

## 새로운 Sulfonylurea 유도체의 합성과 제조활성

전동주\* · 구동완 · 고영관 · 홍경식 · 김대환

한국화학연구원

**요약** : 2-Chloromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 새로운 thiophene sulfonylurea계 유도체들을 합성하였고, 신규 합성된 화합물을 발아전 토양처리와 발아후 경엽처리를 통하여 문제잡초 9종의 제조활성을 규명하였으며, 답작 조건 의 이양변 및 주요 잡초에 대한 제조활성도 시험하였다. 이 화합물들의 제조활성은 헤테로고리의 치환기에 따라 매우 다르게 나타났는데, 4, 6 위치에 각각 dimethoxy, 혹은 methyl, methoxy가 치환된 pyrimidine, 혹은 triazine이 붙어있는 sulfonylurea 들이 활성이 좋았다. 그러나 이들은 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체보다 일반적으로 제조활성이 약하게 나타났다.(2001년 5월 14일 접수, 2001년 6월 1일 수리)

Key words : sulfonylurea, herbicide, chlorinated ketal, thiophene.

Sulfonylurea계 제초제는 1975년에 Du Pont 사에 의해서 개발된 이래 많은 종류의 화합물들이 연구 개발되어 시판되고 있으며(Brown과 Cotterman, 1994), 아직 까지도 활발하게 연구 발표되고 있다. 이 계열 화합물은 식물의 branched-chain amino acid 생합성 과정의 acetolactate synthase(ALS) 효소를 저해하므로 ALS 효소가 없는 동물에는 거의 해가 없으며(Schloss, 1994), 종전의 제초제에 비하여 탁월한 제조활성을 갖고 있으므로 단위면적 당 약제의 사용량이 매우 낮은 장점이 있다.

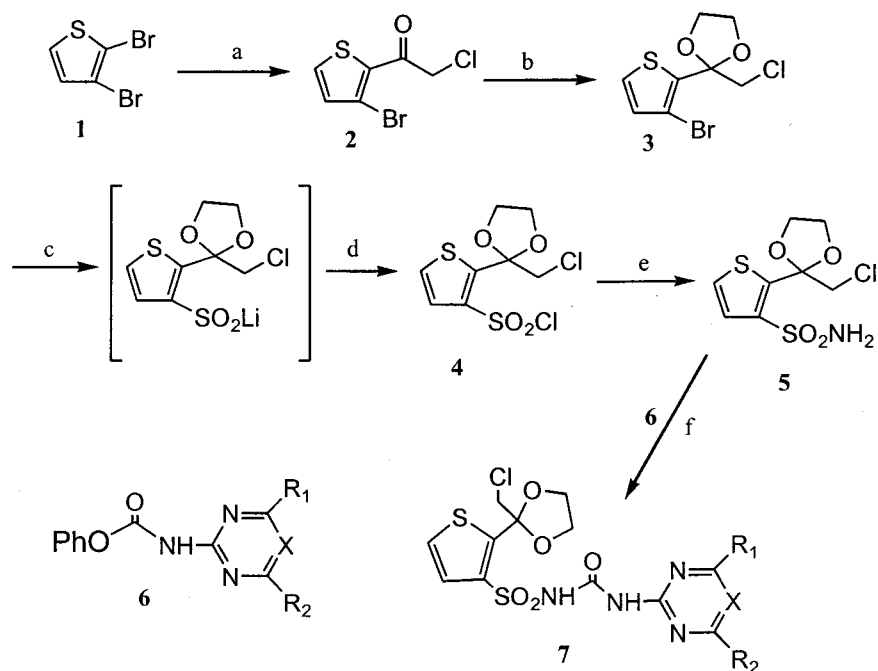
Sulfonylurea계 제초제의 구조는 보통 ortho에 치환기가 있는 방향족과 sulfonamide기로 연결된 bridge part, 그리고 2 번과 4 번 위치에 methyl이나 methoxy 기. 등이 치환된 pyrimidine 혹은 triazine으로 이루어진 헤테로고리 부분으로 구성되어 있다. 방향족의 ortho 위치에 케탈이 치환된 sulfonylurea계 유도체는 상용화에 이르지지는 않았으나 제조활성이 강력한 것으로 알려져 있다(Levitt와 Del, 1988).

본 연구팀에서도 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 sulfonylurea계 유도체에 대하여 연구하여 왔으며, 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체 중에서 제조활성이 매우 강력하고 선택성이 뛰어난 화합물들을 발견하여 보고한 적이 있다(김 등, 1991). 본 연구에서는 thiophene의 C-2 위치에 2-chloromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체를 합성하여 그 것들의 제조활성을 조사해 보기로 하였다. Ortho에 치환기가 붙은 thiophene 유도체는 치환기의 위치에 따라서 3종류의 이성질체가 가능한데, 본 연구에서는 thiophene의 2위치에 2-chloromethyl-1,3-dioxolane기가 붙어있고, thiophene의 3위치에 sulfonyl 기의 bridge가 연결된 화합물의 합성을 시도하였다. 2,3-Dibromothiophene(1)을 THF에 녹이고, -78°C에서 n-BuLi을 넣으면 2위치의

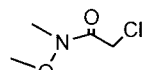
bromine이 선택적으로 치환되어 리튬화합물로 된다(Wardell 등, 1987). 여기에 친전자체로서  $\alpha$ -chloro-N-methoxy-N-methylacetamide 를 넣으면 화합물 2를 좋은 수율로 얻을 수 있었으며, 이것을 에틸렌글리콜과 chlorotrimethylsilane을 이용하여 카르보닐기가 1,3-dioxolane으로 전환된 화합물 3을 합성하였다(Chan 등, 1983). 화합물 3을 -78°C에서 n-BuLi으로 처리하여 Br을 Li으로 치환시킨 다음, 아황산 가스를 주입시켜 생성된 고체를 여과하여 lithium sulfonate를 중간체로 얻었다. 이것을 이소프로판올 수용액에 녹인 다음 0°C에서 N-chlorosuccinimide를 넣고 실온에서 12 시간 반응시켜 화합물 4를 얻었으며, 이 화합물에 암모니아수를 반응시켜 sulfonamide(5)를 합성하였다. 위에서 얻어진 화합물 5와 pyrimidine, 혹은 triazine의 phenyl carbamates(6)를 acetonitrile 용매하에서 DBU 존재하에서 결합시켜 목적물인 sulfonylurea(7) 유도체들을 얻었다.

위와 같이 얻어진 화합물 7 유도체들의 제조효과를 아래와 같은 방법으로 시험하였다 (조 등, 1998). 먼저 발조조건에서의 시험방법은 아래와 같다. 표면적 350 cm<sup>2</sup> 사각포트에 풍건 마쇄한 발토양을 일정량씩 담고 파종구를 만들어 준비된 잡초종자를 파종 복토(0.5~1.0 cm) 하였다. 파종종자는 종류별로 휴면각성 및 보관방법이 다르지만 모두 발아력이 70 % 이상인 것을 사용하였으며, 파종량은 종자의 크기와 발아력을 고려하여 조절하였다. 사용한 잡초종자는 수수(*Sorghum bident*), 돌피(*Echinochloa crus-galli*), 개밀(*Agropyron smithii*), 바랭이(*Digitaria sanguinalis*), 미국개기장(*Panicum decompositum*), 까마중(*Solanum nigrum*), 자귀풀(*Aeschynomene indica*), 어저귀(*Abutilon theophrasti*), 도꼬마리(*Xanthium strumarium*) 등이었다(Faust, 1985). 준비된 포트를 온실에서 관수 생육시키면서 약제를 처리하였는데, 처리시기는 파종 후 1일에 발아 전 토양처리(pre), 10 일에 발아 후 경엽처리(post)로 구분하였고, 처리량은 0.1 kg/ha 단일 농도의 약 액을 4 mL/100 cm<sup>2</sup> 비율로 토양표면 또는 식물체의 잎에 분무 처리하였다.

\*연락처



For 6 and 7, a: X = CH; R<sub>1</sub> = -Me; R<sub>2</sub> = -Me      b: X = CH; R<sub>1</sub> = -Me; R<sub>2</sub> = -OMe  
 c: X = CH; R<sub>1</sub> = -OMe; R<sub>2</sub> = -OMe      d: X = CH; R<sub>1</sub> = -Cl; R<sub>2</sub> = -OMe  
 e: X = CH; R<sub>1</sub> = -Cl; R<sub>2</sub> = -Me      f: X = N; R<sub>1</sub> = -Me; R<sub>2</sub> = -OMe  
 g: X = N; R<sub>1</sub> = -OMe; R<sub>2</sub> = -OMe

a. 1) n-BuLi, THF, -78 °C, 30min. 2)  b. ethyleneglycol, TMSCl  
 c. 1) n-BuLi, THF, -78 °C, 30min 2) SO<sub>2</sub> d. NCS, H<sub>2</sub>O/isopropyl alcohol e. NH<sub>4</sub>OH, ethylacetate f. DBU, CH<sub>3</sub>CN

## Scheme

Table 1. Plant response screening report of 7 in pre- and post-emergence (rate : 0.1 kg/ha)

Comp.	pre/post	SORBI <sup>a)</sup>	ECHCG <sup>b)</sup>	AGRSM <sup>c)</sup>	DIGSA <sup>d)</sup>	PANDI <sup>e)</sup>	SOLNI <sup>f)</sup>	AESIN <sup>g)</sup>	ABUTH <sup>h)</sup>	XANSI <sup>i)</sup>
7a	pre	15	0	0	0	20	20	0	10	0
	post	30	10	15	0	60	60	0	30	90
7b	pre	30	65	15	90	70	90	0	70	95
	post	40	70	90	60	90	100	0	100	100
7c	pre	70	10	65	20	65	100	0	40	95
	post	80	20	100	35	75	100	0	70	100
7d	pre	60	0	0	0	30	0	0	10	0
	post	20	10	45	0	50	70	0	20	90
7e	pre	50	0	0	0	0	40	0	0	0
	post	20	0	0	0	15	40	0	0	0
7f	pre	90	15	100	100	70	90	0	85	95
	post	65	10	90	90	70	90	0	90	100
7g	pre	70	0	70	70	90	100	0	80	95
	post	50	10	90	30	20	80	0	70	100

<sup>a)</sup>Common sorghum, <sup>b)</sup>Barnyardgrass, <sup>c)</sup>Wheatgrass, <sup>d)</sup>Large crabgrass, <sup>e)</sup>Fall panicum, <sup>f)</sup>Black nightshade, <sup>g)</sup>Indian jointvetch, <sup>h)</sup>Volvetleaf, <sup>i)</sup>Corklebur.

처리 액은 원제를 용매(acetone)와 계면활성제(tween-20)로 용해 희석한 유제를 처리하였고, 제조효과는 약제 처리 3주 후 증상 및 약효-약해 기준표에 의한 달관조사(0~100)를 하였다.

실험 초종의 선발은 세계 5대 작물 재배지에서 공통적으로 발생하거나, 작물별로 방제하기 어려운 문제잡초들을 대상으로 하였는데, 화분과 잡초 5종과 광엽잡초 4종으로 모두 9 종이었다(Holm 등, 1991). 이들을 대상으로 합성 화합물 7개의 제조활성을 온실조건에서 잡초 발아전 토양처리와 발아후 경엽처리를 통하여 조사하였다(표 1). 이들의 제조활성은 전체적으로 광엽 및 화분과 잡초에 대한 제조활성이 비슷하였으며, 헤테로고리 부분의 치환기에 따라 제조활성이 매우 다르게 나타났는데, 4, 6 위치에 각각 dimethoxy, 혹은 methyl, methoxy가 치환된 pyrimidine, 혹은 triazine이 붙어있는 sulfonylurea 들이 활성이 좋았다. 이들의 제조활성이 강한 편이기는 하지만, 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체에 비하여는 전체적으로 제조활성이 약하게 나타났다(김 등, 1991).

답작 조건의 이앙 벼 및 주요잡초에 대한 제조활성도 0.1 kg/ha의 약량에서 시험하였는데, 밭조건에서와 비슷하게 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체에 비하여는 전체적으로 제조활성이 약하게 나타났다(김 등, 1991). 다만 화합물 7b가 피를 잘 방제하는 결과를 보였으나, 0.01 kg/ha의 저 약량에서는 피를 방제하지 못하였고 다른 초종에 대해서도 살초효과가 미약하였다(표 2).

이상으로 C-2 위치에 2-chloromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체를 합성하여 그것들의 제조활성을 조사하여 보았는데, 낮은 농도에서도 제조효과가 있으나, 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체에 비하여는 전반적으로 제조활성이 약하게 나타났다. 이 화합물들이 왜 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane기가 치환된 thiophene sulfonylurea계 유도체에 비하여 전반적으로 제조활성이 약하게 나타나는지에 대하여 아직은

밝혀진 바가 없지만, thiophene sulfonylurea계 유도체들의 구조와 활성간의 관계를 밝히고 제조활성이 더욱 좋은 화합물을 개발하는데 도움이 되는 중요한 자료가 되리라 생각된다.

### 인용문헌

Brown, H. M and J. C. Cotterman (1994) Recent advances in sulfonylurea herbicides. pp.49~77, *In* Herbicides inhibiting branched-chain amino acid biosynthesis-recent developments (ed. J. Stetter). Springer-Verlag, New York.

Chan, T. H., M. A. Brook, T. Chaly (1983). A simple procedure for the acetalization of carbonyl compounds. 203~205.

Faust, W. (1985) Important Weeds of the World (Scientific and Common Names, and WSSA/WSSJ Approved Computer Codes). Published by the Agrochemical Division of Bayer AG, Leverkusen, Federal Republic of Germany.

Holm, L. G., D. L. Plucknett, J. V. Pancho, and J. P. Herberger (1991) The World's Worst Weeds. Distribution and biology. p.609. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, USA.

Levitt, G., W. Del (1988) Herbicidal acetals and ketals. US Patent 4,753,672.

Schloss, J. V (1994) Recent advances in understanding the mechanism and inhibition of acetolactate synthase. pp.3~14, *In* Herbicides inhibiting branched-chain amino acid biosynthesis-recent developments (ed. J. Stetter). Springer-Verlag, New York.

Wardell, J. L (1987). Preparation and use in organic synthesis of organolithium and group 1A organometallics. pp.1~157, *In* The use of organometallic compounds in organic synthesis (ed. F. R. Hertley). John Wiley & Sons, New York.

김대황, 전동주, 김태준, 박상순, 우재훈 (1991). 치오펜술폴닐 우레아 유도체. 대한민국특허: 91-004063.

Table 2. Herbicidal activity of triketones 7a~g in flooded paddy condition

Comp.	rate (kg/ha)	ORYSA <sup>a)</sup> (3leaf)	ORYSA <sup>b)</sup> (seed)	ECHOR	SCPJU <sup>c)</sup>	MOOVA <sup>d)</sup>	CYPSE <sup>e)</sup>	SAGPY <sup>f)</sup>
7a	0.13	40	40	40	50	20	40	0
7b	0.10	60	60	100	60	60	50	0
	0.01	0	0	0	30	30	10	0
7c	0.10	50	60	20	80	100	70	0
7d	0.13	40	50	30	30	70	50	0
7e	0.10	30	0	20	60	40	30	0
7f	0.13	60	50	80	80	30	70	0
7g	0.13	0	30	70	50	40	60	0

<sup>a)</sup>Rice, <sup>b)</sup>Barnyardgrass, <sup>c)</sup>Bulrush, <sup>d)</sup>Monochoria, <sup>e)</sup>Flat-sedge, <sup>f)</sup>Arrow head.

조광연 등 (1998) 신농약 효능검사와 기반기술 연구. p. 901. 과학기술부 선도기술개발사업 2단계 최종보고서.

#### Spectral Data:

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4,6-dimethylpyrimidine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7a): mp; 215-218°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.17 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.39 (2H, s, Ar), 6.77 (1H, s, Ar), 4.25 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.01-3.62 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 3.62 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 2.43 (6H, s, -CH<sub>3</sub>).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4-methoxy-6-methylpyrimidine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7b): mp; 208-210°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.57 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 7.21 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 6.23 (1H, s, Ar), 4.13 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.01-3.69 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.21 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 2.33 (3H, s, -CH<sub>3</sub>).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7c): mp; 182-186°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.57 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 7.33 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 5.76 (1H, s, Ar), 4.20 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.09-3.75 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 3.98 (6H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.92 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4-chloro-6-methoxy-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7d): mp; 199-202°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.57 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.53 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 7.40 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 6.51 (1H, s, Ar), 4.22 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.12-3.78 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 4.08 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.11 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4-chloro-6-methylpyrimidine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7e): mp; 205-207°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.53 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.52 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 7.36 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 6.98 (1H, s, Ar), 4.16 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.10-3.73 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 3.02 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 2.35 (3H, s, -CH<sub>3</sub>).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4-methoxy-6-methyltriazine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7f): mp; 173-177°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.55 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.53 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 7.26 (1H, d, J=5 Hz, Ar), 4.17 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.10-3.73 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 4.01 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 2.99 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 2.53 (3H, s, -CH<sub>3</sub>).

2-(2-Chloromethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-N-[(4,6-dimethoxytriazine-2-yl)aminocarbonyl]-3-thiophenesulfonamide (7g): mp; 188-191°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.75 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH), 7.42 (2H, s, Ar), 4.21 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 4.11-3.76 (4H, m, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 4.01 (6H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.23 (1H, br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH).

#### Synthesis of new sulfonylureas and their herbicidal effects

Dong Ju Jeon<sup>\*</sup>, Dong wan Koo, Young Kwan Ko, Kyung-Sik Hong, and Dae-Whang Kim (Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong-Ku, Taejeon 305-600, Korea)

**Abstract** : New series of sulfonylureas containing substituted thiophene with 2-chloromethyl-1,3-dioxolane group were prepared, and their herbicidal effects were tested (*in vivo*) in the upland conditions and in the paddy submerged conditions. The sulfonylureas in which 4,6-dimethoxy- or 4-methyl-6-methoxy group in pyrimidine or triazine ring showed good herbicidal effects at a rate of 0.1 kg/ha. However, they showed weaker herbicidal effects than that of sulfonylureas containing substituted thiophene with 2-fluoromethyl-1,3-dioxolane group in general.

<sup>\*</sup>Corresponding author (Fax : +82-42-861-0307, E-mail : djeon@pado.kRICT.re.kr)