

피리미딘이 치환된 3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 유도체의 합성과 제조활성

류재욱* · 이민주 · 정근희 · 고영관 · 우재춘 · 구동완 · 김태준¹ · 최정섭 · 김대황

한국화학연구원 생명화학연구단, ¹(주)동부한농 농생명연구소

요약 : 피리미딘기가 치환된 3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 유도체를 합성하였고, 밭 조건에서 토양 및 경엽처리 제조 활성을 온실에서 조사하였다. 이 화합물들의 제조효과는 화분과 잡초에 비해 광엽 잡초에서 상대적으로 우수하였으며 피리미딘 치환체의 영향을 크게 받았다. N-[4-chloro-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyl-oxyl)-phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide가 가장 강한 제조활성을 나타내었을 뿐만 아니라, 60 g ha⁻¹ 약량의 토양 처리에서 옥수수에 비교적 안전하였다. (2006년 11월 12일 접수, 2006년 12월 23일 수리)

색인어 : 옥수수 선택성, 제조활성 효과, 테트라히드로 프탈이미드, 피리미딘

제조제 개발 연구의 최근 추세는 적은 약량으로 뛰어난 제조효과와 작물에 대한 높은 선택성을 나타내면서도 환경 친화적이며 인체에 독성이 없는 제조제의 개발이 강조되고 있다(Hirai, 1999; Theodoridis 등, 2002; 류 등, 2005). Protoporphyrinogen IX oxidase (Protox) 저해제나 acetolactate synthase 저해제 개발 연구가 대표적인 예이다(류 등, 2002; 김 등, 2003; 고 등, 2006). Protox 저해 제조제는 식물체의 엽록소 생합성 과정에 관여하는 중요한 효소인 Protox와의 강한 결합을 통하여 광반응에 의해 식물체내에서 활성 산소를 생성시켜 그 결과 식물을 고사시키는 작용기작 (Matsumoto, 2002)을 가진 것으로 알려져 있다. 잔디용으로 개발된 chlorophthalin, 콩 재배지에서 경엽처리제인 flumichlorac-pentyl, 콩 재배지에서 토양처리제인 flumioxazin 및 겨울밀 재배지에서 경엽처리제인 cindon-ethyl 등이 tetrahydrophthalimide를 갖고 있는 Protox 저해제들이다(Hirai 등, 2002). 그렇지만 아직도 다양한 작물에 대한 선택성과 잡초 방제력 향상 등과 같은 여러 부분이 개선되어야 하는 것으로 알려져 있으며, 이를 위하여 새로운 구조의 골격을 가진 Protox 저해 제조제 개발 연구들이 활발히 진행되고 있다(Hirai, 1999, Hirai 등 2002). 저자 등은 Protox 저해 제조활성을 나타내는 tetrahydrophthalimide type의 새로운 화합물의 합성에 관하여 연구하여 왔으며, 몇 가지 화합물이 광엽 잡초에 대한 높은 활성과 옥수수 등의 작물에 안전성이 있음을 발견하였다(김 등, 2003; 류

등, 2005).

본 연구에서는 3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 고리와 불소 및 염소를 갖고 있는 페닐 그룹을 기본 골격으로 하면서 페닐의 5번 위치에 다양한 그룹이 치환된 피리미딘이 치환된 새로운 형태의 Protox 저해 화합물들을 합성하고, 이 화합물들의 제조활성 검정을 통하여 옥수수에 안전하면서 넓은 제조활성 스펙트럼을 갖는 새로운 제조제를 합성하고자 하였다.

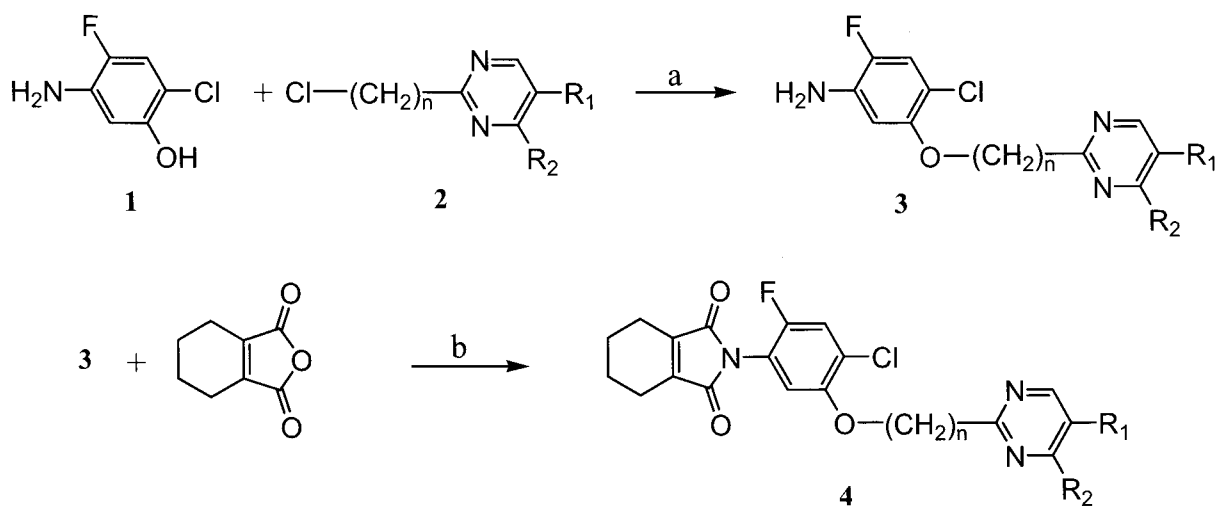
목적화합물의 합성은 Scheme 1에 나타낸 방법으로 합성하였다. Ichiki(1986)의 방법으로 합성한 1을 pyrimidine 유도체(화합물 2)와 탄산칼륨 염기 하에서 반응시켜 화합물 3을 얻었다. 얻어진 화합물 3을 3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride와 초산 용매 하에서 반응시켜 목적 화합물 4를 합성하였다. 칼럼 크로마토그래피로 정제된 목적 화합물 4의 구조는 200 MHz ¹H NMR 분광기(Varian Gemini 200)로 확인하였다(표 1).

그림 1의 방법으로 얻어진 화합물 4 유도체들의 제조효과는 온실내 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 광엽 잡초 4 종과 화분과 잡초 4 종으로 수수(SORBI, *Sorghum bicolor*), 피(ECHCG, *Echinochloa crus-galli*), 바랭이(DIGSA, *Digitaria sanguinalis*), 미국개기장(PANDI, *Panicum dichotomiflorum*), 까마중(SOLNI, *Solanum nigrum*), 자귀

*연락처자

Table 1. ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) spectral data for compounds 4a - 4k

Compound	n	R ₁	R ₂	Chemical Shift(δ)
4a	0	H	H	1.82(m, 4H), 2.43(m, 4H), 7.08(t, 1H), 7.21(d, 1H), 7.37(d, 1H), 8.56(d, 2H)
4b	0	Cl	H	1.68(m, 4H), 2.30(m, 4H), 7.06(d, 1H), 7.24(d, 1H), 8.35(s, 2H)
4c	0	CO ₂ Et	H	1.44(t, 3H), 1.83(m, 4H), 2.44(m, 4H), 4.42(q, 2H), 7.22(d, 1H), 7.38(d, 1H), 9.11(s, 2H)
4d	0	CN	H	1.80(m, 4H), 2.44(m, 4H), 7.21(d, 1H) 7.38(d, 1H), 8.8(s, 2H)
4e	0	Et	H	1.26(t, 3H), 1.82(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.63(q, 2H), 7.21(d, 1H), 7.37(d, 1H), 8.39(s, 2H)
4f	0	Br	H	1.83(m, 4H), 2.44(m, 4H), 7.20(d, 1H), 7.37(d, 1H), 8.57(s, 2H)
4g	0	H	Cl	1.82(m,4H), 2.43(m, 4H), 6.93(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.41(d, m), 8.49(d, 1H)
4h	0	H	CH ₃	1.83(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.50(s, 3H), 6.94(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.35(d, 1H), 8.35(d, 1H)
4i	0	H	CH ₂ COOEt	1.26(t, 3H), 1.82(m, 4H), 2.42(m, 4H), 3.78(s, 2H), 4.21(q, 2H), 7.12(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.35(d, 1H), 8.47(d, 1H)
4j	0	H	O-Ph	1.81(m, 4H), 2.41(m, 4H), 6.61(d, 1H), 7.1-7.4(m, 7H), 8.34(d, 1H)
4k	1	H	H	1.81(m, 4H), 2.40(m, 4H), 5.35(s, 2H), 6.89(d, 1H), 7.2-7.31 (m, 2H), 8.78 (d, 2H)



a. K₂CO₃/DMF, b. CH₃COOH/Δ

Scheme 1

풀 (AESIN, *Aeschynomene indica*), 어저귀(ABUTH, *Abutilon theophrasti*), 메꽃(CAGHE, *Calystegia japonica*) 등 이었으며, 작물로는 옥수수(ZEAMX, *Zea mays*)를 대상으로 하였다. 작물 및 잡초는 온실에서 생육시키면서 약제를 처리하였는데, 파종 후 1 일에 발아 전 토양처리(pre-emergence), 10일에 발아 후 경엽처리(post-emergence)로 구분하였고, 처리량은 14 mL/pot로 하여 토양 표면 또는 식물체의 잎에 고르게 분무 처

리하였다. 처리액은 원제를 용매(acetone)와 계면활성제(Tween 20)로 용해 희석한 유제를 처리하였고, 제조 효과는 약제처리 2주 후 증상 및 약효-약해 기준표에 의한 달관조사(0~100)를 하였으며 그 결과는 표 2와 같다.

4 화합물들의 제조활성 효과는 페닐의 5번 위치에 치환된 피리미딘의 종류에 따라 크게 영향을 받았다. 피리미딘의 4번 위치 혹은 5번 위치에 치환체를 도입

Table 2. Herbicidal activities and corn safety of the compound 4a-k through pre- and post-emergence application under upland condition in a greenhouse

Comp.	Crop		Weeds							
		ZEAMX ^{a)}	SORBI	ECHCG	DIGSA	PANDI	SOLNI	AESIN	ABUTH	CAGHE
4a	pre	10	100	100	100	100	100	100	100	100
	post	40	100	100	100	100	100	100	100	100
4b	pre	0	100	100	100	100	100	40	100	100
	post	40	70	40	90	100	100	100	100	100
4c	pre	0	20	0	50	95	95	0	0	0
	post	40	50	70	70	70	100	100	100	95
4d	pre	0	100	100	100	100	100	40	100	100
	post	40	50	60	70	70	100	100	100	95
4e	pre	0	70	80	100	100	100	0	100	0
	post	50	80	90	95	100	100	100	100	100
4f	pre	0	70	95	100	100	100	0	90	95
	post	40	60	90	90	90	100	100	100	100
4g	pre	0	0	0	100	90	100	20	100	0
	post	20	30	20	30	20	100	95	100	80
4h	pre	0	100	90	100	100	100	100	100	100
	post	10	95	90	100	100	60	100	100	100
4i	pre	0	50	20	100	100	100	95	100	100
	post	10	100	100	80	40	100	90	100	100
4j	pre	0	70	0	100	100	100	80	100	0
	post	10	30	30	60	30	100	90	100	100
4k	pre	0	95	100	100	100	100	100	100	0
	post	70	100	90	80	100	95	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 theophrasti*; CAGHE, *Calystegia japonica*.

Each value represents % of control at 60 g ha⁻¹, 0: no effect, 100: complete kill according to visual rating.

하면 오히려 제초활성이 감소하는 경향을 보였다. 선행 연구 결과(Lyga 등, 1991; Hiratsuka 등, 1991; 류 등, 2005)와 마찬가지로 광엽에 대한 제초활성이 화본과보다 강하였으며 이는 Protox 저해제의 일반적인 특성으로 생각된다. 또한 대부분의 화합물들이 선행 연구 결과와 마찬가지로 경엽처리 효과가 토양처리 효과보다 상대적으로 강하게 발현되고 있었지만(류 등, 2005), 피리미딘의 5번 위치에 -Cl, -Br 등이 치환된 화합물들은 예외적으로 토양처리가 더 강한 활성을 나타내었다. 흥미로운 결과로 후속연구가 필요하다고 생각된다. 4 화합물들은 대체적으로 옥수수에 대한 안전성이 토양처리가 경엽처리 보다 비교적 우수하였다.

특히 N-[4-chloro-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyl)oxy]phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide(4a)는 60 g ha⁻¹ 약량의 토양

처리에서 옥수수에 대해서는 안전성이 우수하면서 동시에 화본과 및 광엽 잡초를 모두 잘 방제하는 결과를 보였다.

결론적으로 Pyrimidine 그룹이 옥수수에 대하여 선택성을 나타내면서 제초활성에 중요한 역할을 한다는 사실을 밝혀냈으며, 이를 최적화하는 후속 연구가 진행되고 있다.

인용문헌

- 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.
- Matsumoto, H. (2002) Inhibition of protoporphyrinogen oxidase: a brief update, pp.151~161, *In* Herbicide classes in development (ed. Boger, P. and K. Wakanayashi), Springer, Berlin.
- 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. Fenyves, G. P. Laahm, T. P. Selby and T. M. Stevenson), ACS, Washington.
- 고영관, 정근희, 류재욱, 우재춘, 구동완, 최정섭, 김준영, 김태준, 권오연, 정봉진, 김대황 (2006) 아미드 치환체를 갖는 히단토티계 화합물의 합성과 제조활성연구, *농약과학회지*, 10(2):153~156.
- 김대황, 정근희, 장해성, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 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.
- 류재욱, 정근희, 고영관, 우재춘, 구동완, 김태준, 최정섭, 박채현, 김대황 (2005) N-[4-cyano-2-fluoro-5-(substituted)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 유도체의 합성과 제조특성, *농약과학회지*, 9(1):108~111.
- 조광연 (1998) 신농약 효능검사와 기반기술연구, p.901, 과학기술부 선도기술개발사업 2단계 최종보고서.

Synthesis and herbicidal activities of 3,4,5,6- tetrahydrophthalimides substituted with pyrimidines

Jae Wook Ryu*, Min Ju Lee, Kun Hoe Chung, Young Kwan Ko, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Tae-Joon Kim¹, Jung Sub Choi, Dae-Whang Kim(Korea Research Institute of Chemical Technology, Yusung, P.O. Box 107, Teajon 305-606, Korea, ¹Dongbu Agrolife Research Institute, Moonji-dong, Daeduck Science Town, Daejeon, 305-708, Korea)

Abstract : A series of N-[4-chloro-2-fluoro-5-(2-(substituted)pyrimidinyl)oxy]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 activities on broadleaf weeds than on grass weeds. The N-[4-chloro-2-fluoro-5-(2-pyrimidinyl)oxy]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 word : tetrahydrophthalimide, pyrimidine, herbicidal activity, corn tolerance.

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