

Oxalychloride를 이용한 Sulfonylurea계 유도체 합성에 관한 연구

慶錫憲* · 卓潤興*

Synthesis of Sulfonylurea Derivatives by Oxalychloride

Suk-Hun Kyung*, Yoon Heung Tak*

SUMMARY

An alternative method for the synthesis of sulfonylurea derivatives, some of which considered to be a new recommendable herbicides, with oxalychloride was investigated.

Sulfonamides react with oxalychloride to sulfonyloxamoylchlorides, which convert easily under pyrolysis to sulfonylisocyanates. The isocyanates react further with amines to yield corresponding sulfonylurea derivative quantitatively.

서 론

농작물의 생산에 있어 잡초발생은 작물의 수량감소, 품질저하 및 병해충 매개등 여러가지 피해를 미치기 때문에 잡초방제 기술은 인류의 농업경영 기술과 함께 발달되어 왔다. 처음에는 인력이나 가축의 힘에 의존해서 제조하던 것이 문명의 발달에 따라 생물을 이용하거나 화학적 약제를 개발하여 제조하기에 이르게 되었다.

또한 산업의 근대화와 농촌인구의 도시유입 등으로 인한 농촌 노동인구의 감소는 제조제의 수요증대를 가져왔으며 이러한 추세는 앞으로도 계속될 전망이다. 따라서 제조제의 효능 및 경제성이 주요 과제일 뿐만 아니라 약제사용으로 인한 토양 및 수질 오염등 환경과 생태계 보존 측면에서의 문제도 대두되고 있는 실정이다.

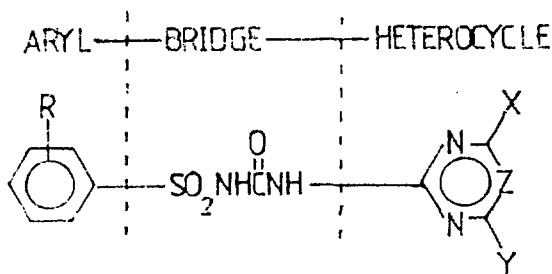
이같은 문제와 관련하여 새로운 약제는 소량의 사용으로 많은 효력을 얻을 수 있는, 즉 우수한 효력은 물론 저독성이어야 하며 선택성 및 분해성이 적당해야 할 것이다.

최근에 개발된 몇몇 sulfonylurea계 화합물의 제조

로서의 효능은 획기적이라 할 수 있는데, 사용시기에 있어 토양처리물 하든 경엽처리물 하든 탁월한 효과를 발휘함은 물론 사용량에 있어서도 기존 제조제에 비해 현저하게 적은 것이 특징이다¹⁾.

본 연구에서는 sulfonylurea계 유도체²⁾들을 기존의 유독한 phosgen을 이용하는 방법³⁾을 이용하지 않고 oxalychloride를 sulfonamide와 반응시켜 sulfonylisocyanate를 합성하고⁴⁾ 이것을 다시 amine과 반응시켜 sulfonylurea 화합물을 합성하였다.

sulfonylurea계 제조제의 화학구조는 다음과 같은데 크게 세 부분으로 되어있음을 알 수 있다.



* 建國大學校 農化學科(Dept. of Agricultural Chemistry, Kon-Kuk University, Seoul)

즉 치환기를 가진 aryl부분이 기본이 되면서 가교역활을 하는 sulfonylurea 작용기 및 치환된 heterocyclic compound로 되어 있다. 치환기의 종류에 따라 제조효과도 상당히 차이가 나는 것으로 밝혀졌다¹⁾⁵⁾⁶⁾.

재료 및 방법

본 실험에 사용한 기기로는 녹는점 측정기는 International, Type MP-FJ, Korea, H-NMR는 Hitachi Perkin Elmer R-241(60MHz), IR는 Perkin Elmer 780등이며 Mass Spectrum 및 Elementary Analysis는 한국화학 연구소 및 KIST에 의뢰 분석하였다.

사용한 시약은 액체일 경우 증류하여 사용하였으며 반응용매는 CaCl₂나 P₂O₅로 건조시키고 재증류하여 사용하였다.

1) Benzene sulfonylchloride 1 및 Benzene sulfonylchloride 2의 합성

문헌방법⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾에 의해 합성하였다. 즉 dropping funnel과 온도계가 부착된 삼구 flask에 가스가 유출될 수 있도록 T자 연결관을 장치한 다음 chlorosulfonic 247g (2.1mol)을 넣고 천천히 교반하면서 정제된 benzene 52.8g(0.7mol)을 천천히 교반하면서 가하였다. 이때 반응 온도는 20~25°C로 유지하면서 2시간 30분 반응시킨 다음 얼음으로 가수분해시켜 생성된 benzenesulfonylchloride 1은 CCl₄로 추출 분리시켰다. 추출용액은 MgSO₄로 건조시킨 다음 용매를 제거하고 잔유물은 분별증류하여 화합물 1을 얻었다.(b.p=85°C/3Torr, Lit⁷⁾: 118~120°C/15Torr, 수율=90%(70%))

앞에서 얻은 benzenesulfonylchloride 1 5g을 NH₄OH 5ml와 반응시켜 백색결정의 benzenesulfonylchloride 2를 얻었다¹¹⁾(mp=154°C, 수율=4g(90%))

2) Oxalylchloride 3의 합성¹²⁾¹³⁾

1ℓ의 round flask에 oxalic acid(anhydrous) 90g(1 mole)과 phosphorouspentachloride 400g(1.92mole)을 넣고 교반시키면서 반응 온도를 60°C로 유지시키면 3시간 후면 oxalylchloride 3와 phosphorouspentachloride (POCl₃)의 혼합물이 되는데 이것을 분류하여 화합물 3을 얻었다(b.p=63~64°C~760Torr, 수율=35g(27.6%))

3) Benzene sulfonylchloride 4의 합성

Franz등⁴⁾의 방법에 의하여 합성하였다. 모든 실험장

치는 분젠버너로 가열 건조시킨 후 질소를 채운 상채에서 반응을 실행하였다.

100ml round flask에 benzenesulfonylchloride 2 5g(0.03mole)과 oxalylchloride 3 27.5g(0.22mole)를 넣은 다음 질소가스하에서 20시간 교반하면서 60°C에서 반응시켰다. 이때 HCl이 발생되면서 생성물인 benzenesulfonylchloride 4가 백색결정으로 석출되는데 이것은 공기 중의 수분에 의해 쉽게 가수분해되어 carbamic acid로 되므로 질소가스 상태에서 여과시켜 얻었다(m.p=252~285°C/50 Torr, 수율=6.5g(82%))

4) Benzene sulfonylisocyanate 5의 합성⁴⁾

Benzenesulfonylisocyanate 5는 benzene sulfonyloxamoylchloride 4를 열분해시켜 얻을 수 있다. 즉, 100ml round flask에 건조시킨 o-dichlorobenzene 50ml와 benzene sulfonyloxamoylchloride 4 6.5g(0.026mole)를 넣은 다음 180°C로 1시간 열분해 시켰다. o-dichlorobenzene을 감합하에서 제거시킨 후 82°C/1 Torr에서 분별 증류하여 생성물을 얻었다. 생성물이 수분과 접촉하지 않도록 주의해야 한다(bp=83°C/1 Torr, 수율=3.94(89%))

IR(cm⁻¹): 2230(-N=C=O), 1330(R-SO₂-N)

5) Sulfonylisocyanate 5의 Amine과의 반응

문헌방법²⁾⁴⁾에 따라 건조시킨 후 질소를 채운 100ml round flask에 건조시킨 dichloromethane 50ml에 aniline 1.17g(0.012mol)를 넣고 용해시킨 다음 benzenesulfonylisocyanate 5 2.05g(0.012mol)를 주사기를 이용하여 첨가시키면서 반응시켰다. 열이 발생하면서 결정이 생성되면 냉각시킨 다음 분리 건조시켜 백색 결정의 benzenesulfonylurea 8를 얻었다(m.p=156°C, 수율=25g(91%))

IR(KBr cm⁻¹): 3350~3250(NH_a), 1695~1540(C=O), 1340(-SO₂-N), 1H-NMR(60MHz, ppm): 6~7.4(m), 1.1(2H)

MS(70eV): 276(M⁺), 253, 238, 211(M⁺-C₆H₅N⁺), 183(M⁺-C₆H₆N⁺), 168(M⁺-C₆H₅NO⁺), 141(C₆H₅SO₂⁺), 119(C₆H₅NO), 93(C₆H₅N⁺), 77(C₆H₅⁺), 65(SO₂⁺)

원소분석: C₁₃H₁₂N₂O₃S

이론치 C: 56.5%, H: 4.3%, N: 10.1%

실제치 C: 56.2%, H: 4.3%, N: 9.9%

또 2-amino-4, 6-dimethyl-1, 3-pyrimidine을 benzene sulfonylisocyanate와 앞에서와 같이 반응시켜 N-((14.6-

dimethyl-1, 3-pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl] benzene-sulfonamide **9** 를 합성하였다. (m.p = 220°C, 수율 = 2.79g (80.4%)

IR(KBR, cm⁻¹): 3270(NH_{st}), 1710(R-C(=O)-NH), 1610(-NH-C(=O)-NH-), 1350(-SO₂-)

MS(70 eV): 306(M⁺), 245, 149, 123, 96, 77, 51

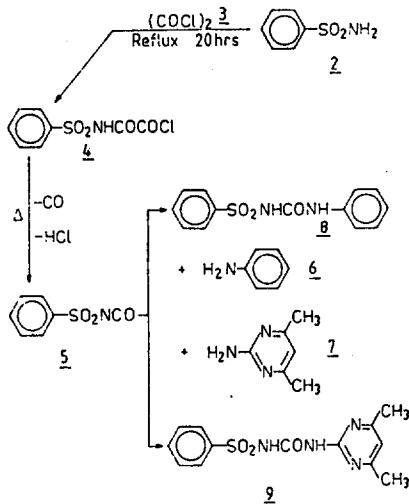
원소분석: C₁₃H₁₄N₄O₃S(MW=308.11)

이론치 C : 50.6%, H : 4.58%, N : 18.18%

실험치 C : 50.96%, H : 4.54%, N : 18.29%

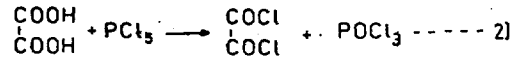
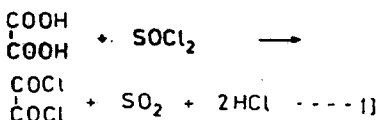
결과 및 고찰

본 연구에서는 Scheme 1과 같이 sulfonylurea 유도체 들을 합성하였다.



Scheme 1. Synthesis of sulfonylurea derivatives

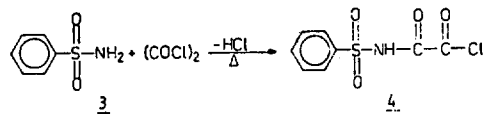
Benzenesulfonylchloride **1** 및 benzenesulfonamide **2** 의 합성은 용이하게 이루어졌다. sulfonylisocyanate를 얻는 데는 여러가지 방법¹⁵⁻¹⁹이 있으나 sulfonamide를 COCl₂와 반응시키는 것이 최선이나 본 실험에서는 유독한 COCl₂ 대신 oxalylchloride **3**를 이용하는 방법을 채택하여 sulfonylisocyanate **5**를 직접 합성하였다. 여기에 필요한 oxalylchloride는 비쌌 뿐만 아니라 쉽게 구할 수가 없어 직접 제조하기로 하고 다음 두가지 방법을 시도해 보았다. (반응식 1)과 2))



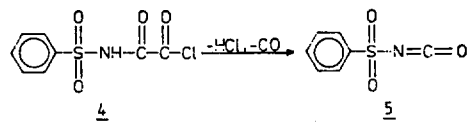
Acid chloride의 일반제법인 1)의 반응으로는 원하는 oxalylchloride를 얻을 수 없었는데 이것은 카복시 산 [RCOOH]과 SOCl₂가 반응할때 중간체로서 acyl cation [R-C⁺O]이 생성된다고 가정하면, oxalic acid의 경우는 인접한 전자끌기 작용기인 -COOH가 인접해 있어 이러한 acyl cation의 형성이 어렵게 되어 반응이 진행되지 않는 것으로 생각된다.

따라서 문헌²⁰에 따라 oxalic acid(anhydrous)를 PCl₅와 1 : 2의 몰비로 혼합하여 60°C에서 3시간 반응시켜 액체혼합물을 얻은 다음 이것을 감압하에서 분별증류하여 손쉽게 원하는 화합물을 얻었다.

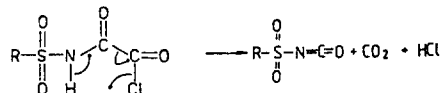
Oxamoylchloride **4**는 benzenesulfonamide **2**와 oxalylchloride **3**를 가열하여 높은 수율로 얻을 수 있었다. 이 화합물은 백색결정으로 쉽게 수분과 반응하여 다시 sulfonamide로 되기 때문에 실험은 질소하에서 행해져야만 한다. 생성물의 IR-spectrum은 Fig. 1과 같다.



앞에서 얻은 sulfonyloxamoylchloride **4**를 열분해시키면 sulfonylisocyanate **5**를 얻는다.



반응 메카니즘은 다음과 같다고 생각되어 진다.



Isocyanate제법은 여러가지¹¹⁻¹⁵⁾가 있으나 가장 효과적인 방법은 n-butylisocyanate를 촉매로 하여 amine과 phosgen을 이용하는 방법¹⁾으로 실제로 이 방법이 가장 많이 이용되고 있다. 그러나 본 실험에서 실시한 sulfonylisocyanate 제법은 phosgen을 이용하는 것보다 실험실에서 간단히 출발물질을 제조할 수 있는 장점도 있다 하겠다. 생성된 sulfonylisocyanate는 수분과 용이하게 반응하여 carbamic acid로 되고 이것은 decarboxylation

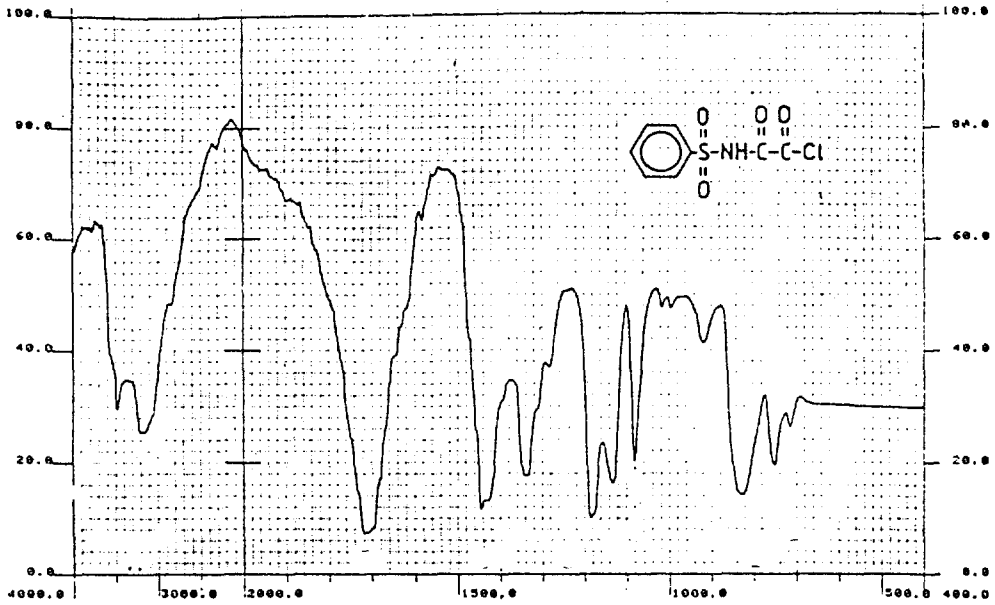


Fig.1 IR spectrum of benzenesulfonyloxamoylchloride

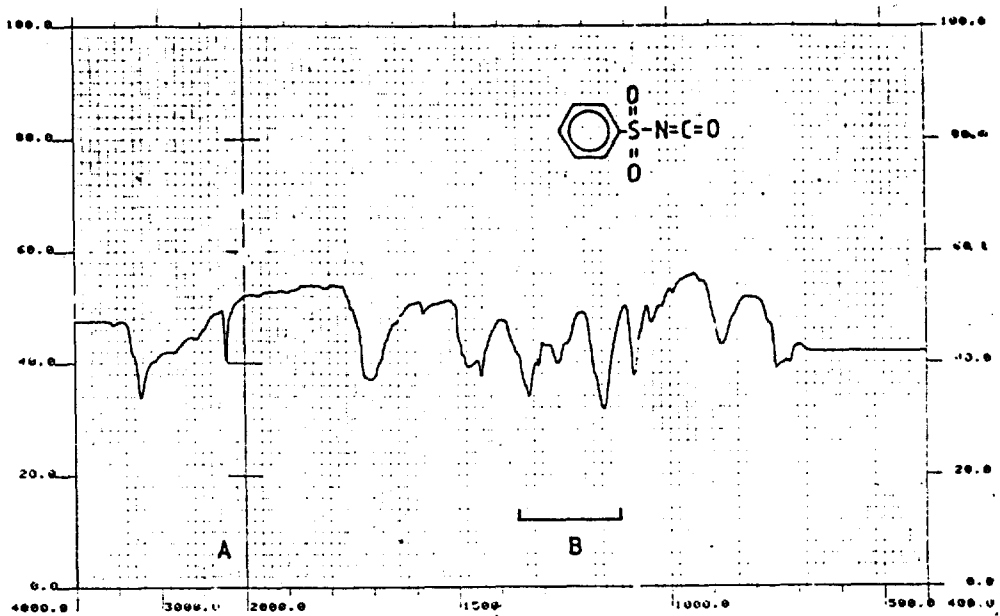
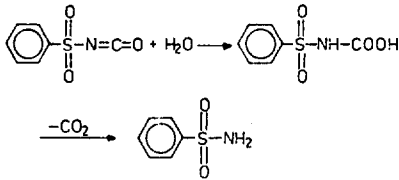


Fig.2 IR spectrum of benzenesulfonylisocyanate

A : $-N=C=O$: 2230cm^{-1} , B : $R-SO_2-N$: 1330cm^{-1} , 1170cm^{-1}

되면서 출발물질인 sulfonamide 2로 되므로 가수분해에



주의해야 한다. benzenesulfonylisocyanate 5의 IR-spectrum Fig 2와 같다.

Sulfonylurea계 화합물의 합성은 amine을 건조시킨 dichloromethane과 함께 교반시킨 후 앞서 합성한 sulfonylisocyanate를 주입시켰는데, 높은 수율로 sulfonylurea를 얻을 수 있었다. 모든 생성물은 IR (Fig. 3, Fig. 4),

MS, NMR 및 원소분석을 통하여 확인하였다.

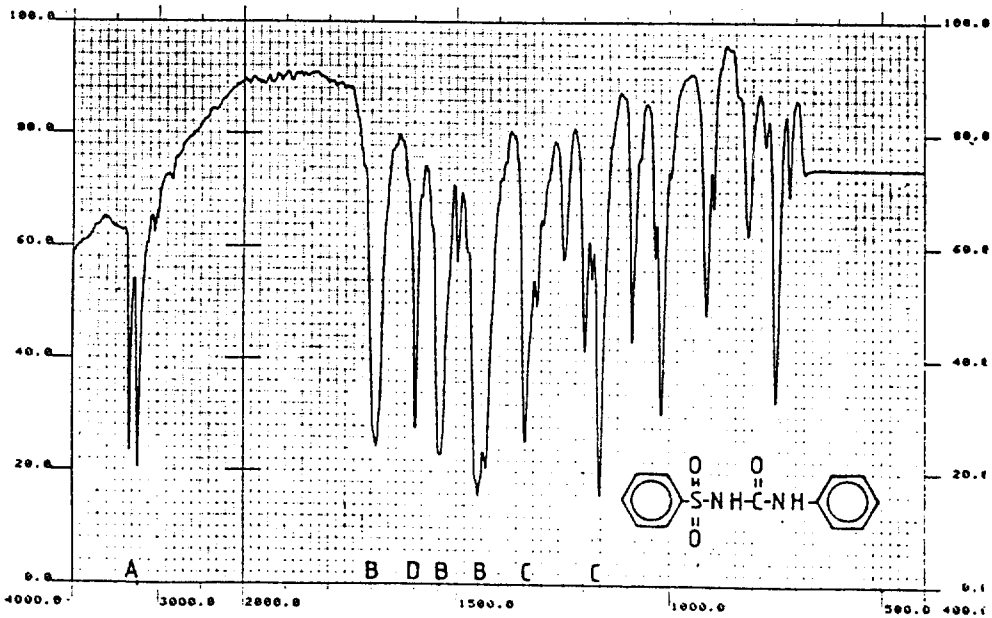
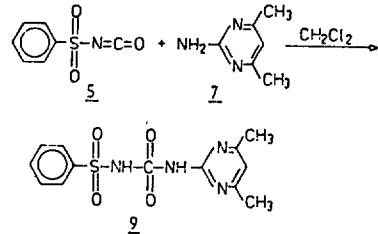
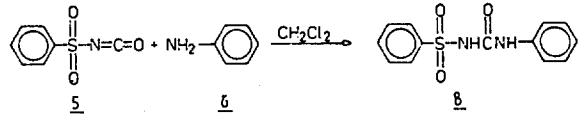


Fig. 3 IR spectrum of benzenesulfonylphenylurea

요 약

Sulfonylurea계 화합물의 합성에 필요한 sulfonylisocyanate는 sulfonamide에 COCl₂를 반응시켜 얻는 것이 보통이나 본 실험에서는 oxalylchloride를 phosgen 대신 이용하여 sulfonyloxamoylchloride를 합성하고 이것을 열분해하여 얻었다. 이렇게 하여 얻는 sulfonylisocyanate는 각종 아민과 반응하여 높은 수율로 sulfonylurea를 생성하였다.

참 고 문 헌

- 1) Levitt, G.(1983) : Sulfonylureas : New high potency herbicides, Pestic. Chem., Human Welfare Environ., 1, 243-250
- 2) Ulrich, H. and Sayigh, A. A. R.(1966) Synthesen von Isocyanaten und Carbodiimiden, Angew. Chem., 78, 761-769
- 3) Adams, R and Reifschneider, W.(1956) : The ad-

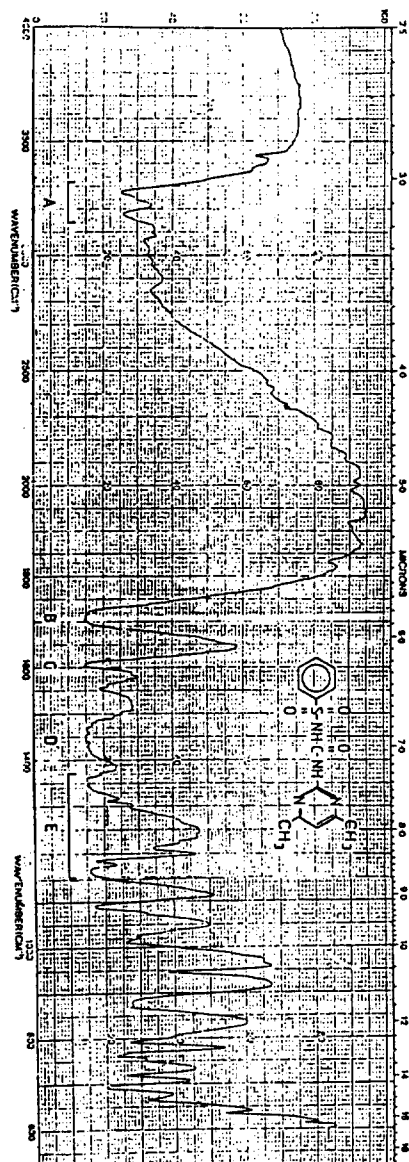


Fig.4 I.R spectrum of n-[4,6-dimethyl-1,3-pyrimidine-2-yl) amino carbonylbenzenesulfonamide

A : NH₂ : 3270cm⁻¹, 3180cm⁻¹, B : R-C-NH : 1710cm⁻¹,
 C : NH-C(=O)-NH : 1610cm⁻¹, D : CH₂-C=C : 1450cm⁻¹, E
 : -SO₂-N : 1350cm⁻¹, 1180cm⁻¹

dition of phenylmagnesium bromide to aliphatic conjugated benzenesulfonimides, J. Am. Chem. Soc., 78, 3825

- 4) Franz, J. E. and Osuch, C.(1964) : The reactions of sulfonamides with oxalyl chloride, J. Org. Chem., 29, 2592-2595
- 5) Ray, T. B.(1982) : The mode of action of chlorosulfuron, Pesticide Biochemistry and Physiology, 17, 10-17
- 6) Levitt, G, Pleeg, H. L, Fitzgerald D. J, Rusell, Weigel Jr(1981) : 2-Chloro-N-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl benzenesulfonamide, a new herbicide, J. Agric. and Food Chem., 29, 416
- 7) Meerwein, H., Dittmar, G. Gollner, R., He fner, K, Mensch, F. und Steinfort, O.(1957) : Verfahren zur Herstellung aromatischer Sulfonsäurechloride, eine neue Modifikation der sandmeyerischen Reaktion, Chem. Ber., 90, 841
- 8) Billeter, O. C(1903), Ber., 36, 3213
- 9) Billeter, O. C(1904), Ber., 37, 690
- 10) Furniss, B. S(1978), Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Richard Clay, Ltd., 645-646
- 11) McElvain, H., and Goese, M. A(1943) : The sulfonation of pyridine and the picolines, J. Am. Chem. Soc., 65, 2233
- 12) Beilsteine's Handbuch der Organischen Chemie, II, 39, I 12
- 13) Chemical Abstract, 41, 3563
- 14) Eilingsfeld, H., Seefeldler, M., Weidinger, U. H. (1960) : Amide chlorides and carbamide chlorides, Angew. Chem., 72-836
- 15) Serif, G. S and Schmotzer, L. A(1968) : Biosynthesis of the aglycons of plant thioglucosides, Phytochemistry, 7, 1151-1157
- 16) Tcherniac, J.(1892), Chem. Ber., 25, 2623
- 17) Spurlock, L. A., Porter, R. K., and Cox, W. G.(1972) : The nature of the carbonium ion VIII, Cycloalkyl cations from thiocyanate isomerization, J. Org. Chem., 37, 1162
- 18) Kristian, P., Kovac, S., Antos, K., and Tomanek, B. (1964) : The preparation and infrared absorption spectra of m-and p-alkoxy carbonylphenyl isothiocyanates, Chem. Zvesti., 18, 81-89
- 19) Tohson, T. B. and Ticknor, A. A.(1918) : Researches on thiocyanates and isocyanates, J. Am. Chem. Soc., 40, 636