

N-[4-Cyano-2-fluoro-5-(substituted)phenyl]-3,4,5,6- tetrahydrophthalimide 유도체의 합성과 제초활성

류재욱* · 정근희 · 고영관 · 우재춘 · 구동완 · 김태준 · 최정섭 · 박채현¹ · 김대황

한국화학연구원 생물화학부, ¹동부한농(주) 농업기술연구소

요약 : N-[4-Cyano-2-fluoro-5-(2-pyrimidinylloxy, 2-benzyloxy 혹은 2-pyridinylloxy)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 유도체를 합성하였고, 밭 조건에서 토양 및 경엽처리후의 제초활성을 온실에서 조사하였다. 이 화합물들의 제초효과는 토양처리보다 경엽처리에서 강하였으며, 광엽 잡초에 대한 제초활성이 화본과 잡초에 대한 활성보다 우수하였다. N-[4-cyano-2-fluoro-5-(2-pyrimidinylloxy)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide가 가장 강한 제초활성을 나타내었을 뿐 만아니라 60 g/ha 농도의 토양처리에서 옥수수에 비교적 안전하였다.(2005년 2월 16일 접수, 2005년 3월 23일 수리)

색인어 : 옥수수 선택성, 제초활성 효과, 테트라히드로 프탈이미드.

제초제 개발 연구의 최근 추세는 protoporphyrinogen IX oxidase (Protox) 저해제나 acetolactate synthase (ALS) 저해제같이 적은 약량으로 뛰어난 제초효과와 작물에 대한 높은 선택성을 갖는 환경친화적이며 인체에 독성이 없는 제초제의 개발에 역점을 두고 연구되고 있다 (Hirai, 1999; Theodoridis 등, 2002; 류 등, 2002). 특히 Protox 저해제는 초기의 diphenyl ether 계통의 화합물에 이어 tetrahydrophthalimide 혹은 다양한 heterocyclic imide 형태의 화합물들이 개발되고 있다 (Hirai, 1999; Theodoridis, 1989). 잔디용으로 개발된 chlorophthalin, 경엽처리용 콩재배지용인 flumichloro-pentyl, 토양처리용 콩재배지용인 flumioxazin 및 경엽처리용 겨울밀용인 cindon-ethyl이 tetrahydrophthalimide 계통의 화합물이다(Hirai 등, 2002). 또한 저자 등은 Protox 저해제 제초활성을 나타내는 tetrahydrophthalimide type의 새로운 화합물들의 합성에 관하여 연구하여 왔으며, 몇 가지 화합물들이 광엽잡초에 대한 높은 활성과 옥수수 등의 작물에 안전성이 있음을 발견하였다 (김 등, 2003).

본 연구에서는 3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 고리와 불소 및 시안기를 갖고 있는 페닐그룹을 기본 골격으로 하면서 페닐의 5번 위치에 다양한 aromatic 그룹이 치환된 새로운 형태의 Protox 화합물들을 합성하고, 이들 화합물들의 제초활성 검정을 통하여 옥수수에 안전하면서 넓은 제초활성 스펙트럼을 가지고 있는

새로운 제초제 개발연구를 하고자 하였다.

목적화합물의 합성은 그림 1에 나타난 방법으로 합성하였다. Ichiki (1986)의 방법으로 합성한 1을 pyridine 혹은 pyrimidine 유도체 (화합물 2) 와 탄산칼륨 염기 하에서 반응시켜 화합물 3을 얻었다. 얻어진 화합물 3을 3,4,5,6- tetrahydrophthalic anhydride와 초산 용매 하에서 반응시켜 목적화합물 4를 합성하였다. 칼럼 크로마토그래피로 정제된 목적화합물 4의 구조는 200 MHz ¹H NMR 분광기 (Varian Gemini 200)로 확인하였고 그 결과는 별첨하였다.

그림 1의 방법으로 얻어진 화합물 4 유도체들의 제초효과는 온실내의 밭 조건에서 아래와 같은 방법으로 시험하였다 (조 등, 1998). 표면적 350 cm² 사각 플라스틱 포트에 사질토양을 일정량씩 담고 파종구를 만들어 준비된 잡초종자를 파종 복토(0.5-1.0 cm)하였다. 대상으로 하였던 잡초는 광엽잡초 4종과 화본과 잡초 4종으로 수수 (SORBI, *Sorghum bicolor*), 피 (ECHCG, *Echinochloa crus-galli*), 바랭이 (DIGSA, *Digitaria sanguinalis*), 미국개기장 (PANDI, *Panicum dichotomiflorum*), 까마중 (SOLNI, *Solanum nigrum*), 자귀풀 (AESIN, *Aeschynomene indica*), 어저귀 (ABUTH, *Abutilon avicennae*), 메꽃 (CAGHE, *Calystegia japonica*) 등 이었으며, 작물로는 옥수수 (ZEAMX, *Zea mays*)를 대상으로 하였다. 작물 및 잡초는 온실에서 생육시키면서 약제를 처리하였는데 파종 후 1일에 발아 전 토양처리 (pre-emergence), 10일에 발아 후 경엽처리(post-emergence)로 구분하였고, 처리량은 14 mL/pot로 하여

*연락저자

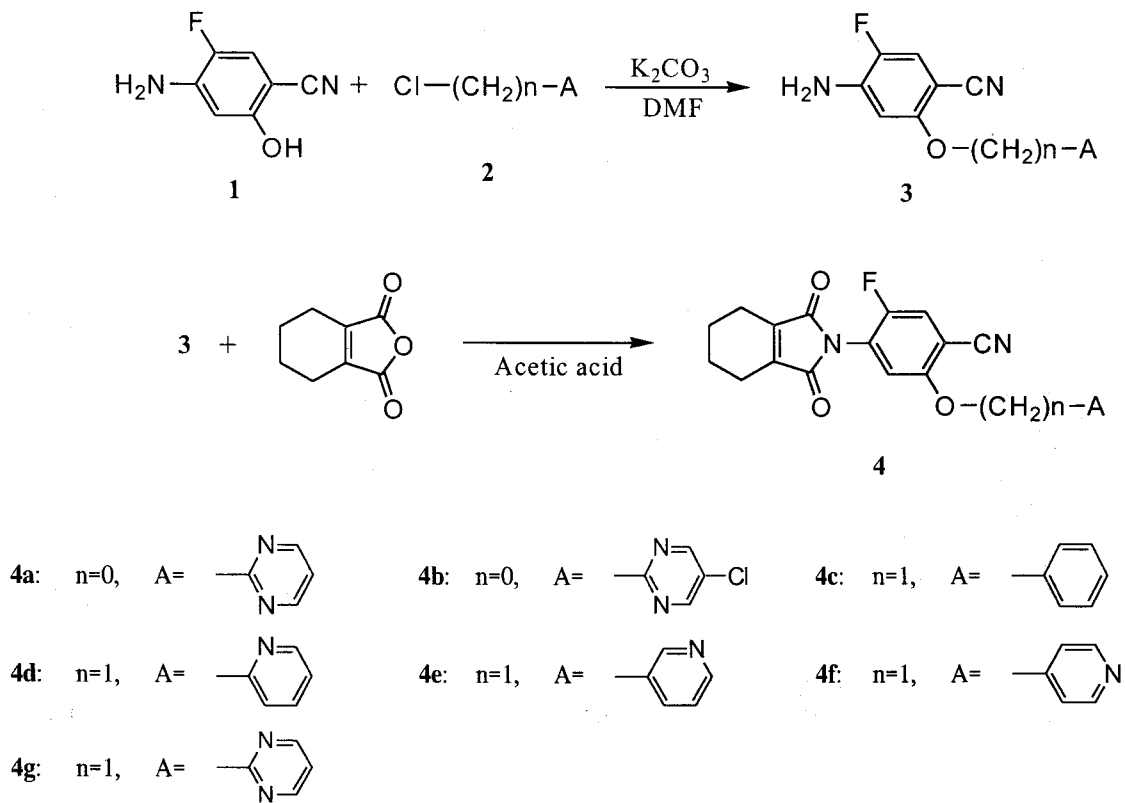


Fig. 1. Synthetic procedure of tetrahydrophthalimides.

토양 표면 또는 식물체의 잎에 고르게 분무 처리하였다. 처리액은 원제를 용매 (acetone)와 계면활성제 (Tween 20)로 용해 희석한 유제를 처리하였고, 제조효과는 약제처리 2주 후 증상 및 약효-약해 기준표에 의한 달관조사 (0-100)를 하였으며 그 결과는 표 1과 같다.

화합물 4 들의 제조활성 효과는 페닐의 5번 위치에 치환된 치환체에 따라 크게 영향을 받았고, 경엽처리 효과가 토양처리 효과보다 상대적으로 강하게 발현되었다. 선행 연구들의 결과 (Lyga 등, 1991; Hiratsuka 등, 1991; Gheodoris, 1997) 와 마찬가지로 광엽에 대한 제조활성이 화분과에 대한 제조활성보다 강하였으며 이는 Protox 저해제의 일반적인 특성으로 생각된다. Pyrimidine 유도체가 pyridine 유도체보다 제조활성이 강하였다. 그러나 pyrimidine에 메틸기를 도입한 4g 는 4a 보다 제조 활성이 감소하였다(표 1). 또한 pyrimidine의 para 위치에 염소를 도입한 4b역시 제조 활성이 감소하는 경향을 보였다. Pyridine 유도체의 경우 경엽처리에서는 광엽에 대한 제조활성이 어느정도 유지되고 있지만 토양처리의 경우 전반적으로 크게 감소하였다. 특히 3-pyridine 과 4-pyridine 유도체의 토양처리에서 활성감소가 심하였다. 이는 4e 와 4f 화합물의 토양 안전성과 관련된 것이 아닌가 추측된다.

그림 1의 화합물 4들은 대체적으로 토양처리가 경엽 처리보다 옥수수에 대한 안전성이 비교적 우수한 것으로 평가된다. 특히 *N*-[4-cyano-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyl-oxy)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide (4a) 는 60 g/ha 의 토양 처리에서 옥수수에 대해서는 안전성이 상대적으로 우수하면서 동시에 화분과 및 광엽 잡초를 모두 잘 방제하였다. 4a 화합물에 대하여는 후속 연구를 진행중이다.

Pyrimidine을 갖고 있는 화합물 4a가 옥수수에 대하여 선택성을 나타내면서 제조활성 효과는 다른 화합물들보다 강한 이유를 본 연구에서는 밝혀내지 못했지만 제조제 관련 후속 연구에 도움이 되는 중요한 자료가 되리라 생각된다.

Spectral Data :

4a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) d 1.80 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.60 (d, 2H)

4b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) d 1.83 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.52 (s, 2H)

4c : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) d 1.83 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26-7.45 (m, 6H)

4d : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) d 1.82 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.45 (d, 1H),

Table 1. Herbicidal activities and corn safety of the compound 4a-g through pre- and post-emergence application under a greenhouse condition

Comp.	Crop		Weed							
		ZEAMX ^{a)}	SORBI	ECHCG	DIGSA	PANDI	SOLNI	AESIN	ABUTH	CAGHE
4a	pre	10	100	100	100	100	100	100	100	100
	post	70	100	100	100	100	100	100	100	100
4b	pre	0	70	70	100	95	100	100	90	70
	post	20	100	100	100	100	100	40	100	100
4c	pre	0	70	80	100	80	100	80	90	80
	post	60	70	80	95	100	100	100	100	100
4d	pre	0	40	40	100	100	100	0	0	0
	post	20	90	100	60	20	100	100	100	100
4e	pre	0	0	0	0	0	90	0	0	0
	post	0	30	20	0	0	100	100	100	100
4f	pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	post	20	20	0	0	20	100	70	100	100
4g	pre	0	50	50	100	100	100	20	0	100
	post	30	100	70	100	40	100	100	100	100

^{a)}ZEAMX, *Zea mays*; SORBI, *Sorghum bicolor*; ECHCG, *Echinochloa crus-galli*; DIGSA, *Digitaria sanguinalis*; PANDI, *Panicum dichotomiflorum*; SOLNI, *Solanum nigrum*; AESIN, *Aeschynomene indica*; ABUTH, *Abutilon avicennae*; CAGHE, *Calystegia japonica*.

Each value represents % of control at 60 g/ha., 0: no effect, 100: complete kill according to visual rating.

7.65 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.6 (d, 1H)

4e : ¹H NMR (CDCl₃) d 1.84 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.6 (m, 2H)

4f : ¹H NMR (CDCl₃) d 1.83 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.26-7.45 (m, 3H), 8.66 (d, 2H)

4g : ¹H NMR (CDCl₃) d 1.81 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.77 (d, 2H)

감사의 글

본 과제를 수행중 운명을 달리하신 故 장해성 박사님의 명복을 빕니다.

인용문헌

Gheodoridis, G. (1997) Structure-activity relationship of herbicidal aryltriazolinones. *Pesticide Science* 50:283~290.

Hirai, K. (1999) Structural evolution and synthesis of diphenyl ethers, cyclic imides and related compounds. pp.24~37, *In Peroxidising herbicides* (ed. Boger, P. and K. Wakanayashi), Springer, Berlin.

Hirai, K., A. Uchida and R. Ohno (2002) Major synthetic routes for modern herbicide classes and agrochemical characteristics, pp.255~278, *In Herbicide classes in development* (ed. Boger, P. and K. Wakanayashi), Springer, Berlin.

Hiratsuka, M., N. Hirata and K. Saito (1991) Preparation of pyrimidine derivatives as wide spectrum herbicides, JP 03240787.

Ichiki, T. (1986) Process for producing tetrahydrophthalimides, US 4563535.

Lyga, J. W., R. M. Patera, G. Theodoridis, B. P. Halling, F. W. Hotzman and M. J. Plummer (1991) Synthesis and quantitative structure-activity relationships of herbicidal N-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides. *J. Agric. Food Chem.* 39: 1667~1673.

Theodoridis, G. (1989) Preparation of N-phenyl

tetrahydrophthalimides as herbicides, US 4816065.
 Theodoridis, G., T. B. Bahr, S. Crawford, B. Dugan, W. H. Hotzman, L. L. Maravetz, S. Sehgel and D. P. Suarez (2002) Synthesis and structure-activity of novel 3-(4,6-substituted benzoheterocycl)uracil herbicides, pp. 96-107, *In* Synthesis and chemistry of agrochemicals VI, ACS symposium series 800, (ed. Baker, D. R., J. G. Fenyas, G. P. Laahm, T. P. Selby and T. M. Stevenson), ACS, Washington.
 김대황, 정근희, 장해성, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동

완, 김태준, 최정섭 (2003) 제조활성을 가지는 3,4,5,6-테트라히드로프탈이미드계 화합물. 대한민국 특허:03-69321.
 류재욱, 김병철, 정근희, 장해성, 고영관, 우재춘, 구동완, 김대황 (2002) 신규 Sulfonylurea 제초제의 합성과 제조특성. *농약과학회지* 9(4):320~323.
 조광연 (1998) 신농약 효능검사 및 기반기술연구, p.901, 과학기술부 선도기술개발사업 2단계 최종보고서.

Synthesis and herbicidal activities of *N*-[4-Cyano-2-fluoro-5-(substituted)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides
 Jae Wook Ryu*, Kun Hoe Chung, Young Kwan Ko, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Tae-Joon Kim, Jung Sub Choi, Chae Hyun Park¹, Dae-Whang Kim(*Korea Research Institute of Chemical Technology, Yuseong, P.O. Box 107, Teajon 305-606, Korea, ¹Dongbu Hannong Chemical Co., Ltd, Hwasung, Gyeonggi 445-960, Korea*)

Abstract : A series of *N*-[4-cyano-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyloxy, 2-benzyloxy or 2-pyridinyloxy)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides was synthesized, and the herbicidal activities of those derivatives were evaluated through pre- and post-emergence application under upland conditions in a greenhouse. The results showed that most compounds resulted in stronger herbicidal activity on broadleaf weeds than on grass weeds and higher through post-emergence than pre-emergence application. The *N*-[(4-cyano-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyloxy) phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide showed the best weed control efficacy and marginal corn safety at a rate of 60 g/ha through pre-emergence application.

Key words : tetrahydrophthalimide, herbicidal activity, corn tolerance.

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