

새로운 2-(5-Propargyloxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole의 합성과 제조활성

전동주* · 박관용 · 김영미 · 김형래 · 송종환 · 황인택 · 유응걸

한국화학연구원

요약 : 고리형 이미드계 화합물 중에서 제조활성이 매우 좋은 것으로 알려진 S-275의 bicyclic 4,5,6,7-tetrahydro-indazole 부분의 염소 대신에 다른 여러 가지 작용기가 치환된 5종의 유도체들을 여러 경로를 통하여 합성하였고, 이들의 제조활성을 논조건에서 시험하였다. 대부분의 화합물의 제조활성은 매우 약하였으나, methylthio기가 치환된 유도체는 매우 강한 제조효과와 함께 벼에 대한 안전성은 S-275에 비해서 매우 개선된 결과를 보였다. (2001년 8월 23일 접수, 2001년 12월 26일 수리)

Key words : Cyclic imide, Prottox inhibitor, bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole, herbicide.

고리형 이미드계 제초제는 protoporphyrinogen IX oxidase(Prottox)라는 효소를 저해하여 제초효과를 발휘한다고 알려진 Prottox 저해제 제초제로 분류된다(Hirai, 1999). 고리형 이미드계 제초제는 대부분 불소와 염소, 알콕시기 등이 치환된 벤젠고리와 질소원자가 포함된 5각형 혹은 6각형 헤테로고리의 두 부분으로 구성되어 있다.

염소기를 다른 치환체로 변화시켜 얻은 5종의 화합물의 구조활성에 대하여 연구하였다.

Scheme 1에서 보는 것처럼, 화합물 1a, 1b, 1c는 화합물 4로부터 합성할 수 있는데, 화합물 4는 아래와 같이 화합물 2로부터 2 단계에 걸쳐 얻을 수 있다. 먼저 aminophenol인 화합물 2의 수산기에 propargyl bromide

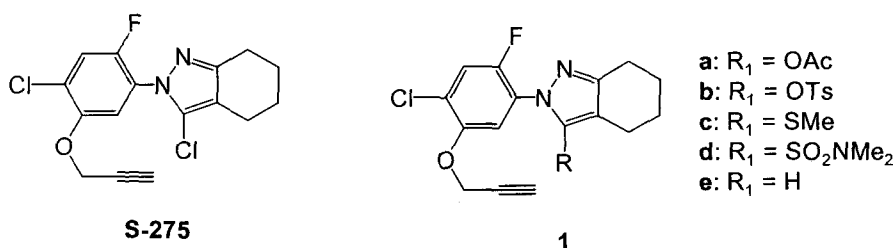


Fig 1. Structures of S-275 and 1

그 중에서 5각형 헤테로고리로 이루어진 고리형 이미드계 제초제가 특히 많이 연구되어, 이미 제초제로서 실용화된 화합물들이 몇 가지 알려져 있고 또 현재 개발중인 화합물들도 있다. 그들 중 pyrazole 고리를 포함한 화합물도 매우 활발하게 연구되어 그림 1의 S-275와 같은 bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole 화합물이 활성이 매우 좋은 것으로 알려졌다(Nagano *et al.*, 1983).

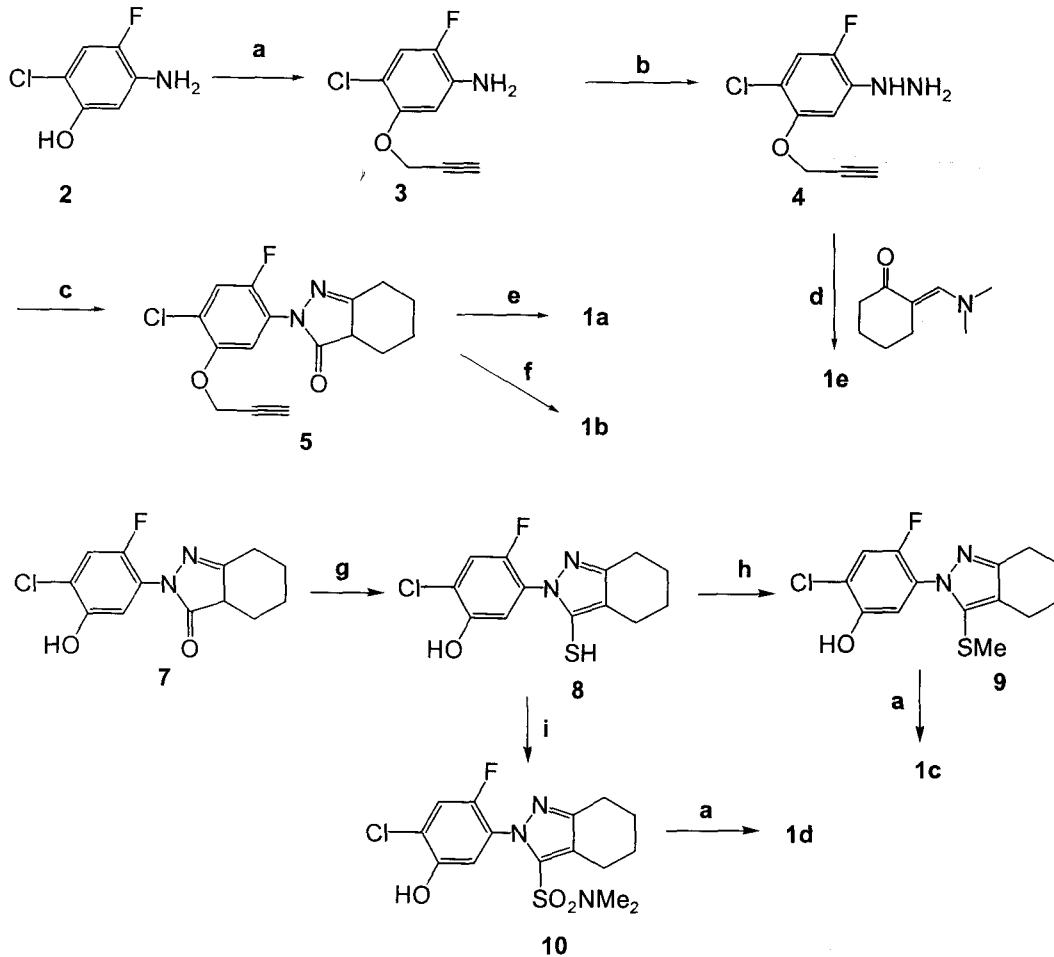
따라서 저자 등은 pyrazole고리를 포함하면서 제조활성을 나타내는 새로운 화합물들의 합성에 관하여 연구하여, 몇 가지 화합물들이 피를 포함한 논잡초에 대한 높은 살초효과와 벼에 대한 뛰어난 안전성을 발견하였다(Jeon *et al.*, 1998; Jeon *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2000; Ryu *et al.*, 2001). 이러한 신규 제초제 연구의 일환으로 본 연구에서는 2-fluoro, 4-chloro, 5-propargyloxy로 치환된 벤젠고리를 기본골격으로, bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole고리의

와 탄산칼륨을 이용하여 알킬화시킬 수 있었다. 화합물 4는 화합물 3의 아미노기를 sodium nitrite를 사용하여 디아조화시킨 다음, SnCl₂로 환원시켜 합성하였다. 또한 화합물 5는 화합물 4의 히드라진과 ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate을 축합고리화반응으로 얻을 수 있다. 얻어진 indazolone에 triethylamine과 염화아세틸을 이용하여 아실화시키면 화합물 1a가 얻어지고, toluenesulfonyl chloride를 사용하여 토실화시켜 화합물 1b를 합성하였다.

또한 화합물 1c는 화합물 4의 히드라진과 aminomethylcyclohexanone을 축합고리화반응 시켜서 얻었다.

화합물 1c와 화합물 1d는 다음과 같은 방법에 의하여 합성하였다. 우선 화합물 7에 Lawsson's 시약을 반응시켜서 화합물 8을 얻었고, 요드메틸을 이용하여 이 화합물의 thiol group에 선택적으로 메틸화시켜서 화합물 9를 합성할 수 있었으며, propargyl bromide를 사용하여 이 화합물의 수산기에 알킬화시켜서 목적물인 화합물 1c를 얻었다. 또한 화합물 8에 염소가스를 반응시키면 thiol group이

*연락처



a. propargyl bromide, K_2CO_3 , KI, acetone, reflux 12h b. 1) $NaNO_2$, c-HCl, $-5\sim 5^\circ C$, 1h 2) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, $-30^\circ C \sim 0^\circ C$, 3h c. ethyl 2-cyclohexanecarboxylate, AcOH, reflux 5h d. MeOH, rt, 12h e. acetyl chloride, triethylamine, THF, rt 12h f. TsCl, triethylamine, THF, reflux 5h g. P_2S_5 , toluene, reflux 5h h. methyl iodide, triethylamine, CH_2Cl_2 , rt 12h i. 1) Cl_2 , $CH_2Cl_2 + H_2O$, $0^\circ C \sim rt$ 1h, 2) dimethylamine/ H_2O , rt 12h

Scheme 1

sulfonyl chloride group으로 바뀐 화합물이 얻어지고, 여기에 dimethylamine을 반응시켜서 dimethylaminosulfonyl group이 치환된 화합물 10을 합성하였다. 목적물인 화합물 1d는 화합물 10의 수산기에 propargyl group을 알킬화시켜서 얻었다.

이와 같이 합성된 화합물들은 다음과 같은 방법으로 제조활성을 조사하였다. 면적 150 cm^2 의 플라스틱 폼트에 수도용 복합비료(1 g)를 넣고 물을 가하여 곤죽한 토양을 담았다. 표면에 일년생 잡초종자(피, 물달개비, 올챙이고랭이)를 30-50립 씩 파종 혼입시켰다. 표면을 정지한 후 다년생 잡초(너도방동사나, 올미) 피경을 2-3분씩 재식 하였다. 3엽기의 수도 유묘를 2본 씩 이식하고, 최아된 벼씨를 5립씩 파종한 후 3 cm 깊이로 담수 하였다. 담수 표면에 원제를 아세톤으로 용해시킨 소정 농도의 약제를 점적 처리하고 $25\sim 35^\circ C$ 의 온실에서 생육시키면서 필요시 보광처리 하였고 수위가 변동되지 않도록 항시 물 관리에 주의하였다. 약제

처리 2-3주 후에 증상 및 약효-약해를 평가표에 의해 달관 조사 하였다.

Bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole 화합물 중에서 활성이 매우 좋은 것으로 알려진 S-275는 온실조건에서는 피와 물달개비 등을 16 g/ha의 약량에서도 완전하게 방제하였다. 그러나, 종자로 파종된 벼는 물론 3엽기 벼에도 약해가 심하다는 것을 확인할 수 있었다. 새로 합성한 화합물들은 S-275에 비해서 전반적으로 제조활성이 약하였는데, 특히 큰 그룹이 치환된 1b와 1d는 더욱 약한 경향을 보였다. 그러나, 매우 작은 그룹이 치환된 1e도 S-275에 비해서는 현저히 약한 활성을 보였으나, methylthio group이 치환된 1c는 매우 강한 제조효과와 함께 벼에 대한 선택성의 폭도 넓은 결과를 나타냈다. 비록 S-275에 비해서 제조활성은 약하였으나, 벼에 대한 안전성은 매우 개선된 결과를 보였다. 이와 같은 결과는 기존 제초제들보다 다양한 작물에 대한 선택성을 보유하면서 문제잡초를 효과적으로 방제할 수 있

Table 1. Herbicidal activity of six derivatives 2-(5-propargyloxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole and S-275 in flooded paddy condition

Comp.	Rate (kg/ha)	ORYSA ^{a)}	ORYSA	ECHOR ^{b)}	SCPJU ^{c)}	MOOVA ^{d)}	CYPSE ^{e)}	SAGPY ^{f)}
1a	4.000	0	100	100	60	100	100	0
	1.000	0	100	80	0	80	100	0
	0.250	0	100	60	0	50	100	0
	0.063	0	20	0	0	0	100	0
1b	4.000	0	100	60	0	100	100	0
1c	4.000	30	100	100	100	100	100	100
	1.000	30	100	100	70	100	100	50
	0.250	0	100	100	70	100	100	30
	0.063	0	100	100	40	100	100	0
	0.015	0	50	80	20	90	100	0
1d	4.000	0	0	20	20	90	100	0
1e	4.000	0	100	95	30	100	80	0
	1.000	0	50	50	0	100	0	0
	0.250	0	20	40	0	100	0	0
	0.063	0	0	0	0	30	0	0
s-275	4.000	100	100	100	100	100	90	100
	1.000	70	100	100	100	100	90	100
	0.250	60	100	100	100	100	90	100
	0.063	40	100	100	80	100	40	90
	0.016	20	100	100	70	100	0	30

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

는 신규화합물을 연구하는데 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

Spectral Data :

3-Acetyloxy-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (**1a**): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.28 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.77 (2H, brs), 2.22 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.74-1.19 (8H, m).

3-Toluenesulfonyloxy-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (**1b**): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.68 (2H, s), 2.43 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.71-1.22 (9H, m).

3-Methylthio-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (**1c**): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=6.5 Hz), 4.75 (2H, brs), 3.27 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.88 -1.41 (8H, m).

3-*N,N*-Dimethylaminosulfonyl-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (**1d**): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.32 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.76 (2H, brs), 3.87 (6H, s),

2.87 (1H, m), 2.88 -1.41 (8H, m).

2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (**1e**): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.48 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=6.5 Hz), 4.75 (2H, brs), 3.64 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-1.64 (8H, m).

인용문헌

- Hirai, K. (1999) Structural evolution and synthesis of diphenyl ethers, cyclic imides and related compounds. pp.15~71, *In* Peroxidising herbicides (ed. Boger, P. and Wakabayashi, K.), Springer, Berlin.
- Jeon, D. J., J. N. Lee, H. R. Kim, and E. K. Ryu (1998) The synthesis of a new pyrazolyimidazolinone via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *N*-methyl sydnone with methyl propiolate. *Bull. Korean Chem. Soc.* 19(7):725~726.
- Jeon, D. J., J. N. Lee, H. R. Kim, J. H. Song, I. T. Hwang, and E. K. Ryu (1999) Synthesis of new pyrazoles and their herbicidal effects. *Korean J. Pestic. Sci.* 3(1):96~101.
- Lee, J. N., D. J. Jeon, Y. M. Kim, K. M. Kim, and J. H. Song (2000) Synthesis of new pyrazolyloxazolines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of bi-

cyclic sydnone with benzyl propiolate. Bull. Korean Chem. Soc. 21(8):761~762.
Nagano, E., I. Takemoto, M. Fukushima, R. Yoshida, and H. Matsumoto (1983) Herbicidal 2-substituted phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles. GB 2127410A.

Ryu, E. K., D. J. Jeon, J. H. Song, H. R. Kim, J. N. Lee, K. M. Kim, K. Y. Cho (2001) Herbicidal 2-(5-isoxazolinylmethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives. Korean Pat. 0289470.

Synthesis and herbicidal activities of 2-(5-propargyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole and their related derivatives

Dong Ju Jeon*, Young Mi Kim, Kwaun Yong Park, Hyoung Rae Kim, Jong Hwan Song, In Taek Hwang, and Eung K. Ryu (*Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Taejeon 305-600, Korea*)

Abstract : Of the cyclic imide type compounds, S-275 was known to exhibit a potent herbicidal effects. We have designed and synthesized the compounds having diverse substituents in place of the chlorine group of bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole part of S-275. Their herbicidal activities were studied under flooded paddy conditions. The results showed that the most compounds gave relatively weak herbicidal activities, whereas the compound substituted with methylthio group showed potent herbicidal effects against paddy weeds at a rate of 0.015 kg/ha and improved tolerance on rice compared to S-275.

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