

Amino酸으로부터 Anilide誘導體의 合成과 生理活性에  
關한 研究 (第 1 報). (R)-2-Pyrrolidone-5-carbox-anilide  
誘導體의 合成과 植物種子發芽에 미치는 影響

李 千 洙

啓明大學校 理工大學 應用化學科

(1980. 5. 9 接受)

Syntheses of Anilide Derivatives from Amino Acids  
and Their Biological Activities (I). Preparation of  
(R)-2-Pyrrolidone-5-carbox-anilide Derivatives and Their  
Effects on the Germination of Plant Seeds

Chun-Soo Lee

Department of Applied Chemistry, Keimyung University, Taegu 634, Korea

(Received May 9, 1980)

要約. *L*-Glutamic acid와 aniline 誘導體로부터 다음과 같은 새로운 pyrrolidone-anilide誘導體를 合成했다.

이 化合物들의 構造가 元素分析, UV, IR, NMR 그리고 Mass 스펙트럼으로 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*o*-toluidide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*m*-toluidide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-toluidide 임이 확인되었다.

이 化合物들의 무우, 벼 種子發芽와 生育에 대한 phytotoxicity을 調査한 結果는 다음과 같다.

이 化合物들은 벼 種子에 대하여 發芽 및 發根抑制效를 나타내었다. 그 중에서 (R)-2-pyrrolidone-5-carboxanilide와 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide 誘導體는 무우 種子의 發芽와 生育을 현저하게 抑制하였다. 또한 (R)-2-pyrrolidone-5-carboxtoluidide 誘導體에 있어서 methyl group의 結合位置 (*ortho*, *meta*, *para*)에 따라서 무우의 生育抑制率이 다르다는 것을 알았다. 즉 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*m*-toluidide는 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*o*-toluidide와 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-toluidide 보다 무우 種子의 生育阻害現象이 현저하였다.

**ABSTRACT.** Pyrrolidone-anilide derivatives from *L*-glutamic acid and anilines were synthesized as follows: The products were identified by elementary analysis, IR, NMR and Mass spectra with (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-anilide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*o*-toluidide, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*m*-toluidide and (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-toluidide.

The products were tested for their phytotoxicity on the germination and the seedling growth of radish and rice plants. Among them, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-anilide and (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide derivatives were strongly inhibitory especially on the germination and the seedling growth of radish seeds. All the compounds also showed an inhibitory activity upon the germination of rice seeds. Additionally, the inhibiting rate of radish growth differs according

to the isomeric position (*ortho*, *meta* and *para*) of the methyl group; (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*m*-toluidide derivative was more effective than both (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*o*-toluidide and (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-toluidide derivatives.

## 1. 緒論

수년전부터 環境을 汚染시키지 않는 藥劑를 開發하기 위하여 amino酸, 脂肪酸, 糖등을 原料로 하는 合成研究가 행하여 오고 있다.

1957년, *L*-phenylalanine이 사과의 黑星病에 대하여 抵抗性이 있다는 研究發表가 있는 이래로 각종 amino酸이 벼 도열병의 胞子發芽와 菌系伸長에 미치는 影響에 관한 研究<sup>2</sup>와 오이 炭疽病菌, 토마토疫病菌등에 대한 作用<sup>3</sup>에 관한 研究報文이 나왔다. 그리고 amino酸과 脂肪酸로부터 合成된 amide誘導體, 특히 glycine, *DL*-alanine, *DL*-valine 등과 C<sub>12</sub>의 直鎖의 脂肪酸 lauric acid와 結合한 化合物이 벼 도열병에 대하여 防除效果가 높다<sup>4,5</sup>는 研究報告도 있었다.

한편, *L*-methionine, *L*-cysteine과 같은 황을 포함하는 amino酸은 무우, 벼, 種子의 發芽를 조금 促進하지만<sup>6</sup>, *N*-benzoyl, *N*-phenacetyl, *N*-4-methylthiazol-5-acetyl 등을 結合한 *N*-acylamino酸 誘導體 중에는 벼와 같은 單子葉植物 種子와 무우, 잡초와 같은 雙子葉植物의 種子發芽에 대하여 選擇的인 生理活性을 가지고 있다<sup>7,8</sup>고 하였다.

최근, 前川<sup>9</sup> 등은 amino酸 및 peptide로부터 triazine 誘導體를 合成한 바 있으며 dipeptide와 tripeptide의 triazine 誘導體 중에는 選擇的인 發芽前處理劑로서 除草效果가 있다고 했다. 이와 같이 amino酸을 出發物質로 하여 誘導된 合成化合物의 植物病原菌生育阻害作用 및 植物種子發芽抑制作用에 대한 研究는 대체로 amino酸에 alkylation 또는 acylation에 의하여 生成된 *N*-alkylamino酸과 *N*-acylamino酸에 관한 것이 잘 알려져 있다.

그러므로 本研究는 有害性이 없고 低毒性인 生理活性物質을 얻을 목적으로 *L*-glutamic acid로부터 pyrrolidone-anilide와 pyrrolidone-toluidide 誘導體를 合成했으며, 이 化合物들을 벼,

무우 作物을 대상으로 發芽 및 生育抑制效果를 觀察하였기에 이를 報告하는 바이다.

## 2. 實驗方法

### 2.1 分析方法

**機器分析.** (a) 赤外線吸收스펙트럼 : Perkin-Elmer 567, Grating Infrared Spectrophotometer (Perkin Elmer Corporation, U. S. A.)를 사용하여 KBr 錠劑法으로 測定했다.

(b) 紫外線吸收스펙트럼 : Varian Cary 118 Ultraviolet Spectrophotometer (Varian Associates, U. S. A.)

(c) 核磁氣共鳴스펙트럼 : Varian T-60A型 (60 MHz)

(d) Mass 스펙트럼 : Finnigan 1015 Mass Spectrometer (Finnigan Corporation, U. S. A.)

### 2.2 種子發芽試驗

**第1試驗.** 거름종이를 petri dish(지름 9cm)에 깔고 건조하고 충실한 種子 20개씩을 넣고 10<sup>-2</sup>M 濃度の 試料 10ml로 각각 處理한 다음 恒溫槽 (27°C)에서 벼 14일간, 무우 7일간 發芽 및 生育시켰다. 生育기간 마르지 않을 정도로 蒸溜水를 주었다. Control 區에는 蒸溜水만으로 處理하였다. 生育阻害活性의 評價는 主根과 줄기부위의 길이를 測定한 Control 區의 平均値에 對한 百分率로 表示하였다.

實驗에는 市販 무우種子(品種 : 궁중무우), 벼種子(品種 : 밀양 23호)를 使用했다.

**第2試驗.** 무우 種子를 처음에 蒸溜水로 3日間 發芽시킨 후 20개씩을 10<sup>-2</sup>M 濃度の 試料로 處理한 發芽床에 移植하고 第1試驗과 같이 調査하였다.

### 2.3 *L*-Glutamic Acid로 부터 Pyrrolidone-Anilide 및 [Pyrrolidone]-Toluidide의 合成

(1) (R)-2-Pyrrolidone-5-carboxanilides의 合成. 7.4g의 *L*-glutamic acid (0.05M)와 5.6g의 aniline (0.06 M) 또는 7.7g의 *p*-chloroanil-

ine (0.06 M)을 claisen 蒸溜裝置를 한 플라스크에 가하여 195~200 °C 기름증탕 상에서 4시간 反應시키고 난다음 反應物을 acetone 또는 methanol에 녹여 結晶化시켰다.

生成된 結晶物은 다시 methanol에 녹여 수회 再結晶하여 4.3g의 (I) (수득률 43%, m. p 190~191 °C)과 5.4g의 (V) (수득률 45%, m. p 198 °C)를 얻었다.

(2) (R)-2-Pyrrolidone-5-carboxyluides의 合成. 7.4g의 L-glutamic acid (0.05M)와 o-, m-, 그리고 p-toluidine을 각각 6.4g (0.06 M) 취하여 (1)의 方法과 같이 合成했다.

수확량 : (II) : 5g(46%), (III) : 6.9g(64%), (IV) : 8.2g (75%)

녹는점 : (II) : 196 °C, (III) : 179 °C, (IV) : 229~230 °C

29~230 °C.

### 3. 結果 및 考察

L-Glutamic acid를 aniline 또는 toluidine으로 高溫에서 反應시키면 L-glutamic acid의 r-carboxyl group과 amino group이 pyrrolidone 고리를 형성하여 pyrrolidone-carboxanilide와 pyrrolidone-carboxtoluidide 誘導體가 얻어진다. 그 合成經路는 다음과 같다.

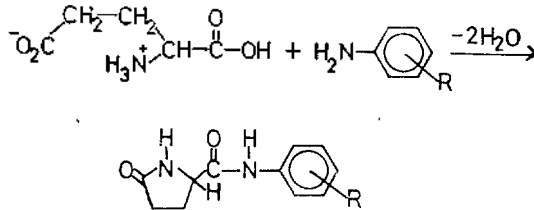


Table 1. Preparation of (R)-2-pyrrolidone-5-carboxanilide and (R)-2-pyrrolidone-5-carboxtoluidide derivatives.

No.	R=	Yield (%)	Recryst. Solvent	mp (°C)	Analysis (%)		
					C	H	N (Found / Calcd.)
I	H	43	MeOH	190-191	65.1	5.7	14.0
					64.7	5.8	13.7
II	o-CH <sub>3</sub>	46	MeOH	196	65.6	6.0	12.5
					66.0	6.4	12.8
III	m-CH <sub>3</sub>	64	MeOH	179	65.7	6.0	12.6
					66.0	6.4	12.8
IV	p-CH <sub>3</sub>	75	MeOH	229-230	65.8	6.4	12.6
					66.0	6.4	12.8
V	p-Cl	45	MeOH	198	55.2	5.1	11.6
					55.3	4.6	11.7

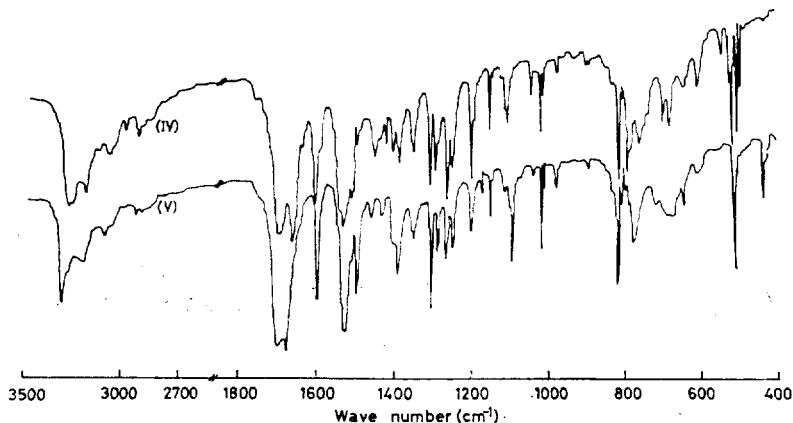


Fig. 1. IR Spectra of (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-toluidide (IV) and (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-chloroanilide (V). (KBr)

合成化合物의 수득률, 再結晶溶媒, 녹는점 및 元素分析値는 Table 1에 表示하였다.

수득률은 저조한 편이었으며 녹는점은 일반적으로 높았다. 再結晶溶媒는 methanol을 使用하여 두세번 반복하여 再結晶시켰다.

Fig. 1은 L-glutamic acid로부터 얻은 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-toluidide와 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-chloroanilide 化合物의 IR 스펙트럼이다. -CONH-의 CO 伸縮振動에 의한 흡수띠가 1680~1700cm<sup>-1</sup>에, NH 伸縮振動에 의한 흡수띠는 3300 cm<sup>-1</sup> 부근에 있는 것을 볼 수 있으며, C=C는 1610 cm<sup>-1</sup>, benzene 고리의 methyl 기는 1450 cm<sup>-1</sup>, 1390 cm<sup>-1</sup> 그리고 C-Cl 은 774cm<sup>-1</sup>, pyrrolidone 고리의 -NH는 3290cm<sup>-1</sup> 에 각각 그 흡수띠를 나타내고 있다.

(R)-2-Pyrrolidone-5-carbox-p-toluidide을 ethanol에 녹여 UV를 調査해 보면 245 nm 부근에 그 最大吸光度를 나타내고 있으며 (Fig. 2), (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-o-toluidide는 228nm에서 吸光度를 볼 수 있으나 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-anilide는 245nm, (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-m-toluidide는 243 nm 그리고 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-chloroanilide는 248 nm에서 각각 最大吸光度를 나타냈다 (Table 2).

Fig. 3은 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-o-toluidide를 DMSO-d<sub>6</sub>에 녹여 얻은 NMR 스펙트럼

이다. Benzene 고리의 methyl기의 proton은 2.48 ppm 부근에 단일선으로, benzene 고리의 proton은 7.5 ppm 부근에 다중선으로 나타나고 있다. -CONH-의 NH proton은 9.76 ppm에 shift하였고 methylene의 proton은 2.51 ppm, 2.70 ppm에 그 피크가 각각 나타나고 있다.

Fig. 4는 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-toluidide

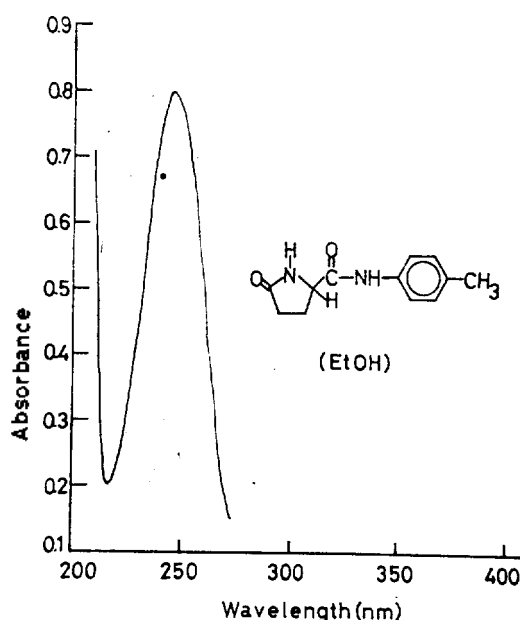


Fig. 2. UV Spectrum of (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-p-toluidide.

Table 2. Spectral data of (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-anilide and (R)-2-pyrrolidone-5-carbox toluidide derivatives.

No.	R=	IR (KBr) ν [cm <sup>-1</sup> ]			<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]				UV (EtOH)	
		NH	C=O	C=C	Ph	Ph-CH <sub>3</sub>	CONH	CONH	λ [nm]	ε
I	H	3300	1660 1700	1605	7.2-7.7				245 (1600)	
II	o-CH <sub>3</sub>	3300	1670 1700	1590	7.5	2.48	8.3	9.8	228 (1400)	
III	m-CH <sub>3</sub>	3200	1680 1700	1615	7.0-7.5	2.23	7.8	9.7	243 (1800)	
IV	p-CH <sub>3</sub>	3290	1670 1700	1610	7.0-7.7	2.2	7.8	9.65	245 (1700)	
V	p-Cl	3300	1680 1700	1600	7.2-7.7	2.22	7.7		248 (2100)	

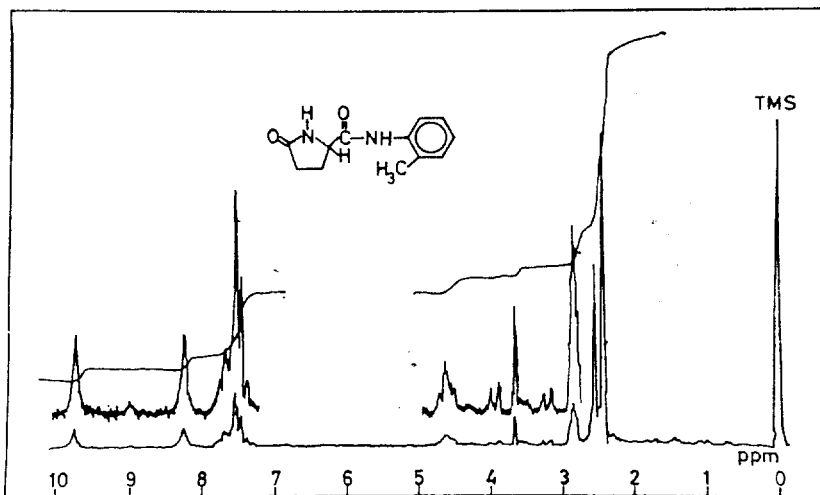


Fig. 3. NMR Spectrum of (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-o-toluidide (60 MHz, DMSO- $d_6$ )

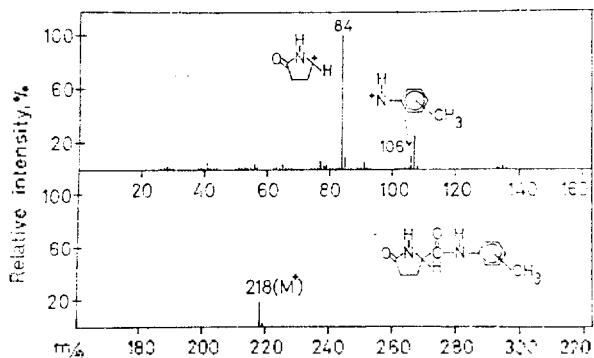


Fig. 4. Mass spectrum of (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-toluidide.

의 mass 스펙트럼이다. pyrrolidone 토막이온의 피크는  $m/e=84$ 에서 나타나고 있으며,  $m/e=106$ 에서는 toluidine 토막이온의 피크를 볼 수 있다. 이化合物的分子式  $C_{12}H_{14}O_2N_2$ 는 元素分析과 mass 스펙트럼 [ $m/e, 218(M^+)$ ]에 의하여 확인되었다. (R)-2-Pyrrolidone-5-carboxanilide는  $m/e=204(M^+)$ 에서  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 을 그리고 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide는  $m/e=238(M^+)$ 에서  $C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$ 을 확인할 수 있었다. 어느化合物이나 pyrrolidone 토막이온의 피크는  $m/e=84$ 에서 relative intensity가 100%로 나타내고 있다.

이상의 機器分析結果 (Table 2)로부터 *L*-glu-

Table 3. Inhibiting rate of growth (%).

No.	R=	Plants			
		Radish		Rice	
		Stem	Root	Stem	Root
I	H	80	90	55	80
II	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	25	15	45	70
III	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	65	70	70	70
IV	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	15	10	80	80
V	<i>p</i> -Cl	80	85	45	70

tamic acid와 aniline 및 toluidine 類를 反應시켜 生成된 化合物은 (R)-2-pyrrolidone-5-carboxanilide (I, V)와 (R)-2-pyrrolidone-5-carboxtoluidide (II, III, IV)로 확인되었다.

Table 3은 合成化合物이 벼, 무우 種子發芽와 生育에 미치는 影響을 調査한 結果를 나타낸 것이다. 즉 種子發芽 第1試驗과 第2試驗을 통하여 調査한 結果이다.

(R)-2-Pyrrolidone-5-carbox-anilide와 (R)-2-pyrrolidone-5-carbox-*p*-chloroanilide 誘導體는 무우 種子에 대하여 현저하게 發芽와 生育抑制을 하고 있음을 관측할 수 있었다. 특히 (R)-2-pyrrolidone-5-carboxanilide 에는 무우의 떡잎에 갈색 반점이 생기고 뿌리가 갈색으로 변하여 生育이 抑制되며 나중에는 흑갈색으로 변하

여 生長이 증지되는 것이 특이하였다.

(R)-2-Pyrrolidone-5-carbox toluidide에 있어서 methyl group이 meta 위치에 있을때 무우種子에 대한 生育阻害現象은 ortho나 para 위치에 들어 있는 異性質體보다 현저하였다. para 위치의 methyl group 대신에 鹽素原子가 結合되어 있으면 무우의 生育阻害現象은 강하게 나타난다는 것을 알았다. 또한 이 化合物들은 벼 種子의 發芽와 生育에도 影響을 미치고 있는 것이 확인되었다. 즉 벼 種子의 發芽및 發根을 강하게 抑制하고 있는 것을 관측할 수 있었다.

본 연구는 문교부 학술연구조성비로 수행되었으며 관계당국에 사의를 표하는 바입니다.

#### REFERENCES

1. J. Kuč, E. B. Williams and J. R. Shay, *Phytopathology*, **47**, 21 (1957).
2. K. Ohata, K. Gato and T. Kozuka, *Bull. Nat. Inst. Agr. Sci. Ser. Japan C.*, **20**, 1 (1966).
3. O. M. van Andel, *Ann. Rev. Phytopathology*, **4**, 349 (1966).
4. Y. Homma, T. Shida and T. Misato, *Ann. Phytopathol. Sci. Japan*, **39**, 90 (1973).
5. T. Shida, Y. Homma and T. Misato, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **48-9**, 515 (1974).
6. T. Hasegawa, T. Suzuki and Y. Sahashi, *J. Fac. Agr. Tokyo Univ.*, **10-2**, **38**, 12-1, 1 (1964).
7. M. Omori, T. Hasegawa, T. Suzuki and Y. Sahashi, *J. Agr. Chem. Soc. of Japan*, **46-5**, 225 (1972).
8. M. Omori, K. Yamada, T. Hasegawa, T. Suzuki and Y. Sahashi, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **46-5**, 219 (1972).
9. K. Maekawa, E. Taniguchi, E. Kwano and Y. Shuto., 3rd. Internat. Cong. of Pesticide Chemistry, Helsinki, July 3~9, 748 (1974).