

새로운 Sulfonamide 유도체의 합성과 Acetolactate Synthase (ALS) 저해

채종근 · 이재섭¹ · 최정도¹ · 신정휴*

서울대학교 자연과학대학 화학과, ¹충북대학교 이과대학 생화학과

초 록 : Triazolopyrimidine sulfonanilide (TP) 유도체는 널리 사용되고 있는 제초제 중의 하나이다. 우리는 TP 유도체 화합물의 골격을 이루고 있는 벤젠 고리를 pyrimidine 고리로 치환시킨 새로운 3 종류의 sulfonamide 유도체 (TPP)를 합성하고, 보리에서 추출한 acetolactate synthase (ALS)의 저해 활성도를 측정된 결과 0.005 부터 2 mM 사이의 I₅₀ 값을 얻었다. I₅₀ 값의 비교에서 pyrimidine 고리에 methyl기가 치환된 TPP 유도체는 methoxy기가 치환된 유도체 보다 높은 저해 활성도를 나타내었다. 또한 triazolopyrimidine 고리에 cyclopentano 고리로 치환된 TPP 유도체는 methyl- 및 phenyl기가 치환된 유도체보다 우수한 저해 활성도를 보였다. 따라서 새로운 TPP 유도체의 제초 효력은 치환기에 의한 분자내 전자 분포 변화와 밀접한 관계가 있으나 치환기의 크기에 따른 입체적 장애 요인은 저해 활성도에 전혀 영향이 없음을 알 수 있었다.(1997년 8월 28일 접수, 1997년 12월 2일 수리)

서 론

Triazolopyrimidine sulfonanilides (TP)¹⁻³⁾ 유도체들은 80년대 초반 상품화된 Sulfonylurea (SU) 유도체와 함께 매우 우수한 제초제로 널리 사용되고 있다. 이들 화합물의 제초 효력은 식물 조직 내에서 필수 아미노산의 생합성 과정에 관여하는 효소 acetolactate synthase (ALS, EC 4.1.3.18)의 촉매작용을 저해하는 것으로 알려져 있다.^{4,5)}

제초제로 사용되고 있는 TP 유도체의 분자 구조는 Fig. 1에서와 같이 헤테로 고리와 벤젠 고리를 sulfonamide의 다리 걸친 결합(bridge) 형태이다. 일반적으로 우수한 제초 효력을 갖는 TP 유도체는 헤테로 고리에는 전자를 공급하는 치환기를 가지는 반면 벤젠 고리에는 전자를 당기는 치환체가 도입되어 있다. 특히 치환기 R₁과 R₂가 OCH₃ 및 CH₃기 등이 치환되고, 벤젠 고리 R₄에 카르복실기 등 전자를 당기는 치환기가 도입된 경우 제초 효력이 뛰어났다.⁶⁻¹⁰⁾ 그 예로 벤젠 고리가 2, 6-dichlorobenzene 일 때, R₁=R₂=OMe 인 것이 R₁=R₂=Me인 것보다 제초 효력이 뛰어났다.¹¹⁾ 또, 벤젠 고리에 Cl, F, NO₂, CF₃ 등 전자를 당기는 치환기가 있는 경우 R₄=NHCH₃, OCH₃, CH₃ 인 경우보다 제초 효력이 뛰어났다.¹²⁾ 이 같은 결과에서 TP 계열의 제초성 화합물이 갖는 효소 ALS의 저해 효과는 벤젠 고리에 도입된 치환기에

의한 분자내 전자 밀도의 변화에 상당한 영향을 받고 있음을 쉽게 알 수 있다.

본 연구에서는 이와 같은 앞서의 연구 결과에 따라 우수한 제초 효력을 가진 TP의 분자 구조를 근간으로 벤젠 고리 대신 친 전자성 pyrimidine 고리를 도입한 새로운 화합물인 TPP 유도체를 합성했다. TPP 유도체가 ALS의 활성 부위와의 결합 과정에서 기질이 갖는 입체 장애로 인한 ALS의 저해 활성도를 비교 검토하기 위해 크기가 서로 다른 methyl, cyclopentano 및 phenyl기를 triazolo-pyrimidine 고리에 치환 시켰으며, 이들 TPP 유도체 화합물들의 치환기 변화에 따른 상대적 저해 활성도를 보리에서 분리 정제된 ALS를 사용하여 비교했다.

재료 및 방법

기기 및 시약

IR 스펙트럼은 FT-IR Bruker IR-IFS 45로 측정했다. ¹H-NMR 스펙트럼과 ¹³C-NMR 스펙트럼은 Bruker AMX-500(¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz)으로 얻었다. TMS를 화학적 이동도의 기준 물질로 사용하여 실온에서 측정했다. 질량 스펙트럼은 VG-7025 normal geometry와 JMS-AX 505 WA를 이용해서 얻었다. 녹는점은 Fisher-Johns 녹는점 측정기로 측정했으며, 그 값은 교정하지 않고 그대로 실었다. 3-Amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazole, acetylacetone, 2-acetylcyclopentanone, 1-benzoylacetone은 Aldrich 사로 구입했으며, chlorine gas와 chromatography 용 silica gel (60, 230-400 mesh)은 Merck 사에서 구입했다. 기타 유기 용매는 Merck 사 혹은 시중에서 구입한 GR급을 사용했다.

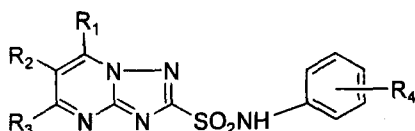


Fig. 1. Triazolopyrimidine sulfonanilide derivatives.

찾는말 : new herbicidal compounds

*연락처

TPP 유도체의 일반적인 합성 방법

TPP 유도체의 합성에서 triazolopyrimidine sulfonylchloride(V)는 Fig. 2에서와 같은 방법으로 합성했다.^{9,10}

즉, 목적 화합물에 해당하는 methyl, cyclopentano 및 phenyl 기를 가진 1, 3-diketone (II)과 3-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazole (I)을 빙초산 용매 내에서 축합 반응으로 화합물(III)을 합성했다. 화합물(IV)는 상온의 NaOH 수용액 내에서 benzylchloride와 반응시켜 얻었다. Triazolopyrimidine sulfonyl chloride 유도체(V)는 산성 수용액에서 2-benzylthio-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine을 염소 기체와 반응시켜 얻었다. 일반적으로 수용액은 아세트산 수용액 혹은 염산 수용액을 사용할 수 있으나 본 연구에서는 주로 아세트산 수용액(v/v = 1/1)을 사용했다.

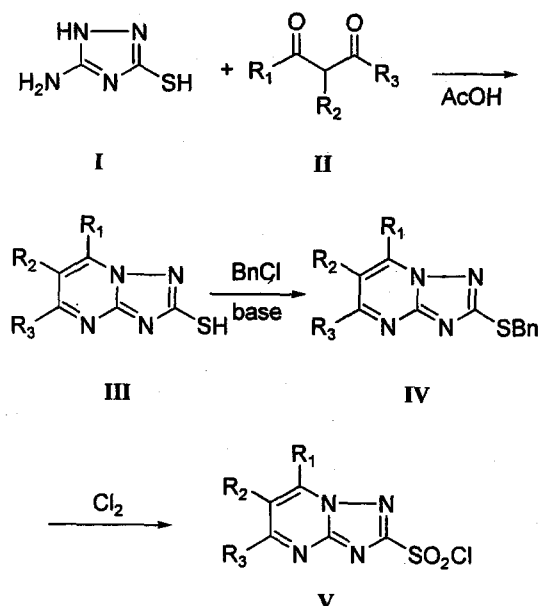


Fig. 2. Synthetic route of triazolopyrimidine sulfonyl-chloride.

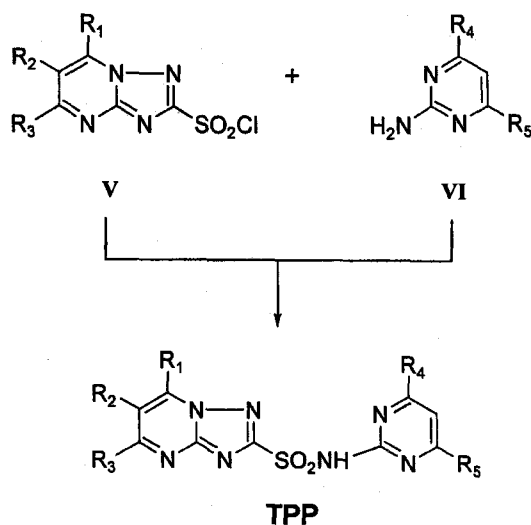


Fig. 3. Synthetic route of triazolopyrimidine sulfonamide Derivatives.

TPP 유도체는 Fig. 3에서와 같이 이미 알려진 TP 계열의 유도체 합성 방법에 따라 치환된 triazolopyrimidine sulfonylchloride와 치환된 aminopyrimidine을 pyridine 용매를 사용하여 합성했다.⁹ 반응에 사용된 pyridine은 용매로써 뿐만 아니라 치환반응을 가속화시킬 수 있는 염기로도 작용한다.

· Sulfonamide유도체의 합성 : Methyl, cyclopentano 및 phenyl기로 치환된 triazolopyrimidine sulfonylchloride과 methyl 및 methoxy기로 치환된 2-aminopyrimidine을 건조된 적당량의 pyridine에 녹인 후 적당한 반응 온도에서 24시간 이상 교반한다. 과량의 pyridine을 감압 증류한 다음 적당량의 0.5 N NaOH 수용액을 첨가하고 실온에서 30분 정도 교반한 다음 여과한다. 냉각시킨 여과 용액에 진한 염산의 첨가로 생성된 침전물을 분리 건조한 다음 에탄올로 재결정하여 순수한 목적 화합물을 얻었으며, 해당 화합물의 수득률, 녹는점, NMR 및 IR 스펙트럼 자료는 아래와 같다.

5, 7-Dimethyl-N-(4, 6-dimethylpyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 1)

· 수득률 : 225 mg(51%) · 녹는점 : 240~242°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.01(bs, 1H), 7.27(s, 1H), 6.67(s, 1H), 2.73(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.16(s, 6H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 166.08, 155.84, 154.17, 147.63, 145.37, 142.14, 126.99, 112.23, 24.57, 21.90, 16.39. IR(KBr pellet) : 3565(m), 3414(m), 1627(s), 1604(s), 1546(s), 1446(s), 1389(m), 1298(s), 1219(w), 1152(s), 1116(m), 1000(w), 971(w), 871(m), 781(m), 732(w), 707(m), 636(m), 573(w) (cm⁻¹).

5, 7-Dimethyl-N-(4-methyl-6-methoxypyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 2)

· 수득률 : 122 mg(35%) · 녹는점 : 231~232°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.0(bs, 1H), 7.26(s, 1H), 6.14(s, 1H), 3.41(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.24(s, 3H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 170.24, 166.80, 165.93, 158.56, 156.51, 154.29, 147.45, 112.05, 96.60, 53.97, 24.55, 18.18, 16.31. IR(KBr) : 3568(m), 3424(bm), 2885(m), 1628(s), 1601(s), 1547(s), 1484(s), 1382(m), 1335(s), 1262(m), 1218(m), 1152(s), 1056(m), 865(m), 709(m), 643(m), 599(m).

5, 7-Dimethyl-N-(4, 6-dimethoxypyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 3)

· 수득률 : 105 mg(29%) · 녹는점 : 225~226°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.41(bs, 1H), 7.34(s, 1H), 5.75(s, 1H), 3.64(s, 6H), 2.71(s, 3H), 2.59(s, 3H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 171.09, 166.97, 164.05, 155.76, 154.30, 147.81, 112.92, 83.45, 54.05, 24.62, 16.29. IR(KBr) : 3430(bs), 3019(m), 2771(m), 2362(w), 1626(s), 1598(s), 1544(s), 1485(s), 1411(s), 1343(s), 1222(s), 1161(s), 1102(s), 1075(m), 1006(m), 891(m), 825(m), 686(s), 668(m), 597(s) (cm⁻¹).

6, 7-Cyclopentano-5-methyl-N-(4, 6-dimethylpyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP4)

· 수득률 : 262 mg(73%) · 녹는점 : 180~182°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 6.67(s, 1H), 3.36(t, 2H), 3.02(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.29(q, 2H), 2.17(s, 6H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 168.98, 161.97, 155.58, 154.36, 150.45, 125.40, 109.87, 29.47, 28.75, 22.73, 21.69. IR(KBr pellet) : 3577(m), 2991(w), 1624(s), 1599(m), 1400(m), 1286(s), 1145(s), 1112(m), 1051(w), 861(m), 773(w), 721(w), 658(w), 600(w) (cm⁻¹).

6, 7-Cyclopentano-5-methyl-N-(4-methoxy-6-methylpyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP5)

· 수득률 : 113 mg(30%) · 녹는점 : 213~214°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.00(bs, 1H), 6.12(s, 1H), 3.43(s, 3H), 3.31(t, 2H), 3.03(t, 2H) 2.54(s, 3H), 2.28(q, 2H) 2.24(s, 3H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 170.26, 167.08, 162.86, 158.58, 156.54, 154.54, 150.60, 126.34, 96.61, 54.12, 29.50, 28.88, 22.85, 21.72, 18.25. IR(KBr) : 3437(bm), 1624(s), 1595(s), 1482(m), 1423(m), 1333(m), 1301(m), 1261(m), 1149(s), 1054(w), 982(w), 868(m), 828(w), 755(w), 705(w), 657(m), 558(m) (cm⁻¹).

6, 7-Cyclopentano-5-methyl-N-(4, 6-dimethoxypyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 6)

· 수득률 : 75 mg(19%) · 녹는점 : 218~219°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.32(bs, 1H), 5.75(s, 1H), 3.65(s, 6H), 3.33(t, 2H), 3.04(t, 2H) 2.56(s, 3H), 2.29(q, 2H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 171.12, 164.31, 163.88, 155.77, 154.48, 150.91, 127.36, 83.45, 54.10, 29.52, 28.94, 22.91, 21.67. IR(KBr) : 3422(bm), 2968(m), 1605(s), 1575(s), 1494(s), 1446(s), 1381(s), 1341(s), 1194(s), 1159(s), 1079(m), 1060(m), 981(m), 880(m), 815(m), 774(m), 662(s), 612(s), 551(s) (cm⁻¹).

7-Methyl-5-phenyl-N-(4, 6-dimethylpyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 7)

· 수득률 : 305 mg(84%) · 녹는점 : 244~245°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.05(bs, 1H), 7.98~8.20(m, 2H), 7.42~7.68(m, 3H), 7.62(s, 1H), 6.70(s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.18(s, 6H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 166.69, 166.11, 155.96, 155.18, 146.53, 131.69, 129.40, 129.23, 129.14, 128.64, 111.68, 110.83, 24.70, 22.08. IR(KBr) : 3612(m), 3537(m), 2851(m), 1630(s), 1601(s), 1534(s), 1497(m), 1387(m), 1306(s), 1213(w), 1155(s), 1111(m), 865(m), 773(m), 727(w), 636(m), 627(m) (cm⁻¹).

5-Methyl-7-phenyl-N-(4, 6-dimethylpyrimid-2-yl)-1, 2,**4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 8)**

· 수득률 : 130 mg(33%) · 녹는점 : 146~148°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.24(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.58(m, 3H), 6.67(s, 1H), 2.85(s, 3H), 2.18(s, 6H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.46, 156.18, 154.82, 149.37, 135.97, 131.80, 129.35, 129.27, 127.86, 127.74, 108.86, 107.80, 22.37, 17.17. IR(KBr) : 3502(m), 1623(s), 1549(s), 1440(s), 1364(s), 1303(s), 1238(m), 1150(s), 1111(m), 1049(w), 988(w), 862(m), 770(m), 703(m), 637(m), 574(m) (cm⁻¹).

5-Methyl-7-phenyl-N-(4-methoxy-6-methylpyrimid-2-yl)-1, 2, 4-triazolo[1, 5-a]pyrimidine-2-sulfonamide. (TPP 9)

· 수득률 : 60 mg(15%) · 녹는점 : 219~220°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.0(bs, 1H), 8.27(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.61(s, 1H), 6.12(s, 1H), 3.33(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.23(s, 3H). ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-d₆) δ : 170.26, 166.94, 166.58, 156.57, 155.25, 146.47, 131.64, 129.40, 129.21, 129.15, 128.66, 111.56, 96.64, 53.85, 24.69, 18.15. IR(KBr) : 3610(m), 3537(m), 2997(m), 1599(s), 1534(s), 1484(s), 1444(s), 1384(s), 1335(s), 1259(s), 1207(m), 1107(m), 1057(m), 870(s), 771(m), 730(m), 643(m), 583(m) (cm⁻¹).

제조활성 검정

해테로 고리에 도입한 치환기의 변화에 따른 TPP 유도체들의 제조 효력은 Ray¹³⁾의 방법으로 비교 검토했다. 즉, 보리에서 추출, 정제한 ALS¹⁴⁾의 Assay 용액¹⁵⁾에 첨가한 TPP 유도체의 농도에 따라 얻은 UV 스펙트럼의 측정값에서 I₅₀ 값을 계산했다. 이 값은 주어진 조건에서 ALS의 활성도를 50% 감소시키는 제조성 화합물의 농도를 의미하는 것으로서 I₅₀ 값이 작을수록 그 화합물의 제조 효력은 크다. I₅₀ 값은 다음 식으로 계산한다.

$$\% \text{ activity} = 100 / (1 + [\text{In}] / I_{50})$$

$$100\% \text{ activity} = 1 + [\text{In}] / I_{50}$$

여기서 백분율 활성도(% activity)는 저해 물질이 첨가되지 않는 측정 용액에 대한 여러 농도의 저해 물질의 활성도를 백분율로 나타낸 것이며, [In]은 저해 물질의 해당 농도이다.

결과 및 고찰**TPP 유도체의 합성**

본 연구에서 합성한 TPP 유도체는 triazolopyrimidine sulfonylchloride 유도체(V)와 치환된 2-aminopyrimidine (VI)과 염기성 용매에서 반응시켜 얻었다. Triazolopyrimidine sulfonylchloride는 가장 중요한 유도체로서 2-benzylthio triazolopyrimidine (IV)과 염소 기체를 서서히 통과시켜 얻었으며, 반응 온도가 높을수록 생성물의 수득률은 매우 낮았다. 따라서 -5°C에서 5°C 범위의 반응 온도가 가장 적당함

다. TPP 유도체의 수득률 역시 반응 온도에 따라 큰 차이를 나타내었다. 유도체 1~8의 경우 35°C에서 50°C 범위의 반응 온도가 가장 적당했으며, 24시간 이상 교반했다. 그러나 triazolopyrimidine 고리에 cyclopentano기와 pyrimidine 고리에 methoxy기가 치환된 5의 경우 30°C에서 5시간 동안 교반한 후 실온에서 14시간 동안 방치했으며, triazolopyrimidine 고리에 phenyl기와 pyrimidine 고리에 methoxy기가 치환된 9는 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시킨 결과 가장 높은 수득률로 합성할 수 있었다. 염기성 수용액에 용해된 TPP 유도체들은 진한 염산을 첨가(pH=2)하면 침전물로 석출된다. 그러나 유도체 6 및 9의 경우 반응 혼합물을 pH=6 정도로 산성화시켜 생성된 침전물을 여과한 용액을 다시 진한 염산으로 pH=2 정도 산성화 시킨 후 실온에서 24시간 방치한 결과 높은 수득률의 화합물을 얻었다.

ALS에 대한 저해

합성한 TPP 유도체의 ALS에 대한 저해 활성도를 측정된 결과 Table 1에서와 같이 0.005 부터 2 mM 사이의 I_{50} 값을 얻었다.

I_{50} 값을 분석에서 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫째로 triazolopyrimidine 고리에 methyl기로 치환된 유도체 1과 3의 비교에서 pyrimidine 고리에 methoxy기로 치환된 경우 methyl기 보다 I_{50} 값은 증가되었으며, cyclopentano기를 가진 4와 6 및 phenyl기를 가진 8과 9의 비교에서도 동일한 경향을 나타내었다. 이러한 결과에서 TPP의 pyrimidine 고리에 분포된 전자 밀도의 변화는 ALS의 저해 활성도에 큰 영향을 끼치고 있음을 알 수 있다.

앞에서 언급한 바 같이 일반적으로 TP 유도체의 경우 triazolopyrimidine 고리에 전자 밀도를 증가시킬 수 있는 치환기를 도입함으로써 화합물의 제초 효력을 증가한다. 즉, methoxy기로 치환된 TP 유도체는 methyl기로 치환된 유도체보다 낮은 I_{50} 값을 나타낸다. 그러나 유도체 1과 8 및 2와 9의 I_{50} 값을 서로 비교해 보면 triazolopyrimidine 고리에 phenyl기가 치환된 경우 methyl기보다 오히려 낮은 I_{50} 값을 나타내었다. 이와 같은 결과에서 TPP 유도체의 triazolopyrimidine 고리의 치환기에 의한 비편재화 효과 또한 화합물의 ALS에 대한 활성을 증가시킬 수 있음을 확인된다.

이외에도 유도체 7과 8의 I_{50} 값의 비교에서 phenyl기의 치환된 위치에 따라 매우 큰 차이를 보이고 있다. 따라서

triazolopyrimidine 고리의 전자 비편재화 정도 뿐만 아니라 입체 배열이 다름에 따라 화합물의 ALS에 대한 활성에 큰 영향을 끼치고 있음을 확인할 수 있다.

둘째로 TPP의 triazolopyrimidine 고리에 도입된 치환기의 크기는 ALS와의 binding 과정에서 입체적 장애 요인이 되며, 이로 인해 화합물의 제초성은 감소될 것으로 예상된다. 따라서 유도체 1과 4의 분자 구조의 비교에서 굳은 (rigid) cyclopentano 고리를 가진 4는 methyl기로 치환된 1보다 입체적 장애로 인해 높은 I_{50} 값을 가질 것으로 예상된다. 그러나 cyclopentano 고리를 가진 유도체 4는 methyl기를 가진 1보다 오히려 낮은 I_{50} 값을 나타내었으며, 이와 같은 경향은 화합물 1과 8의 비교에서도 확인되었다. 이와 같은 결과에서 TPP 유도체가 효소 ALS의 활성 부위와의 binding 과정에서 triazolopyrimidine 고리에 도입된 벤젠 고리나 cyclopentano 고리 정도 크기의 치환기는 입체적 장애로 인한 화합물의 저해 활성도에 큰 영향이 없으며, methyl기가 치환된 TPP1 보다 I_{50} 값은 감소되는 경향을 나타내었다.

결론적으로 sulfonamide 계 화합물인 TPP 유도체의 제초성은 triazolopyrimidine 고리에 치환된 phenyl기 및 cyclopentano 고리의 입체적 장애보다 오히려 이들 치환기에 의한 분자내 전자 밀도와 분포에 큰 영향을 받으며, pyrimidine 고리의 전자 밀도를 감소시킬 수 있는 치환기가 도입될 경우 ALS의 저해 활성도는 증가될 것으로 예상된다.

감사의 글

이 논문은 한국과학재단(KOSEF 92-4600-01-01-3)의 지원에 의해 이루어진 연구 결과의 일부이며, 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- Gerwick, B. C., M. V. Subramanian, V. I. Loney-Gallant and D. P. Chandler (1990) Mechanism of action of the 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines. *Pestic Sci.*, **29**, 357-364.
- Subramanian, M. V., V. Loney and L. Pao (1989) Mechanism of action 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine sulfonamide herbicides. In Copping, L. G., J. Dalziel, and A. D. Dodge, eds, *Prospects for Amino Acid Biosynthesis Inhibitor in Crop Protection and Pharmaceutical Chemistry. BCPC Monograph No. 42*, 97-100 Society of Chemical Industry, Great Britain.
- Subramanian, M. V. and B. C. Gerwick (1989) Inhibition of acetolactate synthase by triazolo-pyrimidines : a review of recent developments. In Whitaker J. R. and P. E. Sonnet, eds, *Biocatalysis in Agricultural Biotechnology*, ACS Symposium Series No. 389. 277-288 American Chemical Society, Washington, DC.
- Subramanian, M. V., H. Y. Hung, J. M. Dias, V. W. Miner, J. H. Butler and J. J. Jachetta (1990) Properties of Mutant Acetolactate Synthases Resistant to Triazolopyrimidine Sulfonanilide. *Plant Physiol.* **94**, 239-244.

Table 1. I_{50} values for inhibition of ALS by TPP inhibitors.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	I_{50} (mM)
1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0.047
2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	0.307
3	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0.615
4		-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0.005
5		-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	0.058
6		-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0.272
7	ph	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	>2
8	CH ₃	H	ph	CH ₃	CH ₃	0.019
9	CH ₃	H	ph	CH ₃	OCH ₃	0.155

5. Stidham, M. A. (1991) Herbicides that Inhibit Ace-tohydroxyacid Synthase. *Weed Science* **39**, 428-434.
6. O'Brien, D. E., T. Novinson and R. H. Springer (1977) 2-Substituted-S-Triazolo[1,5-A]pyrimidines, U. S. Patent 4,036,840.
7. Kleschick, W. A., B. C. Gerwick III, R. J. Ehr, W. T. Monte, N. R. Pearson, R. W. Meikle and M. J. Costales (1988) Novel Substituted 1,2,4-Triazolo[1,5-A]pyrimidine and Compositions and Method for Inhibiting Pollen Formation in Corn, U. S. Patent 4,755,212.
8. Kleschick, W. A. (1989) Sulfonamides Derived from Substituted 2-Amino-1,2,4-Triazolo(1,5-A)pyrimidines and Compositions and Methods of Controlling Undesired Vegetation. U. S. Patent 4,822,404.
9. Kleschick, W. A., R. J. Ehr, M. J. Costales, B. C. Gerwick III, R. W. Meikle, W. T. Monte and N. R. Pearson (1989) Substituted 1,2,4-Triazolo[1,5-A] pyrimidine-2-Sulfonamides, Compositions Containing Them and Their Utility as Herbicides, U. S. Patent 4,818,273.
10. Mckendry, L. H. (1990) Preparation of Substituted 1,2,4-Triazolo[1,5-A]pyrimidine-2-Sulfonanilides. U. S. Patent 4,910,306.
11. Kleschick, W.A., C. M. Carson and M. J. Costales, (1992) Influence of Alkoxy heterocyclic Substitution on In Vitro and In Vivo Biological Activity and Soil Decomposition. *ACS Symposium Series*, **504**, p23, American Chemical Society, Washington, DC.
12. Kleschick, W. A., J. E. Dunbar, R. W. Meikle, W. T. Monte, N. R. Pearson and A. P. Vinogradoff, (1990) New Herbicidal Derivatives of 1,2,4-Triazolo [1,5-a]pyrimidines. *Pestic Sci.*, **29**, 341-351.
13. Ray, T.B. (1984) Site of action chlorsulfuron : Inhibition of valine, leucine and isoleucine biosynthesis in plants. *Plant physiol.* **75**, 827-831.
14. Durner, J. and P. Boeger (1988) Acetolactate synthase from barley (*Hordeum vulgare* L.) : Purification and partial characterization. *Z. Naturforsch.* **43C**, 850-856.
15. Lee, E.H., A. T. Ahn, and J. D. Choi, (1991) Properties and Feedback Inhibition of Acetohydroxyacid Synthase from Pea Shoots. *Korean Biochem. J.* **24**, 285-291.
16. Novinson, T., T. Okabe, R. K. Robins and P. Dea (1975) A Solution of Structural Ambiguity : s-Triazolo[1,5-a]- and s-Triazolo[4,3-a]pyrimidines (1). *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1187-1190.

Synthesis of Sulfonamide Derivatives as New Herbicidal Compounds and Studies on Biological Activity

Jong-Kun Chae, Jae-Seob Lee¹, Jung-Do Choi¹ and Jung-Hyu Shin* (*Department of chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea ; ¹Department of Biochemistry, Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea*)

Abstract : Triazolopyrimidine sulfonanilide (TP) derivative is one of excellent herbicide compounds. We have synthesized three classes of a new sulfonamide derivative (TPP) as Acetolactate synthase (ALS) inhibitors, in which the benzene ring in TP skeleton was converted to substituted pyrimidyl ring and examined their inhibitory activities on barley for ALS. I_{50} values of the inhibitors ranged from 0.005 to 2 mM. Comparing the I_{50} value of each class of TPP derivatives, the substituents in pyrimidine and triazolopyrimidine ring were found to affect the degree of ALS inhibition. TPP with substituted methyl group in pyrimidine ring showed higher inhibitory activity than that with methoxy group, while the substitution of the cyclopentano group in triazolopyrimidine ring gave very large inhibitory activity than that of methyl group. The present study established that variation of the electron density by substitution at heterocyclic ring is a very important factor for ALS inhibition, but showed no dependence on steric effect by substituents.

Key words : new herbicidal compounds

*Corresponding author.