

새로운 pyrazole 유도체의 합성과 제조활성

전동주 · 이정노 · 김형래 · 송종환 · 황인택 · 유응걸*

한국화학연구소

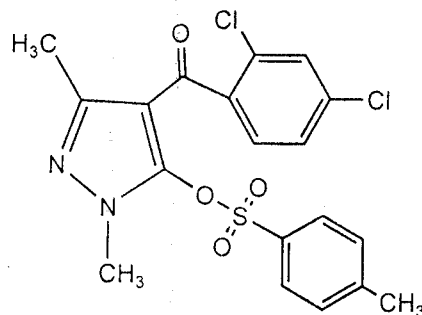
요약 : 새로운 합성방법을 개발하여 pyrazolate 제조제의 결가지를 변화시킨 새로운 구조의 3-trifluoromethylpyrazole 유도체들과 4-benzenecarbinolpyrazole 유도체 등을 합성하여 전작과 답작상태에서 제조활성 시험을 하였다. 발조건에서는 발아전처리의 경우 4 kg/ha의 약량에서도 제조효과를 나타내지 않았으며 발아후처리에서는 제조효과가 있었으나 미약하였다. 답작상태에서는 4 kg/ha의 약량에서 제조효과가 있었으며 특히 4-benzoylpyrazole의 benzene의 4위치에 electron-donating group인 methoxy가 치환된 화합물의 경우 활성과 선택성이 매우 좋았다. 그러나, methoxy가 두 개 이상 치환되거나 다른 electron-donating group인 sulfide기가 치환된 화합물들의 제조활성은 약하였다.(1999년 1월 28일 접수, 1999년 4월 30일 수리)

Key words : 3-trifluoromethylpyrazoles, 4-benzenecarbinolpyrazoles, herbicide, selectivity.

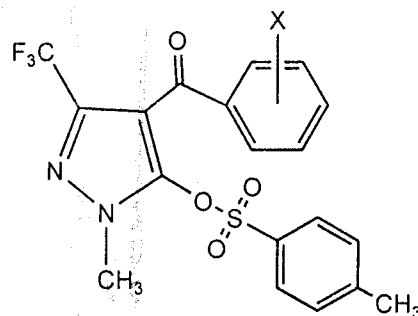
Pyrazole 유도체는 제초제, 살충제 등, 농약으로서 유용한 화합물들이 많이 연구 개발되어 있으며, 현재 상품화되어 실제 사용되고 있는 것들도 많이 있다 (Katritzky 등, 1984). 그것들 중 pyrazolate는 일본의 Sankyo사에서 개발한 제초제로써 못자리 및 초기 제초제로 사용되고 있다(Eto, 1985). 그러나, 이것의 단점으로는 논 잡초 중 가장 문제시되는 피에 대한 살초효과가 미약하고, 단위면적당 약제의 사용량이 많은 편이다. 이와 같은 단점을 보완할 수 있는 약제의 탐색을 목적으로 본 연구에서는 pyrazolate의 3번 위치의 methyl기 대신 trifluoromethyl기가 치환된 pyrazole 유도체들을 합성하여, 그것들의 제조효과를 시험해보기로 하였다.

이와 같이 trifluoromethyl기를 치환시켜 보려고 노력한 이유는 다음과 같다. trifluoromethyl기는 methyl기와는 다르게 크기는 비슷하면서도, 전기음성도가 커서 다른 분자들과의 수소결합 능력이 크므로 주위의 분자들의 산도에 영향을 주며, 분자의 소수성을 증가시키는 경향이 있다. 그러한 특성 때문에 수소원자 대신에 불소원자를 치환시킴으로써 여러 가지 독특한 생리활성 효과를 나타내는 분자들에 대한 연구가 많이 보고되어 있다 (Welch 등, 1987; Toyoda 등, 1998).

*연락저자

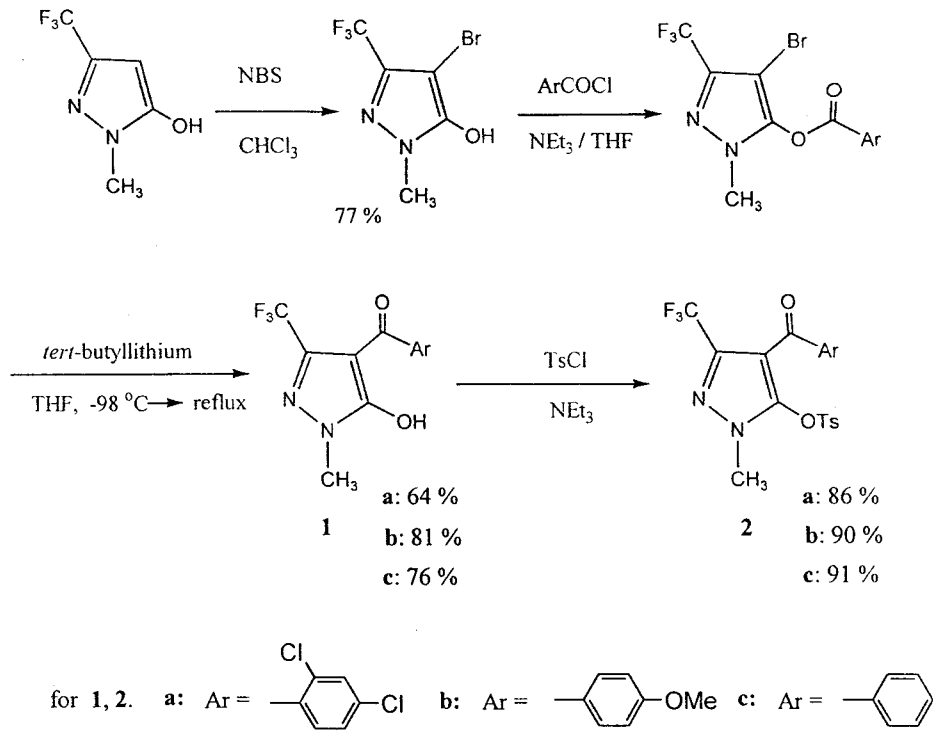


Pyrazolate



Taget molecules

본 연구에서는 pyrazolate의 3번 위치의 methyl기의 수소원자 대신 3개의 불소원자를 치환시켜 봄으로써, 벼와 피에 대한 살초효과의 선택성 증가와 단위면적당 약제사용량의 감소, 혹은 그 밖의 발작물에도



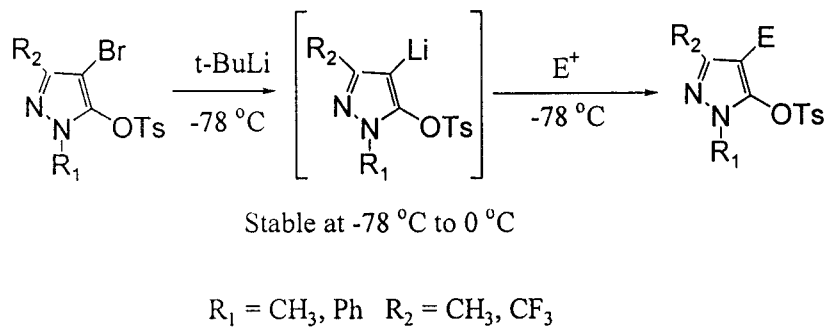
Scheme 1

선택성을 갖는 제조제의 개발가능성을 탐색하기로 하였다.

3번 위치에 trifluoromethyl기가 치환된 경우에는 pyrazolate를 합성하는 것과 같은 방법으로는 합성할 수 없었기 때문에 여러 가지 방법을 검토하여, 본 연구실에서는 아래와 같은 두 가지의 새로운 합성방법을 개발하였다(Jeon 등, 1998a; Jeon 등, 1998b).

첫 번째 합성방법은 다음과 같다. 먼저 클로로포름을 용매로 사용하고 *N*-bromosuccinimide를 이용하여 0 °C 이하의 반응조건하에서 1-methyl-3-trifluoromethyl-

5-hydroxypyrazole (1)의 4번 위치에 브롬을 치환하였다. 이 때 반응온도를 올리면 미확인 부 생성물이 얻어진다. 위의 반응에서 얻어진 4-bromo-1-methyl-3-trifluoromethyl-5-hydroxypyrazole (2)의 히드록시기에 benzoyl chloride와 triethylamine을 사용하여 benzoylation 시키면 4-bromo-5-benzoyloxy-1-methyl-3-trifluoromethylpyrazole(3)이 얻어졌다. 화합물 3을 THF에 녹이고 액체질소와 메탄올 혼합 bath를 이용하여 -98°C 까지 냉각시킨 다음, *tert*-BuLi을 사용하여 Li-Br 변환 시켰다. 이때 생성된 음이온이 낮은 온도에서는



Scheme 2. Electrophilic substitution reaction of 4-bromo-5-*p*-toluenesulfonyloxypyrazoles via lithium-bromine exchange using *tert*-butyllithium.

자리옮김 반응을 하지 않으므로 3시간 동안 환류하여 [1.3] 자리옮김 반응의 생성물인 4-benzoyl-1-methyl-5-hydroxy-3-trifluoromethyl-pyrazole (4)를 얻었다.

위의 반응에서 생성된 화합물 4a를 THF 용매에 녹이고 triethylamine과 toluenesulfonyl chloride를 이용하여 히드록시기에 toluenesulfonyl기를 치환시켜 목적물인

4-benzoyl-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (5)를 얻을 수 있었다.

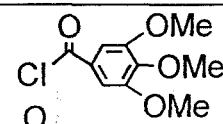
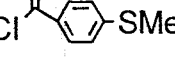
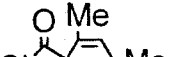
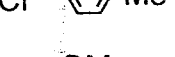
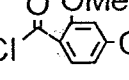
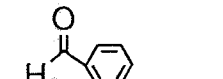
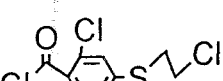
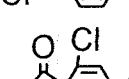
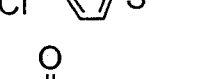
두 번째 합성방법은 아래와 같다. 4-bromo-1-methyl-3-trifluoromethyl-5-hydroxypyrazole (2)의 히드록시기에 toluenesulfonyl chloride와 triethylamine을 이용하여 tosylation시키고, 낮은 온도에서 *tert*-BuLi를 사용하여 Li-Br 변환시킨 다음, 친전자체를 반응시키면 4번 위치에 여러 가지가 치환된 pyrazole 유도체들을 비교적 쉽게 합성할 수 있었다. 이와 같은 반응은 발표된 적이 없는 새로운 반응이다. 왜냐하면, 보통의 벤젠과 같은 6각형 고리에서 *ortho*-lithiated toluenesulfonyloxy 화합물은 낮은 온도에서도 불안정하므로 benzyne을 경유하여 다른 부 생성물들이 얻어지기 때문이다 (Chen 등 1980; Stewart 등, 1987). 그러나 pyrazole과 같은 5각형 고리에서는 benzyne type의 중간체가 잘 생성되지 않으므로 이와 같은 반응이 가능한 것이다.

위와 같은 합성법을 이용하여 3번 위치에 trifluoromethyl기가 치환된 여러 가지의 pyrazole 유도체들을 합성할 수 있었으며, trifluoromethyl기는 치환되어 있지 않지만 지금까지 알려진 방법으로는 합성이 불가능하거나 어려운 화합물 5e, 5f와 같은 것도 합성하여 각각의 제조활성을 조사하였다.

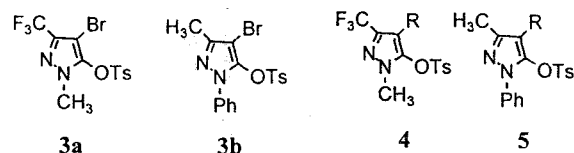
위와 같이 얻어진 pyrazole 유도체들의 제조효과를 시험하였다. 화합물 1a, 1b, 1c 및 2a, 2c 등은 답작 잡초에 제조효과가 있었으며 일부는 선택성을 나타냈으나 그 효과가 약한 편이었으며, 전작 잡초에 대하여서는 발아 후 처리에서만 약간의 제조효과가 있었으나, pyrazolate에 비하여 매우 약한 제조활성을 보였다.

예상과는 다르게 electron-donating group이 치환된 화합물 2b는 4 kg/ha 수준에서는 매우 강력한 제조활성이 나타났으나 1 kg/ha 이하에서는 활성이 미약하였다. 저 약량에서도 고 활성을 유지하는 화합물을 탐색하기 위하여 주로 electron-donating group이 치환

Table 1. Electrophilic substitution reaction of 4-bromo-5-p-toluenesulfonyloxy pyrazoles via lithium-bromine exchange using *tert*-butyllithium

Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%) ^{a)}
1	3a		4a	81
2	3a		4b	79
3	3a		4c	85
4	3a		4d	71
5	3a		4e	91
6	3a		4f	78
7	3a		4g	80
8	3b		5e	87
9	3b		5f	82

^{a)}Isolated yields.



For 4 and 5,

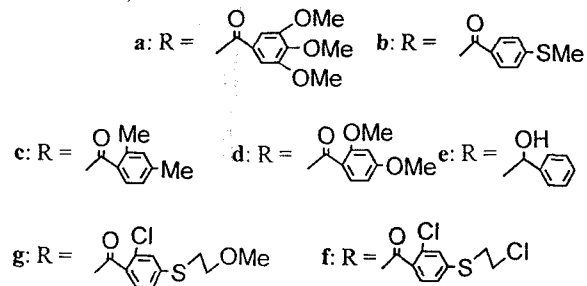


Table 2. Herbicidal activity of pyrazoles in flooded paddy condition (Application late:4kg/ha)

Entry	Comp.	ORYSA ^{a)} (3LEAF)	ORYSA (SEED)	ECHOR ^{b)}	SCPJU ^{c)}	MOOVA ^{d)}	CYPSE ^{e)}	SAGPY ^{f)}
1	1a	0	10	60	80	80	-	80
2	1b	0	0	20	70	100	90	80
3	1c	80	80	70	50	90	100	0
4	2a	0	0	60	80	80	90	90
5	2b	0	100	90	100	100	100	100
6	2c	0	40	50	10	20	0	0
7	4a	0	30	30	0	50	50	30
8	4b	0	0	20	40	20	50	0
9	4c	0	30	20	0	70	50	30
10	4d	20	40	80	70	90	70	70
11	4f	40	100	80	20	50	-	0
12	4g	0	0	0	0	0	0	0
13	5e	0	20	0	0	40	50	0
14	5f	20	30	10	0	0	0	0

^{a)}Rice, ^{b)}Barnyardgrass, ^{c)}Bulrush, ^{d)}Monochoria, ^{e)}Flat-sedge, ^{f)}Arrow head.

된 다양한 화합물들(4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4f, 5f)을 합성하여 그것들의 제조효과를 시험하여 보았으나 모두 화합물 2b에 비하여 활성이 약하였다. 또한, 지금까지 알려진 방법으로는 합성이 불가능하거나 어려운 화합물 5e, 5f도 합성하여 그것의 제조활성을 조사하였으나 답작 조건이나 전작 조건하에서도 기대했던 활성은 나타나지 않았다.

앞으로 이 화합물들에 대하여 살충효과 및 살균효과에 대해서도 활성테스트를 수행할 예정이며, 새로 개발한 이와 같은 반응들을 이용하여 더욱 다양한 화합물들을 합성하고, 이들의 구조와 생물활성효과와의 상관관계에 대한 연구를 추진 중에 있다.

인용문헌

Chen, L. S., G. J. Chen, and C. Tamborski (1980) The synthesis and reactions of *ortho* bromophenyllithium. *J. Organomet. Chem.* 193:283~292.

Eto, M (1985) *Bioorganic Chemistry of Pesticide - Research and Development (Japan)*. pp.519~537, Soft Science Inc., Tokyo.

Jeon, D. J., D. W. Yu, K. Y. Yun, and E. K. Ryu (1998a) Synthesis of new 4-benzoyl-5-hydroxy-3-trifluoromethylpyrazole derivatives via [1,3] rearrangements of benzoyl group using *tert*-butyllithium. *Synth. Commun.* 28:2159~2166.

Jeon, D. J., J. N. Lee, K. C. Lee, H. R. Kim, K. K.

Zong, and E. K. Ryu (1998b) Electrophilic substitution reaction and a novel [1,3] rearrangement of 4-lithio-5-*p*-toluenesulfonyloxypyrazoles. *Bull. Korean Chem. Soc.* 19:1153~1155.

Katritzky, A. R. and C. W. Rees (1984) *Comprehensive heterocyclic chemistry*. 5:169~302, *In* Pyrazoles and their benzo derivatives (ed. K. T. Potts). Pergamon Press, New York.

Stewart, J. D. and H. W. Pinnick (1987) Preparation of α -arylsulfonyl lactams. *Heterocycles*. 25:213~216.

Toyoda, A. and C. Kaneko (1998). Fluorination of organic compounds using molecular fluorine and application to synthesis of fluorine containing biologically active compounds. *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* 56(2):107~115.

Welch, J. T. (1987) Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds. *Tetrahedron* 43:3123~3197.

Spectral Data:

4-(2,4-Dichlorobenzoyl)-1-methyl-5-hydroxy-3-trifluoromethylpyrazole (1a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, brs, D₂O exchangeable, -OH), 8.00 (1H, d, J=8 Hz, Ar), 7.54 (1H, d, J=2 Hz, Ar), 7.36 (1H, dd, J=8 Hz and 2 Hz, Ar), 3.79 (3H, s, -CH₃)

4-(4-Methoxybenzoyl)-1-methyl-5-hydroxy-3-trifluorome

- thylpyrazole (**1b**): ^1H NMR (MeOH- d_4) δ 7.73 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 6.94 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.65 (3H, s, -CH₃).
- 4-Benzoyl-1-methyl-5-hydroxy-3-trifluoromethylpyrazole (**1c**): ^1H NMR (MeOH- d_4) δ 7.41 - 7.31 (5H, m, Ar), 3.40 (3H, s, -CH₃).
- 4-(2,4-Dichlorobenzoyl)-1-methyl-5-(*p*-toluenesulfonyl)oxy-3-trifluoromethylpyrazole (**2a**): ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.60 - 7.23 (7H, m, Ar), 3.74 (3H, s, -CH₃), 2.50 (3H, s, -OCH₃).
- 4-(4-Methoxybenzoyl)-1-methyl-5-(*p*-toluenesulfonyl)oxy-3-trifluoromethylpyrazole (**2b**): ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 7.43 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 7.17 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 6.84 (2H, d, $J=9$ Hz, Ar), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (3H, s, -CH₃), 2.40 (3H, s, -CH₃).
- 4-Benzoyl-1-methyl-5-(*p*-toluenesulfonyl)oxy-3-trifluoromethylpyrazole (**2c**): ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.56 - 7.11 (8H, m, Ar), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 2.40 (3H, s, -CH₃).
- 4-Bromo-5-toluenesulfonyloxy-1-methyl-3-trifluoromethylpyrazole (**3a**): ^1H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar), 7.43 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar), 3.87 (3H, s, N-CH₃), 2.50 (3H, s, -CH₃).
- 4-(2,4-Dimethylbenzoyl)-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4a**): ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.39 - 6.98 (7H, m, Ar), 3.69 (3H, s, N-CH₃), 2.35 (3H, s, -CH₃), 2.32 (3H, s, -CH₃), 2.29 (3H, s, -CH₃).
- 4-(4-Thiomethoxybenzoyl)-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4b**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.45 - 7.11 (8H, m, Ar), 3.92 (3H, s, N-CH₃), 2.53 (3H, s, S-CH₃), 2.39 (3H, s, -CH₃).
- 4-(2,3,4-Trimethoxybenzoyl)-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4c**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.45 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar), 7.14 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar), 6.83 (2H, m, Ar), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 3.84 (3H, s, O-CH₃), 3.83 (3H, s, N-CH₃), 2.37 (3H, s, -CH₃).
- 4-(2,4-Dimethoxybenzoyl)-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4d**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.48 - 7.12 (7H, m, Ar), 3.84 (3H, s, O-CH₃), 3.82 (3H, s, O-CH₃), 3.63 (3H, s, N-CH₃), 2.35 (3H, s, -CH₃).
- 1-Methyl-4-phenylcarbinol-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4e**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.70 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.35 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar), 7.29 - 7.26 (5H, m, Ar), 5.81 (1H, s, CH), 3.64 (3H, s, N-CH₃), 2.47 (3H, s, -CH₃).
- 4-[2-Chloro-4-(2-chloroethoxy)benzoyl]-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4f**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.59 - 7.16 (7H, m, Ar), 3.69 (2H, m, -CH₂-), 3.67 (3H, s, N-CH₃), 3.32 (2H, m, -CH₂-), 2.48 (3H, s, -CH₃).
- 4-[2-Chloro-4-(2-methoxythioethoxy)benzoyl]-1-methyl-5-toluenesulfonyloxy-3-trifluoromethylpyrazole (**4g**): ^1H NMR (MeOH- d_4 , 60 MHz) δ 7.91 - 7.15 (7H, m, Ar), 3.68 (3H, s, N-CH₃), 3.52 - 3.21 (4H, m, -CH₂CH₂-), 3.37 (3H, s, O-CH₃), 2.39 (3H, s, -CH₃).
- 1-Phenyl-4-phenylcarbinol-5-toluenesulfonyloxy-3-methylpyrazole (**5e**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.51 - 6.93 (14H, m, Ar), 6.05 (1H, s, CH), 2.31 (3H, s, -CH₃), 1.96 (3H, s, -CH₃).
- 4-[2-Chloro-4-(2-chloroethoxy)benzoyl]-1-phenyl-5-toluenesulfonyloxy-3-methylpyrazole (**5f**): ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.52 - 6.92 (12H, m, Ar), 3.65 (2H, m, -CH₂-), 3.31 (2H, m, -CH₂-), 2.49 (3H, s, -CH₃), 2.30 (3H, s, -CH₃).

Synthesis of new pyrazoles and their herbicidal effects

Dong Ju Jeon, Jung No Lee, Hyung Rae Kim, Jong Hwan Song, In Taek Hwang, and Eung K. Ryu(Korea Research Institute of Chemical Technology, Jang-Dong 100, Yusong-Ku, Taejon 305-606, Korea)

Abstract:3-Trifluoromethylpyrazoles and 4-benzenecarbinolpyrazoles were prepared by the new synthetic methodologies, and their herbicidal effects were tested (*in vivo*) in the upland conditions and in the flooded paddy conditions for the purpose of the development of new herbicides. In upland conditions, most of the pyrazoles showed weak herbicidal effects at 4 kg/ha dosage in the post-emergence test, while no herbicidal effects in the pre-emergence test. In the flooded paddy conditions, some of the pyrazoles showed good herbicidal effects at a rate of 4 kg/ha, especially, 3-trifluoromethyl-4-(4-methoxybenzoyl)pyrazole showed the best herbicidal activity with good selectivity between rice and weeds. But other derivatives substituted with electron-donating groups such as di- or trimethoxy and sulfides, and 4-benzenecarbinolpyrazoles showed weak herbicidal effects.

*Corresponding author (Fax:+82-42-861-0307, E-mail:djjeon@pado.krict.re.kr)