (%): C = 33,81; H = 4,26; N = 39,42; wartości zmierzone: C = 33,57; H = 4,43; N = 39,20.

13.43. 4-Metoksy-*N*,6-dimetylo-1,3,5-triazyno-2-amina (81)

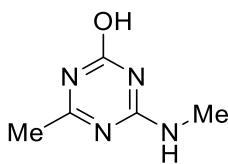


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 1000 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono tribenuron metylu (**55**) (1 equiv., 126 mmol, 50,00 g) w wodzie (400 ml) o pH 3 (zakwaszonej kwasem solnym). Zawartość kolby ogrzano do 80 °C i mieszano w tej temperaturze przez 2 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej produkt ekstrahowano chloroformem (3×200 ml), przemyto wodą (3×100 ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej, otrzymano mieszaninę produktów. Do kolby dodano octan etylu (300 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 0,5 godziny. Na lejku ze spiekim odsączono nierozpuszczony osad, rozpuszczalnik usunięto na wyparce otrzymując 15,08 g (77%) produktu w postaci białego proszku. t. top. 152-154 °C. Lit.⁶⁶ t. top. 155 °C. Związek bardzo słabo rozpuszczalny, brak poprawnie zarejestrowanego widma ¹³C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 7,77 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H); 2,20 (s, 3H)

Analiza elementarna CHN dla C₆H₁₀N₄O wartości obliczone (%): C = 46,74; H = 6,54; N = 36,34; wartości zmierzone: C = 46,62; H = 6,61; N = 36,29.

13.44. 4-Metylo-6-(metyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ol (215)

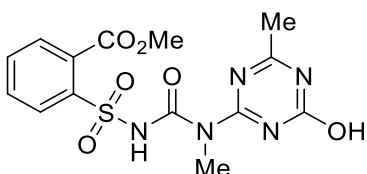


W kolbie jednoszyjnej o pojemności 25 ml umieszczono 4-metoksy-*N*,6-dimetylo-1,3,5-triazyno-2-aminę (**81**) (1 equiv., 19,48 mmol, 3,00 g), acetonitryl (10 ml) oraz stężony kwas solny (1,86 equiv., 36,2 mmol, 3 ml). Zawartość kolby ogrzano do 60 °C i mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, osad odsączono na lejku ze spiekem, przemyto acetonitrylem (10 ml). Osad zawieszono w wodzie (15 ml). Kolbę ochłodzono za pomocą łaźni lodowo-wodnej, zalkalizowano 1 M wodorotlenkiem sodu do pH 6. Powstały osad odsączono na lejku ze spiekem, przemyto wodą (10 ml), osuszono na powietrzu otrzymując 2,01 g (74%) produktu w postaci jasnokremowego proszku, t. top. 215-217 °C. Związek bardzo słabo rozpuszczalny, brak poprawnie zarejestrowanego widma ¹³C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 8,09 (s, 1H); 2,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H); 2,13 (s, 3H)

Analiza elementarna CHN dla C₅H₈N₄O wartości obliczone (%): C = 42,85; H = 5,75; N = 39,98; wartości zmierzone: C = 42,59; H = 5,73; N = 40,02.

13.45. 2-(*N*-((4-Hydroksy-6-metylo-1,3,5-triazyn-2-ylo)(metylo)karbamoilo)sulfamoilo)benzoesan metylu (207)



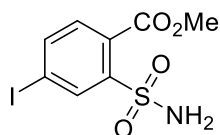
W kolbie jednoszyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono tribenuron metylu (**55**) (1 equiv., 20 mmol, 7,90 g), wodę (35 ml) oraz wodorotlenek sodu (2 equiv., 40 mmol, 1,60 g). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Kolbę ochłodzono do temperatury pokojowej, zawartość zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 4, powstały osad odsączono na lejku ze spiekem. Osad przemyto wodą (3×30 ml) i osuszono na powietrzu otrzymując 4,95 g (65%) produktu w postaci białego proszku, t. top. 193-195 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 8,05 (s, 1H); 7,99-7.96 (m, 1H); 7,78-7,68 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 2,73 (d, 3H); 2,11 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6); δ ppm: 169,5; 166,6; 164,8; 155,0; 141,7; 133,3; 132,6; 131,5; 129,9; 127,9; 123,9; 52,9; 27,9; 20,9

Analiza elementarna CHN dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ wartości obliczone (%): C = 44,09; H = 3,96; N = 18,36; wartości zmierzone: C = 44,12; H = 4,10; N = 18,41.

13.46. 4-Jodo-2-sulfamoilobenzoesan metylu (128)



W kolbie jednoszyjnej o pojemności 100 ml rozpuszczono 4-amino-2-sulfamoilobenzoesan metylu (**232**) (1 equiv., 4,35 mmol, 1,00 g) w mieszaninie lodowego kwasu octowego (5 ml) z 36 % kwasem solnym (0,3 ml) oraz wody (0,3 ml). Kolbę ochłodzono do $-5\text{ }^\circ\text{C}$ w łaźni lodowo-wodnej i ostrożnie wkroplono roztwór azotynu sodu (1,3 equiv., 5,2 mmol, 0,36 g) w wodzie (2,5 ml), w takim tempie żeby temperatura we wnętrzu kolby nie przekroczyła $0\text{ }^\circ\text{C}$. Mieszano w tej temperaturze przez 30 minut. Dodano roztwór jodku potasu (1,0 equiv., 4,35 mmol, 0,72 g) i po 10 minutach mieszaninę reakcyjną ogrzano $50\text{ }^\circ\text{C}$. Mieszano w tej temperaturze przez godzinę. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, produkt ekstrahowano octanem etylu (3×10 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3×10 ml), solanką (40 ml) i osuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej, surowy produkt oczyszczono na kolumnie typu „flash” stosując eluent octan etylu : eter naftowy (1 : 1). Otrzymano 0,289 g (20%) krystalicznego produktu w postaci jasnożółtego proszku.

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 8,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,08 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz 1 H); 7,45 (s, 2 H); 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 3,82 (s, 3H)

^{13}C NMR (175 MHz, DMSO), δ ppm: 167,3; 143,0; 140,8; 135,4; 130,1; 97,8; 53,2

13.47. Ogólna procedura fotodegradacji

Rozpuszczalnik (250 ml) umieszczono w naczyniu reaktora, odgazowano go poprzez piętnastominutowe przepuszczenie intensywnego strumienia argonu. Substancję aktywną (0,35 mmol) umieszczono w odgazowanym rozpuszczalniku. Próbkę naświetlano lampą umieszczoną w płaszczu kwarcowym, chłodzonym wodą. Reakcję prowadzono w temperaturze

pokoju w reaktorze zakrytym folią aluminiową. Próbki do analizy LC/MS pobierano co godzinę, do całkowitego zaniku substancji aktywnej.

Literatura

- (1) *IMARC Group. Crop Protection Chemicals Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2022–2027.*
<https://www.imarcgroup.com/crop-protection-chemicals-market>. (dostęp 20.08.2023)
- (2) Nunes, R. R.; Ribeiro, R.; Mor, G. M.; Rezende, M. O. O.; Moreira-santos, M. Treatment of Wastewaters Containing Sulfonylurea Herbicides by Electroflotation: Chemical and Ecotoxicological Efficacy. **2022**, 1–12.
- (3) *Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1107/2009.* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=celex%3A32009R1107>. (dostęp 20.08.2023)
- (4) *Dyrektywa 79/117/EWG zakazująca wprowadzania do obrotu i stosowania środków ochrony roślin zawierających niektóre substancje czynne.*
<https://www.prawo.pl/akty/dz-u-ue-1-1979-33-36,67446696.html>. (dostęp 20.08.2023)
- (5) *Dyrektywa Rady z dnia 15 lipca 1991 r. dotycząca wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin (91/414/EWG).* <https://op.europa.eu/pl/publication-detail/-/publication/76cce579-2d55-4065-bcc2-5cc955bd8883/language-pl>. (dostęp 20.08.2023)
- (6) Duke S. O., Dayan F. E.; Agricultural and Related Biotechnologies. In *Comprehensive Biotechnology*; 2011.
- (7) Janbon M., Chaptal J., Vedel A. S.; Accidents Hypoglycémiques Graves Par Un Sulfamidothiodiazol (Le VK 57 Ou 2254 RP). *Montpellier Med.* **1942**, 441, 21–22.
- (8) Strom B. L., Schinnar R., Apter A. J., Margolis D. J., Lautenbach E., Hennessy S., Bilker W. B., Pettitt D.; Absence of Cross-Reactivity between Sulfonamide Antibiotics and Sulfonamide Nonantibiotics From the Departments of Biostatistics and Epidemiology (*N Engl J Med* **2003**, 17, 1628–1663).
- (9) Sola D., Rossi L., Schianca G. P. C., Maffioli P., Bigliocca M., Mella R., Corliano F., Paolo Fra G., Bartoli E., Derosa G.; Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice. *Arch. Med. Sci.* **2015**, 11 (4), 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>.
- (10) Triplitt C. L., Reasner C.; “Chapter 83: Diabetes Mellitus.” In *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*; DiPiro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G.R., Wells B. G., Ed.; NY: McGraw-Hill.: New York, 2011; p 1274.
- (11) Davidson J.; *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem-Oriented Approach*; Thieme: Stuttgart, 2000.
- (12) Karmoker J. R., Priya R. J., Sarkar S., Islam S.; Comparative in Vitro Equivalence

- Evaluation of Some Local Gliclazide Brands of Bangladesh. *Pharma Innov. J. TPI* **2017**, 6 (3), 152–157.
<https://doi.org/http://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue3/PartC/6-2-15-510.pdf>.
- (13) Hay J. V., Chemistry of Sulfonylurea Herbicides. *Pestic. Sci.* **1990**, 29 (3), 247–261.
<https://doi.org/10.1002/ps.2780290303>.
- (14) Sauers R. F., Levitt G.; *Pesticide Synthesis Through Rational Approaches*; Magee G. K. K. & J. J. M., Ed.; American Chemical Society: Washington, 1984.
- (15) Levitt G.; *Pesticide Chemistry: Human Welfare and the Environment*, Vol. 1.; Kearney M. & P. C., Eds.; Pergamon Press: New York, 1983.
- (16) Levitt G.; Discovery of the Sulfonylurea Herbicides. **1991**, 16–31.
<https://doi.org/10.1021/bk-1991-0443.ch002>.
- (17) Turner R. C.; Glycemic Control with Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* **1999**, 281 (21).
- (18) Brown H. M.; Mode of Action, Crop Selectivity, and Soil Relations of the Sulfonylurea Herbicides. *Pestic. Sci.* **1990**, 29 (3), 263–281. <https://doi.org/10.1002/ps.2780290304>.
- (19) *Weed Science Society of America - Herbicide Site of Action (SOA) Classification List*. <http://wssa.net/wp-content/uploads/WSSA-Herbicide-SOA-20170403.pdf>. (dostęp 20.08.2023)
- (20) Devendar P., Guang Fu, Y.; Sulfur-Containing Agrochemicals. *Top. Curr. Chem.* **2017**, 375 (6), 1–44. <https://doi.org/10.1007/s41061-017-0169-9>.
- (21) Appleby A. P., Müller F., Carpy S.; (2001) Weed Control. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
Doi:10.1002/14356007.A28_165.
- (22) Gutteridge S. T., Ort, O., Shaner D. L., Stidham M., Bingham, B., Tan S. J. *Acetohydroxyacid Synthase Inhibitors (AHAS/ALS). Modern Crop Protection Compounds.*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2012.
- (23) Levitt G.; Herbicidal Sulfonamides. US4127405A, 1978.
- (24) Levitt G.; Herbicidal Sulfonamide Compositions and Method for Making Thereof and Application. CN1095549A, 1994.
- (25) Ray T. B., Site of Action of Chlorsulfuron: Inhibition of Valine and Isoleucine Biosynthesis in Plants. *Plant Physiol.* **1984**, 75 (3), 827–831.

- (26) Sarmah A. K., Kookana R. S., Alston A. M.; Fate and Behaviour of Triasulfuron, Metsulfuron-Methyl, and Chlorsulfuron in the Australian Soil Environment: A Review. *Aust. J. Agric. Res.* **1998**, *49* (5), 775–790. <https://doi.org/10.1071/A97131>.
- (27) Tomlin C.; *The Pesticide Manual: A World Compendium.*, 13th Ed.; British Crop Protection Council: Alton, Hampshire, United Kingdom, 2003.
- (28) Qingyan Z., Weiping L., Yongsong Z., Liu K. K.; Action Mechanisms of Acetolactate Synthase-Inhibiting Herbicides. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2007**, *89* (2), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2007.04.004>.
- (29) Herbicides Inhibiting Branched-Chain Amino Acid Biosynthesis: Recent Developments; Brown H., Stetter J., Eds.; Springer: Berlin, 1994; pp 15–46.
- (30) LaRossa R. A., Schloss J. V., The Sulfonylurea Herbicide Sulfometuron Methyl Is an Extremely Potent and Selective Inhibitor of Acetolactate Synthase in *Salmonella Typhimurium*. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259* (14), 8753–8757. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)47217-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)47217-6).
- (31) *Agricultural Research Services Pesticide Properties Database. US Department of Agriculture: Washington DC.*
- (32) Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Iodosulfuron-methyl-sodium (Approved as Iodosulfuron). *EFSA J.* **2018**, *14* (4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4453>.
- (33) European Food Safety Authority. Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Metsulfuron-Methyl. *EFSA J.* **2015**, *13* (December 2014), 1–106. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3936>.
- (34) Alvarez F., Arena M., Auteri D., Binaglia M., Castoldi A. F., Chiusolo A., Colagiorgi A., Colas M., Crivellente F., Lentdecker C., De Egsmose M., Fait G., Ferilli F., Gouliarmou V., Nogareda L. H., Ippolito A., Istace F., Jarrah S., Kardassi D., Kienzler A., Lanzoni A., Lava R., Linguadoca A., Lythgo C., Magrans O., Mangas I., Miron I., Molnar T., Padovani L., Manuel J., Morte P., Sera R., Sharp R., Szentes C., Terron A., Theobald A., Tiramani M., Villamar-bouza L.; Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Triflusaluron-Methyl European. *EFSA J.* **2022**, *20* (March). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7303>.
- (35) Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Mesosulfuron (Variant Evaluated Mesosulfuron-Methyl). *EFSA J.* **2016**, *14* (September). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4584>.
- (36) Arena M., Auteri D., Barmaz S., Bellisai G., Brancato A., Brocca D., Bura, L., Byers

- H., Chiusolo A., Marques D. C., Crivellente F., Lentdecker C., De Maglie M. De Egsmose M., Erdos Z., Fait G., Ferreira L., Goumenou M., Greco L., Ippolito A., Istace F., Jarrah S., Kardassi D., Leuschner R., Lythgo C., Magrans J. O., Medina P., Miron I., Molnar T., Nougadere A., Padovani L., Manuel J., Morte P., Pedersen R., Reich H., Sacchi A., Santos M., Sera R., Sharp R., Stanek A., Streissl F., Sturma J., Szentes C., Tarazona J., Terron A., Theobald A., Vagenende B., Verani A., Villamar-Bouza L.; Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Tribenuron-Methyl. *EFSA J.* **2018**, *15* (June 2017). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4912>.
- (37) Perreau F., Bados P., Kerhoas L., Néliou S., Einhorn J.; Trace Analysis of Sulfonylurea Herbicides and Their Metabolites in Water Using a Combination of Off-Line or on-Line Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *388* (5–6), 1265–1273. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1326-8>.
- (38) Sarmah A. K., Sabadie J.; Hydrolysis of Sulfonylurea Herbicides in Soils and Aqueous Solutions: A Review. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50* (22), 6253–6265. <https://doi.org/10.1021/jf025575p>.
- (39) Olmedo C., Deban L., Coca M., Vega M., De La Rosa F.; Electrochemical Study of the Herbicide Tribenuron: Determination in Commercial Samples. *Fresenius. J. Anal. Chem.* **1997**, *357* (7), 962–966. <https://doi.org/10.1007/s002160050282>.
- (40) He Y. H., Shen D. S., Fang C. R., Zhu Y. M.; Rapid Biodegradation of Metsulfuron-Methyl by a Soil Fungus in Pure Cultures and Soil. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *22* (10), 1095–1104. <https://doi.org/10.1007/s11274-006-9148-y>.
- (41) Ismail B. S., Azlizan B. A.; Persistence and Bioactivity of Metsulfuron-Methyl in Three Soils. *J. Environ. Sci. Heal. - Part B Pestic. Food Contam. Agric. Wastes* **2002**, *37* (4), 345–353. <https://doi.org/10.1081/PFC-120004475>.
- (42) Menne H. J., Berger B. M.; Influence of Straw Management, Nitrogen Fertilization and Dosage Rates on the Dissipation of Five Sulfonylureas in Soil. *Weed Res.* **2001**, *41* (3), 229–244. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3180.2001.00234.x>.
- (43) Sondhia S., Singhai B.; Persistence of Sulfosulfuron under Wheat Cropping System. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2008**, *80* (5), 423–427. <https://doi.org/10.1007/s00128-008-9424-7>.
- (44) Sen M. K., Hamouzová K., Mikulka J., Bharati R., Košnarová P., Hamouz P., Roy A., Soukup J.; Enhanced Metabolism and Target Gene Overexpression Confer Resistance against Acetolactate Synthase-Inhibiting Herbicides in *Bromus Sterilis*. *Pest Manag.*

- Sci.* **2021**, 77 (4), 2122–2128. <https://doi.org/10.1002/ps.6241>.
- (45) Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action; Kearney P.C., Ed Marcel Dekker Inc: New York, 1988; pp 117–189.
- (46) Martins J. M., Chevre N., Spack L., Tarradellas J., Mermoud A.; Degradation in Soil and Water and Ecotoxicity of Rimsulfuron and Its Metabolites. *Chemosphere* **2001**, 45 (4–5), 515–522. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00040-6).
- (47) Bottaro M., Frascarolo P., Gosetti F., Mazzucco E., Gianotti V., Polati S., Pollici E., Piacentini L., Pavese G., Gennaro M. C.; Hydrolytic and Photoinduced Degradation of Tribenuron Methyl Studied by HPLC-DAD-MS/MS. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2008**, 19 (8), 1221–1229. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2008.05.009>.
- (48) Martins J. M., Mermoud A.; Transport of Rimsulfuron and Its Metabolites in Soil Columns. *Chemosphere* **1999**, 38 (3), 601–616. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00197-0).
- (49) Shalaby L. M., Bramble F. Q., Lee P.; W. Application of Thermospray LC/MS for Residue Analysis of Sulfonylurea Herbicides and Their Degradation Products. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 513–517.
- (50) Boschini G., D'Agostina A., Antonioni C., Locati D., Arnoldi A.; Hydrolytic Degradation of Azimsulfuron, a Sulfonylurea Herbicide. *Chemosphere* **2007**, 68 (7), 1312–1317. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.01.036>.
- (51) Lee J. K., Führ F., Wook Kwon J., Chang Ahn K.; Long-Term Fate of the Herbicide Cinosulfuron in Lysimeters Planted with Rice over Four Consecutive Years. *Chemosphere* **2002**, 49 (2), 173–181. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00191-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00191-1).
- (52) Andersen S. M., Hertz P. B., Holst T., Bossi R., Jacobsen C. S.; Mineralisation Studies of ¹⁴C-Labelled Metsulfuron-Methyl, Tribenuron-Methyl, Chlorsulfuron and Thifensulfuron-Methyl in One Danish Soil and Groundwater Sediment Profile. *Chemosphere* **2001**, 45 (6–7), 775–782. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00132-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00132-1).
- (53) Liping W., Hongxia Y., Yue S., Jianfang F., Liansheng W.; The Effects of Three Sulfonylurea Herbicides and Their Degradation Products on the Green Algae *Chlorella Pyrenoidosa*. *Chemosphere* **1998**, 37 (4), 747–751. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00076-9](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00076-9).
- (54) Bossi R., Vejrup K., Jacobsen C. S.; Determination of Sulfonylurea Degradation Products in Soil by Liquid Chromatography - Ultraviolet Detection Followed by Confirmatory Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J. Chromatogr. A*

- 1999**, 855 (2), 575–582. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(99\)00721-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00721-9).
- (55) Saha S., Kulshrestha G.; Degradation of Sulfosulfuron, a Sulfonylurea Herbicide, as Influenced by Abiotic Factors. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50 (16), 4572–4575. <https://doi.org/10.1021/jf0116653>.
- (56) Pusino A., Braschi I., Petretto S., Gessa C.; Photodegradation of Herbicide Triasulfuron. *Pestic. Sci.* **1999**, 55, 479–481.
- (57) Berger B. M., Janowitz K., Menne H. J., Hoppe, H. H.; Comparative Study of Microbial and Chemical Transformation of Eleven Sulfonylurea Herbicides in Soil. *Plantenkrankh. Pflanzenschutz (J. Plant Dis. Prot.)* **1998**, 105, 611–623.
- (58) Sleiman M., Ferronato C., Fenet B., Baudot R., Jaber F., Chovelon J. M.; Development of HPLC/ESI-MS and HPLC/1H NMR Methods for the Identification of Photocatalytic Degradation Products of Iodosulfuron. *Anal. Chem.* **2006**, 78 (9), 2957–2966. <https://doi.org/10.1021/ac051836t>.
- (59) Schiavello M., Ed.; Photocatalysis and Environment: Trends and Applications; NATO ASI Series C; Vol. 238; Kluwer Academic Publishers: London, 1987.
- (60) Ollis D. F., Al-Ekabi H., Eds. Photocatalytic Purification and Treatment of Water and Air, Elsevier: Amsterdam, 1993.
- (61) Serpone E. P.; *Fundamentals and Applications*; Wiley: New York, 1989.
- (62) Herrmann J. M.; Heterogeneous Photocatalysis: Fundamentals and Applications to the Removal of Various Types of Aqueous Pollutants. *Catal. Today* **1999**, 53, 115–129. <https://doi.org/10.1115/IMECE200743738>.
- (63) Blake D. M., Blake D. M.; Bibliography of Work on the Photocatalytic Removal of Hazardous Compounds from Water and Air; NREL/TP-430-22197; National Renewable Energy Laboratory: Golden, CO, 1997 and 1999. *Renew. Energy* **1997**, No. January.
- (64) Bhattacharjeel A. K., Dureja P.; Light-Induced Transformation of Tribenuron-Methyl on Glass, Soil, and Plant Surface. *J. Environ. Sci. Heal. - Part B Pestic. Food Contam. Agric. Wastes* **2002**, 37 (2), 131–140. <https://doi.org/10.1081/PFC-120002985>.
- (65) Di Loreto H. E., Czarnowski J., Dos Santos Afonso M.; Kinetics of Hydrolysis and Cyclization of Ethyl 2-(Aminosulfonyl)Benzoate to Saccharin. *Chemosphere* **2002**, 49 (3), 353–361. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00279-5).
- (66) Bhattacharjee A. K., Dureja P.; Light-Induced Transformations of Tribenuron-Methyl in Aqueous Solution. *Pestic. Sci.* **1999**, 55 (2), 183–188. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9063\(199902\)55:2<183::AID-PS862>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199902)55:2<183::AID-PS862>3.0.CO;2-D).

- (67) Chafik N., Mansour M., Elamrani B., Schramm K. W., Kettrup A., Khalid Elamrani M.; Application of Coupled Liquid Chromatography-mass Spectrometry in Photolysis Studies of the Herbicide Triflurosulfuron-Methyl. *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57* (6), 527–530. <https://doi.org/10.1002/ps.314>.
- (68) Vulliet E., Emmelin C., Chovelon J. M.; Influence of PH and Irradiation Wavelength on the Photochemical Degradation of Sulfonylureas. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2004**, *163* (1–2), 69–75. [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(03\)00434-9](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(03)00434-9).
- (69) Sokolova G. D., Khokhlov P. S.; Methods for the Introduction of a Radioactive ¹³C Label into N-(2-Chlorophenyl-Sulfonyl)-N'-(4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin-2-Yl)Urea, Which Has Herbicidal Activity, Are Described. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedin.* **1989**, *5*, 667–659.
- (70) Chiang G. C.; PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-AMINO-4-METHYL-6-METHOXY-1,3,5- TRIAZINE. US5070199A, 1991.
- (71) Weiss S., Krommer H.; Process for the Preparation of 2-Amino-s-Triazines. US4587337, 1986.
- (72) Miguel A. P., Jose L. S.; PREPARATION OF SUBSTITUTED 5-PYRIMIDINECARBONITRILES AND 1,3,5-TRIAZINES FROM ALKYL N-CYANOIMIDATES. *Heterocycles* **1983**, *20*, 463–468.
- (73) Hoffman K. R., Schaefer F. C.; Preparation N-Cyanoamidines. **1963**, No. 28, 1812–1816.
- (74) Furukawa M., Yoshida T., Kojima Y., Hayashi S.; Reaction of Biguanides and Related Compounds. VI. Condensation of N-Amidino-O-Alkylisourea with β -Diketone. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21* (3), 478–482.
- (75) Khan K. M., Iqbal S., Bashir M. A., Ambreen N., Perveen, S., Voelter W.; An Efficient and Simple Methodology for the Synthesis of 2-Amino-4-(N-Alkyl/Arylamino)-6-Chloropyrimidines. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (10), 1179–1182. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.153>.
- (76) Peiqi C., Xiangmin S., Yongmei F., Weihao K., Hao Z., Ranfeng S.; Investigation of Novel Pesticides with Insecticidal and Antifungal Activities: Design, Synthesis and SAR Studies of Benzoylpyrimidinylurea Derivatives. *Molecules* **2018**, *23* (9), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules23092203>.
- (77) Adams C. D.; Process for Preparing a Dialkyl Propanediimidate Dihydrohalide. US4310470A, 1982.
- (78) Gramm J. S., Mongan E. L., Sheeran P. J.; Process for Preparing Dialkyl

- Propanediimidate Dihydrohalides. US4495108A, 1985.
- (79) Chengjina L., Ying, T., Chunhai Y., Liqiang P.; Preparation Method of 2-Amino-4,6-Dimethoxypyrimidine. CN112552243A, 2021.
- (80) Chengjina L., Zhonggena Z., Jinyu L., Yu L.; Synthesis Method of N-Methyl Triazine. CN112694447, 2021.
- (81) Lachhein S., Mildenberger H.; Process for the Preparation of Aminopyrimidines. US5208337A, 1993.
- (82) Fuchs J. J.; PROPENIMIDATES. US4235802A, 1980.
- (83) Zhixun L., Hai L., Thant T., Xudonga L., Zhuo L., Jiaqiang Y., Dingyi D., Yu W., Zhiguo L.; A Kind of Synthetic Method of the Dimethoxypyridin of 2 Amino of a System 4,6. CN107629009A, 2017.
- (84) Yongfang L., Yun L.; 2-Amino-4,6-Dimethoxypyridin and Preparation Method Thereof. CN104130198B, 2016.
- (85) Yongfang L., Yun L., Zhongkui W.; A Kind of Preparation Method of the Dimethoxypyridin of 2 Amino 4,6. CN105130909B, 2017.
- (86) Zhixun L., Hai L., Jiaying Z., Guangqiang C., Ying P., Shi Y., Zhiguo L.; The Synthetic Method of the Dimethoxypyridin of 2 Chlorine 4,6. CN107759528A, 2017.
- (87) Zhixun L., Hai L., Dezi J., Zichenga L., Thant T., Minghui H., Jiaqiang Y., Wang Y.; The Synthetic Method of the Dimethoxypyridin of 2 Amino 4,6. CN107619393A, 2017.
- (88) Yunde Z., Huaping L., Lei L., Jing D.; A Kind of Preparation Method of Synthesis 4-Amino -2,6- Dimethoxypyridin. CN109293582A, 2018.
- (89) Weiss S.; Process for Preparing 2-Methoxy-4-Methyl-6-Methylamino-1,3,5-Triazine. US6342600B1, 2002.
- (90) Kong F., Yonghui S., Zhibiga S.; Process for Producing 2-Amino-4-Dimethylin-6-Trifluoro Oxethyl-1,3,5-Triazine. CN101402614B, 2008.
- (91) Shi X., Cheng G., Jiarong Z.; Production of 2-Amino-4-Dimethylamino-6-Trifluoroacetic-Oxo-1,3,5-Triazine. CN1778798A, 2004.
- (92) Xinhong C., Qiulu C., Jing G., Shunze G., Hao F., Defeng X.; A Convenient Synthesis of 2-Methoxycarbonyl-5-Iodobenzene Sulfonamide. *Asian J. Chem.* **2017**, 29 (7), 1622–1624.
- (93) Timothy J.; Process for Preparing a Novel Crystalline Form of Iodosulfuron-Methyl-Sodium and Use of the Same. US2017121294A1, 2017.
- (94) Ort O., Bauer K., Bieringer H.; Arylsulfonylureas, Processes for Their Preparation, and

- Their Use as Herbicides and Growth Regulators. US5463081, 1995.
- (95) Vermehren J., Schmidt E., Ford M. J., Foster R., Bourne Ian A.; Process for Preparing Substituted Phenylsulfonyleureas from Sulfonyl Halides. US7026477B1, 2006.
- (96) Gerhard S., Knorr H., Minn K., Vermehren J.; Process for the Preparation of Herbicidal Sulfonylureas and of N-(Pyrimidinyl or Triazinyl)-Carbamates as Intermediate Products. US5936085A, 1999.
- (97) Kunz R.; Process for Preparing Sulfonylureas. US4546179A, 1985.
- (98) Levitt G.; Intermediates for Herbicidal Sulfonamides. US4238621A, 1979.
- (99) Bhattacharjee A. K., Dureja P.; LIGHT INDUCED TRANSFORMATION OF TRIBENURON-METHYL. *Chemosphere* **1999**, 38 (4), 741–749.
- (100) Lee Y. T., Cui C. J., Chow E. W., Pue N., Lonhienne T., Wang J. G., Fraser J. A., Guddat L. W.; Sulfonylureas Have Antifungal Activity and Are Potent Inhibitors of *Candida Albicans* Acetohydroxyacid Synthase. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (1), 210–219. <https://doi.org/10.1021/jm301501k>.
- (101) Li Y.; A Kind of Preparation Method of Mesosulfuron. CN106243046A, 2016.
- (102) Yuan Y., Guoquana Y., Liangzhonga L., Qixina G., Huapinga D., Lei W.; The Preparation Method of Mesosulfuron. CN109879817A, 2019.
- (103) Timothy B. J.; Synergistic Herbicidal Composition and Use Thereof. US20170156332A1, 2017.
- (104) Yu Y., Qixina G., Liangzhonga L., Lei W., Penga Z.; A Kind of Preparation Method of Mesosulfuron. CN109897006A, 2019.
- (105) Lorenz K.; Substituted Sulfonylaminomethylbenzoic Acid (Derivatives) and Their Preparation. US2002062029A1, 2002.
- (106) Tang Y., Xiaowena Z., Jie Y., Jianguo L., Ty M.; Synthesis Method of N- (4-Methoxycarbonyl-3-Aminosulfonylbenzyl) Methanesulfonamide. CN111807997A, 2020.
- (107) Liu X., Chao L., Xuminga J., Xina C., Chuanpenga Y., Pinga W., Peipei Z., Yonghui S.; Method for Synthesizing Mesosulfuron-Methyl by One-Pot Method. CN113999179A, 2022.
- (108) Gerald E. L.; Herbicidal Ortho-Carbomethoxysulfonylureas. US4740234A, 1988.
- (109) Bristow J. T.; Synergistic Herbicidal Composition and Use Thereof. US9668483B1, 2001.
- (110) Bristow J. T.; Form of Tribenuron-Methyl, a Process for Its Preparation and Use of the Same. US9643936B1, 2017.

- (111) Campopiano O., Moon M. P.; Process for Preparing Sulfonylureas. US5157119A, 1992.
- (112) Marcus P. M.; Fluoroalkoxy Amino Triazines for Control of Weeds in Sugar Beets. US5090993A, 1992.
- (113) Dayun H., Guobing Y.; Recent Advances in Reactions of Aryl Sulfonyl Isocyanates. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1039/c6ob02720b>.
- (114) Ulrich H.; The Chemistry of Sulfonyl Isocyanates. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 369–376. <https://doi.org/10.1093/litimag/imq040>.
- (115) Kelley J. P., Peeper T. F.; Wheat (*Triticum Aestivum*) and Rotational Crop Response to MON 37500. *Weed Technol.* **2003**, *17* (1), 55–59. [https://doi.org/10.1614/0890-037x\(2003\)017\[0055:wtaarc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1614/0890-037x(2003)017[0055:wtaarc]2.0.co;2).
- (116) Lyon D. J., Miller S. D., Seifert-higgins, S.; MON 37500 Soil Residues Affect Rotational Crops in the High Plains Author. **2016**, *17* (4), 792–798.
- (117) Paporisch A., Laor Y., Rubin B., Achdari G., Eizenberg H.; Application Timing and Degradation Rate of Sulfosulfuron in Soil Co-Affect Control Efficacy of Egyptian Broomrape (*Phelipanche Aegyptiaca*) in Tomato. *Weed Sci.* **2018**, *66* (6), 780–788. <https://doi.org/10.1017/wsc.2018.49>.
- (118) Caselli M.; Light-Induced Degradation of Metsulfuron-Methyl in Water. *Chemosphere* **2005**, *59* (8), 1137–1143. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.11.076>.
- (119) Sabadie J.; Alcoholysis and Chemical Hydrolysis of Bensulfuron-Methyl. *Weed Res.* **1996**, *36* (5), 441–448. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3180.1996.tb01673.x>.
- (120) Sabadie J.; Alcoolyse et Hydrolyse Chimique Acide Du Chlorsulfuron. *Weed Res.* **1991**, *31* (5), 309–316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3180.1991.tb01771.x>.
- (121) Klaffenbach P., Holland P. T.; Analysis of Sulfonylurea Herbicides by Gas-Liquid Chromatography. 2. Determination of Chlorsulfuron and Metsulfuron-Methyl in Soil and Water Samples. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41* (3), 396–401. <https://doi.org/10.1021/jf00027a010>.
- (122) Berger T. A.; High Efficiency Packed Column Supercritical Fluid Chromatography of Sulfonylurea Herbicides and Metabolites from Large Water Samples. *Chromatographia* **1995**, *41* (3–4), 133–140. <https://doi.org/10.1007/BF02267944>.
- (123) Garcia F., Henion J.; Fast Capillary Electrophoresis-Ion Spray Mass Spectrometric Determination of Sulfonylureas. *J. Chromatogr. A* **1992**, *606* (2), 237–247. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)87030-C](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)87030-C).
- (124) Dinelli G., Vicari A., Bonetti A.; Separation of Sulfonylurea Metabolited in Water By.

- J. Chromatogr. A*, **1995**, 700, 195–200.
- (125) Howard A. L., Taylor L. T.; Quantitative Supercritical Fluid Extraction of Sulfonyl Urea Herbicides from Aqueous Matrices via Solid Phase Extraction Disks. *J. Chromatogr. Sci.* **1992**, 30 (9), 374–382. <https://doi.org/10.1093/chromsci/30.9.374>.
- (126) Schneiders G. E., Koeppe M. K., Naidu M. V., Horne P., Brown A. M., Mucha C. F.; Fate of Rimsulfuron in the Environment. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41 (12), 2404–2410. <https://doi.org/10.1021/jf00036a036>.
- (127) Nilvé G., Knutsson M., Jönsson J. Å.; Liquid Chromatographic Determination of Sulfonylurea Herbicides in Natural Waters after Automated Sample Pretreatment Using Supported Liquid Membranes. *J. Chromatogr. A* **1994**, 688 (1–2), 75–82. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)00918-X](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00918-X).
- (128) Galletti G. C., Bonetti A., Dinelli G.; High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Sulfonylureas in Soil and Water. *J. Chromatogr. A* **1995**, 692 (1–2), 27–37. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)00738-U](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00738-U).
- (129) Cambon J. P., Bastide J.; Hydrolysis Kinetics of Thifensulfuron Methyl in Aqueous Buffer Solutions. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44 (1), 333–337. <https://doi.org/10.1021/jf950194f>.
- (130) Lily L. T., Dale A. C., Bennett P. K., Henion J.; Acceptance Criteria for Ultratrace HPLC-Tandem Mass Spectrometry: Quantitative and Qualitative Determination of Sulfonylurea Herbicides in Soil. *Anal. Chem.* **1996**, 68 (19), 3397–3404. <https://doi.org/10.1021/ac960375w>.
- (131) Volmer D., Wilkes J. G., Levsen K.; Liquid Chromatography Mass/Spectrometry Multiresidue Determination of Sulfonylureas after On-line Trace Enrichment. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1995**, 9 (9), 767–771. <https://doi.org/10.1002/rcm.1290090909>.
- (132) Braschi I., Calamai L., Cremonini M. A., Fusi P., Gessa C., Pantani O., Pusino A.; Kinetics and Hydrolysis Mechanism of Triasulfuron. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45 (11), 4495–4499. <https://doi.org/10.1021/jf970299d>.
- (133) Levitt G., Petersen W. C.; HERBICIDAL UREAS AND ISOUREAS. 4370480, 1983.
- (134) Groutas W. C., Houser-Archield N., Chong L. S., Venkataraman R., Epp J. B., Huang H., McClenahan J. J.; Efficient Inhibition of Human Leukocyte Elastase and Cathepsin G by Saccharin Derivatives. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3178–3181.
- (135) Murray A. B., Quadri M., Li H., McKenna R., Horenstein N.; A. Synthesis of Saccharin-Glycoconjugates Targeting Carbonic Anhydrase Using a One-Pot

- Cyclization/Deprotection Strategy. *Carbohydr. Res.* **2019**, 476 (December 2018), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.001>.
- (136) Hamor G. H., Janfaza M.; Synthesis of Alkyl 1-Thio-Alpha-D-Glucofuranosiduronamide. *J. Pharm. Sci.* **1963**, 52 (4), 102–105. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.82.4_567.
- (137) Baliani A., Bueno G. J., Stewart M. L., Yardley V., Brun R., Barrett M. P., Gilbert, I. H.; Design and Synthesis of a Series of Melamine-Based Nitroheterocycles with Activity against Trypanosomatid Parasites. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (17), 5570–5579. <https://doi.org/10.1021/jm050177+>.
- (138) Das P., Mandal S. K.; Understanding the Effect of an Amino Group on the Selective and Ultrafast Detection of TNP in Water Using Fluorescent Organic Probes. *J. Mater. Chem. C* **2018**, 6 (13), 3288–3297. <https://doi.org/10.1039/c7tc05852g>.

Streszczenie

Związki z grupy sulfonilomoczników są powszechnie stosowane w rolnictwie. W celu zarejestrowania nowego środka ochrony roślin należy posiadać informacje poparte badaniami naukowymi na temat substancji aktywnej. Na podstawie analizy literatury stwierdzono braki w wiedzy dotyczące wybranych substancji aktywnych. Do uzupełniania tej wiedzy pomocne, a czasem niezbędne jest posiadanie rozbudowanej biblioteki związków.

Na tej podstawie sformułowano cel pracy, którym było opracowanie metod otrzymywania dwudziestu dziewięciu metabolitów i produktów rozpadu dla pięciu wybranych substancji aktywnych: jodosulfuronu metylu, metsulfuronu metylu, mezosulfuronu metylu, tribenuronu metylu oraz triflusulfuronu metylu. Wykorzystując metody syntezy oraz degradacji w warunkach kwasowo-zasadowych otrzymano dwadzieścia osiem metabolitów. Końcowe związki otrzymano w ilościach od 5 do 25 g i zostały one scharakteryzowane za pomocą NMR ^1H , ^{13}C , t. top. oraz analizy elementarnej. Czystość określono na podstawie analizy LC/MS i dla wszystkich otrzymanych metabolitów wynosiła >95%. Otrzymane związki zostały wykorzystane jako wzorce analityczne.

Zbadano drogę fotodegradacji jodosulfuronu metylu oraz metsulfuronu metylu. Jako źródło promieniowania wykorzystano lampy rtęciowe: niskociśnieniową o długości fali 254 nm oraz średniociśnieniową o długości fali 365-366 nm.. Wykorzystując metabolity jodosulfuronu metylu oraz metsulfuronu metylu opracowano metodę analityczną, którą można wykorzystać do śledzenia losu i zachowania substancji aktywnych w próbkach wody.

Dorobek naukowy

1. Publikacje:

- a) M. J. Bosiak, M. Rakowiecki, K. J. Orłowska, D. Kędziera, J. Adams, *Dyes and Pigments*, **2013**, 803-811. Doi: 10.1016/j.dyepig.2013.07.006 (IF 4.018)
- b) M. J. Bosiak, M. Rakowiecki, A. J. Wolan, J. Szlachta, E. Stanek, D. Cycoń, K. Skupień, *Dyes and Pigments*, **2015**, 79-87. Doi: 10.1016/j.dyepig.2015.05.013 (IF 4.018)
- c) J. Włodarczyk, A. J. Wolan, M. Rakowiecki, M. J. Bosiak, M. Budny, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 6093-6096. Doi: 10.1016/j.tetlet.2015.09.074 (IF 2.259)

2. Patenty:

- a) Patent PL238407B1, M. J. Bosiak, A. J. Wolan, M. Rakowiecki, M. Pakulski, *Benzo[1,2-b:4,5-b']difuran ruthenium dye ligand derivatives and method for producing them.*
- b) Patent EP3943492A1, P. Trzaska, M. J. Bosiak, A. Zielińska, M. Rakowiecki, A. J. Wolan, *Tadf materials comprising 4-(3-(2-(10h-phenoxazin-10-yl)pyridin-5-yl)-9h-carbazol-9-yl)benzotrile derivatives and related compounds for use in oleds.*
- c) Patent: EP4099826A1, A. J. Wolan, L. Czajkowska, K. A. Guranowska, M. Rakowiecki, J. Andrusiak, M. J. Bosiak, *Stable 1-methylcyclopropene compositions and uses thereof.*

3. Komunikaty na konferencjach krajowych:

XV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, 20 – 22 czerwca 2022, Wydział Chemii UMK w Toruniu, „*Synteza biologicznie aktywnych sulfonylomoczników*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak

4. Postery na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

- a) Kopernikańskie E-seminarium Doktoranckie, 7 września 2020, Wydział Chemii UMK w Toruniu, „*Synteza dwóch metabolitów estru metylowego jodosulfuronu*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak
- b) 63. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 13 – 17 września 2021, Łódź, „*Selektywna degradacja jodosulfuronu metylu*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak
- c) XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, 20 – 22 września 2021, Wydział Chemii UMK w Toruniu, „*Fotochemiczna degradacja jodosulfuronu metylu*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak

d) 45. Międzynarodowe Seminarium Naukowo-Techniczne, *Chemistry for Agriculture*, 21 - 24 listopada 2021, Karpacz, „*Selective degradation of iodosulfuron-methyl-ester*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak

e) 62. Sesja Naukowa Instytutu Ochrony Roślin, 16 – 18 lutego 2022, Poznań, konferencja online, „*Metabolity i produkty degradacji jodosulfuronu metylu*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Mariusz Bosiak

f) 31. Międzynarodowa Konferencja Fotochemii, 23 – 28 lipca 2023, Sapporo, „*Photodegradation of iodosulfuron-methyl-ester*” Marcin Rakowiecki, Marcin Budny, Jacek Ścianowski

5. Granty wewnętrzne:

a) grant Dziekana numer: 429/2020, „*Synteza metabolitów estru metylowego jodosulfuronu*”, okres realizacji 15.03.-30.11.2020r.

b) grant Dziekana numer: 492/2020, „*Synteza wzorców metabolitów mezosulfuronu metylu ma kluczowe znaczenie w monitorowaniu biodystrybucji tego ksenobiotyku w środowisku*”, okres realizacji: 15.06.-30.11.2020r.

c) grant Dziekana numer: PDB/granty wydziałowe, „*Zbadanie przebiegu fotodegradacji jodosulfuronu metylu*”, okres realizacji: 22.04.-30.11.2021r.

6. Udział w projektach badawczych:

a) projekt badawczy NCBiR: POIG.01.04.00-04-097/12 „*Badania nad rozwojem ogniw fotowoltaicznych trzeciej generacji przyszłością OZE*”. – wykonawca projektu

b) projekt badawczy współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Kujawsko-Pomorskiego lata 2014-2020, RPKP.01.03.01-04-0002/19 „*Opracowanie autorskiego, innowacyjnego procesu wytwarzania 1-metylocyklopropenu dostosowującego jego jakość i czystość do europejskich standardów EFSA*”. – wykonawca projektu