

Epoxy Group이 치환된 헤테로고리형 PPO 저해제의 합성과 제조활성

전동주* · 박관용 · 박창민 · 소원영 · 김형래 · 송종환 · 황인택

한국화학연구원

요 약 : 헤테로고리형 PPO 저해제 화합물들은 강한 제조활성을 갖고 있으면서도 동물과 인간, 환경에 대한 뛰어난 안전성 때문에 최근에 매우 활발하게 연구되고 있는 화합물이다. 우리는 이러한 여러 가지 헤테로고리형 PPO 저해제 화합물 중에서 4,5,6,7-tetrahydroindazole, maleimide 및 tetrahydrophthalimide type 화합물의 페닐 치환기의 5- 위치에 서로 다른 epoxy group이 치환된 6종의 유도체들을 합성하였고, 이들의 제조활성을 논조건에서 시험하였다. 4,5,6,7-tetrahydroindazole 화합물들은 매우 강한 제조활성을 나타냈는데 피와 물 달개비, 너도방동사니 등에 대하여 16 g/ha 이하의 낮은 농도에서도 제조효과가 좋았으며, 벼에 대한 안전성은 뛰어난 결과를 나타냈다.(2005년 3월 16일 접수, 2005년 6월 24일 수리)

Key words : 말레이미드, 에폭시, 4,5,6,7-테트라하이드로인다졸, protox 저해제.

헤테로고리형 PPO 저해제 제조제는 protoporphyrinogen IX oxidase (Protox)라는 효소를 저해하여 제조효과를 발휘하므로 Protox 저해제 제조제로 분류된다 (Hirai, 1999). 헤테로고리형 PPO 저해제 제조제는 대부분 불소와 염소, 알콕시기 등이 치환된 벤젠고리와 질소원자가 포함된 5 각형 혹은 6 각형 헤테로고리의 두 부분으로 구성되어 있다. 그 중에서 5각형 헤테로고리로 이루어진 헤테로고리형 PPO 저해제 제조제가 특히 많이 연구개발 되어왔으며, 그들 중 그림 1의 S-275와 같은 bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole 유도체 및 S-23121 같은 tetrahydrophthalimide type의 화합물이 활성이 매우 좋은 것으로 알려져 있다 (Nagano *et al.*, 1983).

저자 등은 pyrazole 고리를 포함하면서 제조활성을 나타내는 새로운 화합물들의 합성에 관하여 연구하여 왔으며, 그 중에서 몇 가지 화합물들이 피를 포함한 논잡초에 대한 높은 살초효과와 벼에 대한 뛰어난 안

전성이 있음을 발견하였다 (Ryu *et al.*, 2001; Jeon *et al.*, 1998; Jeon *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2000). 이러한 신규 제조제 연구의 일환으로 본 연구에서는 bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole, maleimide 및 phthalimide 유도체의 벤젠고리에 2-fluoro, 4-chloro가 치환되어있고 5 위치에 다양한 epoxy group을 치환시켜 얻은 6종의 화합물의 합성방법을 개발하고, 그 화합물들의 제조활성에 대하여 조사하였다.

Scheme 1에서 보는 것처럼 화합물 2는 화합물 1의 hydroxy group에 탄산칼륨을 염기로 사용하고 아세톤 용매 속에서 환류하여 여러 가지의 allyl bromide를 치환시켜서 얻었다. 화합물 3a~d는 위에서 얻어진 화합물 2의 vinyl group을 MCPBA를 이용하여 epoxy로 산화시켜 합성할 수 있었다. 화합물 6a~b는 화합물 4로부터 위와 유사한 방법으로 합성하였다.

이와 같이 합성된 화합물들은 다음과 같은 방법으로 제조활성을 조사하였다. 면적 150 cm²의 플라스틱 포트에 수도용 복합비료 (1 g)을 넣고 물을 가하여 곤죽한 토양을 담았다. 표면에 일년생 잡초종자 (피, 물 달개비, 올챙이고랭이)를 30-50 립씩 파종 혼입시켰다. 표면을 정지한 후 다년생 잡초 (너도방동사니, 올미) 피경을 2-3분씩 재식 하였다. 3엽기의 수도 유묘를 2 분씩 이식하고, 최아된 벼씨를 5 립씩 파종한 후 3 cm 깊이로 담수 하였다. 담수 표면에 원제를 아세톤으로 용해시킨 소정 농도의 약제를 점적 처리하고 25-35 °C의 온실에서 생육시키면서 필요시 보광처리를 하였고 수위가 변동되지 않도록 항시 물 관리에

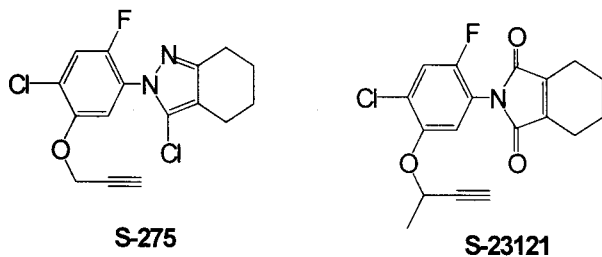
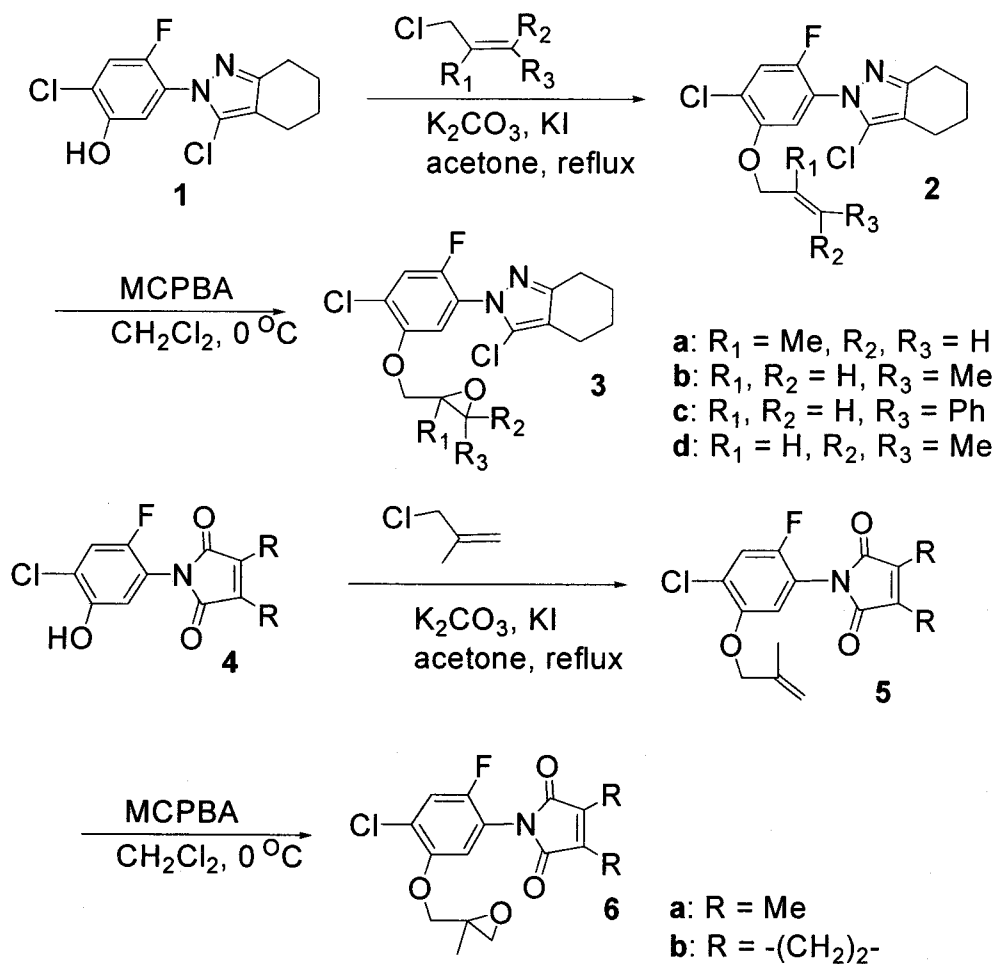


Fig 1. Structures of S-275 and S-23121

* 연락저자



Scheme 1

주의하였다. 약제처리 2-3주 후에 약효 및 약해를 달관 조사 (0: 생물활성이 전혀 나타나지 않은 것, 100:완전히 고사된 것)하였다.

Bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole 화합물 중에서 활성이 매우 좋은 것으로 알려진 대조화합물 S-275는 온실조건에서는 피와 물달개비 등을 16 g/ha의 약량에서도 완전하게 방제하였다. 그러나, 직파벼는 물론 3엽기 벼에도 약해가 심하다는 것을 확인할 수 있었다. 새로 합성한 화합물들 중에서 bicyclic 4,5,6,7-tetrahydroindazole 화합물들은 피와 물달개비, 너도방동사이에 대해서는 강한 제초활성을 나타냈으나, 벼에 대한 약해는 3엽기 및 직파벼에서도 S-275에 비해서 현저하게 개선된 결과를 보였다 (Table 1의 3a, 3b, 3c, 3d). 그러나, maleimide 및 phthalimide 유도체들은 S-275에 비해서 전반적으로 제초활성이 약하였다 (표 1의 3e, 3f). 이와 같은 결과는 기존 제초제들보다 다양한 작물에 대한 선택성을 보유하면서 문제잡초를 효과적으로 방제할 수 있는 신규화합물을

연구하는데 참고자료로서 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

Spectral Data :

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(2-methoxyxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (3a): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.29 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 2.73 (3H, m), 2.50 (2H, m), 1.83 (4H, m), 1.51 (3H, s).

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(3-methoxyxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (3b): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7.29 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J=11.1, 2.7$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J=11.1, 5.1$ Hz), 3.10 (2H, m), 2.70

Table 1. Herbicidal activity of the compound 3a - d, 6a - b and S-275 in flooded paddy condition

Comp.	Rate (kg/ha)	ORYSA ^{a)} (3LEAF) ^{b)}	ORYSA (SEED) ^{c)}	ECHOR	SCPJU	MOOVA	CYPSE	SAGPY
3a	1.000	20	100	100	40	100	100	-
	0.250	0	70	100	30	100	100	-
	0.063	0	0	100	30	100	100	50
	0.016	0	0	100	20	100	100	20
3b	1.000	10	50	100	50	100	100	70
	0.250	0	10	100	30	100	100	60
	0.063	0	0	100	30	100	100	50
	0.016	0	0	10	20	100	0	20
3c	1.000	40	100	100	80	100	100	100
	0.250	20	100	100	20	100	100	90
	0.063	10	100	100	20	100	100	60
	0.016	0	20	100	10	90	30	20
3d	1.000	5	100	100	30	100	100	70
	0.250	0	100	100	30	100	100	50
	0.063	0	100	100	20	100	100	30
	0.016	0	50	100	0	100	50	10
6a	1.000	0	0	100	0	100	100	100
	0.250	0	0	20	0	50	100	0
6b	1.000	0	40	90	10	100	100	0
	0.250	0	0	20	0	70	0	0
S-275	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)}ORYSA:*Oryza sativa* L., ECHOR:*Echinochloa oryzicola*, SCPJU:*Scirpus juncooides*, SCPJU:*Scirpus juncooides* Roxb., MOOVA:*Monochoria vaginalis* Presl., CYPSE:*Cyperus serotinus* Rottb., SAGPY:*Sagittaria pygmaea*.

^{b)}3LEAF:transplanted rice at 3 leaf stge.

^{c)}SEED:directed-seeded rice.

(2H, m), 2.50 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.38 (3H, s).

(4H, m), 1.39 (3H, s), 1.33 (3H, s).

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(3-phenyloxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (3c): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.39-7.26 (6H, m), 7.08 (2H, d, *J*=6.5 Hz), 4.41 (1H, dd, *J*=11.1, 3.0 Hz), 4.18 (1H, dd, *J*=11.1, 6.0 Hz), 3.96 (1H, brs), 3.42 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.50 (2H, m), 1.79 (4H, m).

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(3,3-dimethyloxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole (3d): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.29 (1H, d, *J*=9.4 Hz), 7.04 (1H, d, *J*=6.5 Hz), 4.23 (1H, dd, *J*=11.1, 4.5 Hz), 4.10 (1H, dd, *J*=11.1, 6.0 Hz), 3.19 (1H, dd, *J*=6.0, 4.5 Hz), 2.70 (2H, m), 2.50 (2H, m), 1.82

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(2-methyloxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-maleimide (6a): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.27 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.95 (1H, dd, 1H, d, *J* = 10.6 Hz), 2.89 (1H, d, *J*= 4.9 Hz), 2.73 (1H, d, *J*= 4.9 Hz), 2.50 (2H, m), 2.05 (6H, s), 1.50 (3H, s).

3-Chloro-2-[4-chloro-5-(2-methyloxyran-2-yl)methoxy-2-fluorophenyl]-4,5,6,7-tetrahydrophthalimide (6b): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.27 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.94 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 2.89 (1H, d, *J*

= 4.7 Hz), 2.73 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, 2.42 (4H, m, 1.82 (4H, s, 1.49 (3H, s).

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 pyrazolylimidazolinone 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 pyrazolylisoxazolines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of bicyclic 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 and K. Y. Cho (2001) Herbicidal 2-(5-isoxazolylmethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives. Korean Pat. 0289470.

Synthesis and herbicidal activities of heterocyclic PPO inhibitor derivatives substituted with epoxy groups

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

Abstract : The heterocyclic PPO inhibitor compounds have been studied due to their potent herbicidal effects without toxic to human and animals. We have designed and synthesized 4,5,6,7-tetrahydroindazole, maleimide, and tetrahydrophthalimide compounds carrying diverse epoxide substituents at 5- position of the phenyl group. Their herbicidal activities were evaluated under submerged paddy conditions. These results showed that 4,5,6,7-tetrahydroindazole compounds gave potent herbicidal activities especially to ECHOR, MOOVA, and CYPSE at a relatively low rate of 16 g/ha and improved tolerance on rice compared to S-275 as a standard herbicide in this experiment.

Key words : epoxy, maleimide, phthalimide, protox inhibitor, 4,5,6,7-tetrahydroindazole.

*Corresponding author (Fax : 042-860-7160, E-mail : djjeon@pado.kRICT.re.kr)