

아미드 치환체를 갖는 히단토인계 화합물의 합성과 제조활성 연구

고영관* · 정근희 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최정섭 · 김준영 · 김태준¹ · 권오연¹ ·
정봉진¹ · 김대황

한국화학연구원, ¹(주)동부한농 농생명 연구소

요약 : 환경친화형 신규 제초제 개발 연구의 일환으로 아미드 치환체를 갖는 히단토인계 Protoporphyrinogen IX oxidase 저해 화합물 **5a - 5i**들을 합성하였으며, 온실에서 발조건 경엽처리 제조활성 시험을 실시하였다. 합성된 화합물 중에서 벤질 아미드 치환체를 갖는 화합물들의 제조활성이 우수하였으며 화합물 **5h**는 대조 화합물인 fluthiacet-methyl과의 비교시험 결과 발조건에서 문체잡초인 바랭이와 자귀풀에 대한 활성이 보다 우수하였다. (2006년 3월 20일 접수, 2006년 6월 20일 수리)

색인어: 히단토인계 화합물, Protoporphyrinogen IX oxidase 저해제, 신규 제초제, 경엽처리 제조활성

최근 전 세계 제초제 연구 그룹들의 신규 연구는 주로 낮은 처리약량에 의하여 인축과 환경에 안전한 특성을 갖는 환경 친화적인 제초제 개발에 집중되어 있다.

지금 연구되고 있는 여러 제초제 계열 중에서 Protoporphyrinogen IX oxidase (Protox) 저해 제초제는 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. 이 제초제는 분지 아미노산의 생합성 과정에 중요한 효소인 Acetolactate synthase(ALS)를 저해하는 (Schloss, 1994) 제초제와 함께 환경친화 제초제의 특성을 가진 대표적인 계열로 평가 되면서 특히 1980년 대 이후에 많은 연구자들의 집중적인 연구 대상이 되어 왔다. 그 연구 결과 몇몇 제초제들이 상품화에 성공하였으나 아직도 다양한 작물에 대한 선택성과 화분과 잡초 방제력 향상 등의 여러 부분이 개선되어야 하는 것으로 알려져 있으며, 이를 위하여 새로운 scaffold를 가진 Protox저해 제초제 개발 연구들이 활발히 진행되고 있다(Theodoridis, 1997; Hirai, 1999; Hirai 등, 2002).

본 연구에서는 신규 환경친화형 Protox 저해 제초제 개발연구의 일환으로써 (류 등, 2005) 작물에 대한 선택성과 잡초 방제력을 개선할 목적으로, 저자들은 히단토인계 scaffold를 포함하는 새로운 Protox 저해 화합물들을 합성하였으며 온실에서 발조건 경엽처리 제

조활성을 조사하였다. 히단토인계 Protox 저해제의 새로운 subgroup 으로 본 저자들은 아미드기를 도입하였는데, 문헌상에는 다른 scaffold에서 이 subgroup을 이용한 다양한 Protox 저해 제초제 개발이 보고되어 있다(Suchy 등, 1991; Wender 등, 1991).

아미드 치환기를 갖는 히단토인계 Protox저해 화합물을 합성하여 목적하는 아미드 치환체를 갖는 히단토인계 Protox 저해 화합물의 합성방법은 다음 Scheme 1과 같다.

문헌(Fischer, 1993)에 알려진 2-시아노-5-아미노-4-플루오로 페놀 **1**을 출발물질로 염기 존재하에 벤질 토실 락테이트 및 벤질 2-브로모 에스테르와 반응시켜 아닐린 화합물 **2**를 합성하고, 아닐린 화합물 **2**를 톨루엔 용매중에서 포스겐과 반응시켜 이소시아네이트기로 변환하고 여기에 *in situ*로 피페롤린산 에틸 에스테르 염산염과 염기를 가하여 반응시킨 후에 DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene) 촉매 하에서 가열 환류시키면서 고리화 반응을 시키면 히단토인 고리를 가진 벤질 에스테르 화합물 **3**을 얻었다. 이 벤질 에스테르 **3**를 팔라듐 촉매하에서 수소화 반응을 하여 카르복실산 화합물 **4**를 합성하였다. 이 카르복실산 화합물 **4**를 티오닐 클로라이드로 활성화 시킨 후에 여러 다양한 아민 화합물과 반응시키면 원하는 히단토인계 목적화합물 **5a - i**를 얻었다. 생성된 신규 히단토인계 화합물 **5a - i**의 구조는 표 1에서 나타난 바와 같이 200 MHz 수소 핵자기 공명 분광기를 이용하여 확인할 수 있었다.

*연락저자

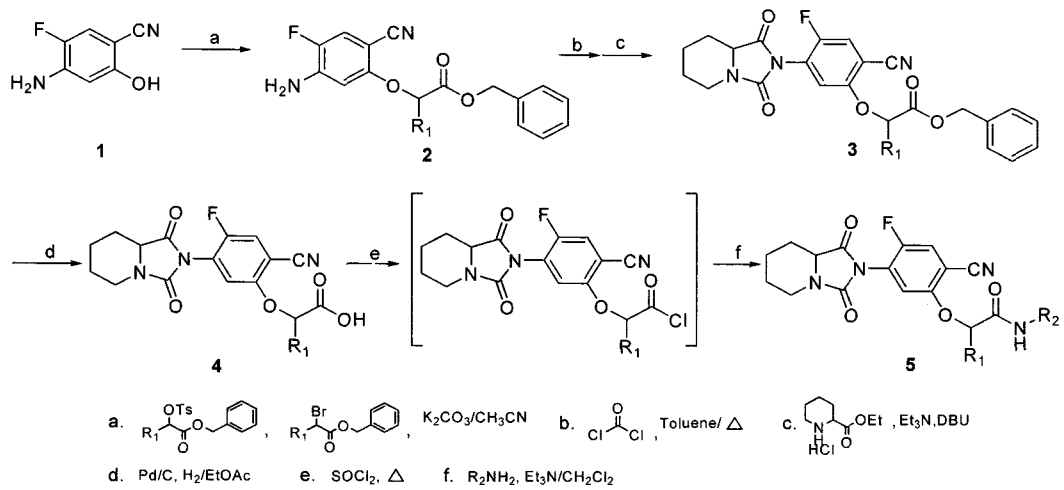
Table 1. ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) spectral data for compounds 5a~5i

Compound	R ₁	R ₂	Chemical Shift(δ)
5a	CH ₃	CH ₃	1.45-1.88(m,4H), 1.67(d,3H, J =6.4Hz), 2.00-2.15(m,1H) 2.20-2.35(m,1H), 2.80-3.02(m,1H), 2.88(d,2H, J =5Hz), 3.88-4.05(m,1H), 4.18-4.28(m,1H), 4.78(q,1H, J =6.4Hz) 6.50(br.s,1H), 6.88(d,1H, J =5.6Hz), 7.43(d,1H, J =8.4Hz)
5b	CH ₃	Cyclopropyl	0.50-0.60(m,4H), 0.80-0.90(m,2H), 1.45-1.88(m,4H), 1.67(d,3H, J =6.4Hz), 2.00-2.15(m,1H), 2.20-2.35(m,1H) 2.65-2.80(m,1H), 2.80-2.95(m,1H) 3.88-4.05(m,1H), 4.18-4.28(m,1H), 4.75(q,1H, J =6.4Hz), 6.65((br.s,1H), 6.88(d,1H, J =5.6Hz), 7.44(d,1H, J =8.4Hz)
5c	CH ₃	CH ₂ CF ₃	1.45-1.88(m,4H), 1.65(d,3H, J =6.4Hz), 2.02-2.15(m,1H) 2.25-2.33(m,1H), 2.82-3.05(m,1H), 3.90-4.05(m,3H), 4.20-4.32(m,1H),4.82(q,1H, J =6.4Hz)6.85(br.s,1H), 6.90 (d,1H, J =5.6Hz), 7.46(d,1H, J =8.4Hz)
5d	H	CH ₂ CF ₃	1.45-1.88(m,4H), 2.00-2.15(m,1H), 2.20-2.30(m,1H), 2.82-3.02(m,1H), 3.85-4.15(m,3H), 4.20-4.30(m,1H), 4.66(s,2H), 6.90-7.05(m,2H), 7.45(d,1H, J =8.4Hz)
5e	H	CH ₂ C ₆ H ₄ (3-CH ₃)	1.45-1.88(m,4H), 2.00-2.15(m,1H), 2.20-2.30(m,1H), 2.35(s,3H), 2.82-3.02(m,1H), 3.90-4.00(m,1H), 4.20 -4.30(m,1H), 4.50(d,2H, J =5.8Hz), 4.60(s,2H), 6.88- 7.20(m,6H), 7.45(d,1H, J =8.6Hz),
5f	CH ₃	C ₆ H ₄ (3-CH ₃)	1.45-1.88(m,4H), 1.67(d,3H, J =6.4Hz), 2.00-2.15(m,1H) 2.20-2.35(m,1H), 2.33(s,3H), 2.82-2.98(m,1H) 3.88- 4.05(m,1H), 4.18-4.28(m,1H), 4.80(q,1H, J =6.4Hz) 6.90-7.50(m,6H), 8.47(br.s,1H)
5g	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ (2-CH ₃)	1.40-1.85(m,4H), 1.64(d,3H, J =6.6Hz), 2.00-2.15(m,1H) 2.20-2.35(m,1H), 2.25(s,3H), 2.82-2.98(m,1H), 3.88- 4.05(m,1H), 4.18-4.28(m,1H), 4.38-4.60(m,2H), 4.81 (q,1H, J =6.6Hz), 6.80(br.s,1H),6.88(d,1H, J =5.6Hz), 7.11 (s,4H), 7.37(d,1H, J =8.6Hz)
5h	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ (3-CH ₃)	1.45-1.88(m,4H), 1.67(d,3H, J =6.4Hz), 2.00-2.15(m,1H) 2.20-2.35(m,1H), 2.33(s,3H), 2.82-2.98(m,1H), 3.88- 4.05(m,1H), 4.18-4.28(m,1H), 4.38-4.58(m,2H), 4.80 (q,1H, J =6.4Hz), 6.80(br.s,1H), 6.95-7.25(m,5H), 7.43 (d,1H, J =8.4Hz)
5i	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ (3-CH ₃)	1.05(t,3H, J =7.2Hz), 1.40-1.82(m,4H), 1.95-2.35(m,4H) 2.27(s,3H), 2.85-3.0(m,1H), 3.85-4.0(m,1H), 4.2-4.3 (m,1H), 4.30-4.70(m,3H), 6.60(br.s,1H), 6.93(d,1H, J =5.6Hz), 7.16(br.s,4H), 7.43(d,1H, J =8.4Hz)

신규 유도체의 제조활성은 다음과 같은 방법으로 온실에서 발조건 경엽처리를 하여 시험하였다(조, 1998). 적당량의 비료가 포함된 사질토양을 살균한 다음 350 cm²의 시험용 포트에 작물중에서 옥수수(ZEAMX, *Zea mays*), 잡초 중에서 바랭이(DIGSA, *Digitaria sanguinalis*), 까마중(SOLNI, *Solanum nigrum*), 자귀풀(AESIN, *Aeschynomene indica*), 어저귀(ABUTH, *Abutilon avicennae*), 도꼬마리(XANXI, *Xanthium strumarium*), 메꽃(CAGHE, *Calystegia*

japonica) 등의 식물 종자를 파종하고 0.1~1 cm로 복토하였다. 파종 10일후에 경엽처리를 하였다.

처리량은 14 mL pot⁻¹로 하여 식물체의 잎에 고르게 분무하였다. 처리액은 원제를 아세톤과 Tween 20으로 용해, 희석한 유제를 처리하였고, 제조효과는 약제처리 2주 후 증상 및 약효, 약해 기준표에 의한 달관조사(0~100)를 하였으며 그 결과는 표 2 및 3과 같다.



Scheme 1

Table 2. Herbicidal activities of compounds **5a-5i** under postemergence upland greenhouse condition at 16 g a.i. ha⁻¹

Compound	Crop		Weeds				
	ZEAMX	DIGSA	SOLNI	AESIN	ABUTH	XANXI	CAGHE
5a	20	30	100	90	100	80	100
5b	20	20	100	100	100	30	100
5c	20	0	40	70	100	0	70
5d	0	0	20	40	95	50	20
5e	30	30	90	80	100	60	70
5f	0	100	100	90	100	30	80
5g	0	80	100	100	100	80	100
5h	0	80	100	100	100	100	100
5i	40	70	100	90	100	100	100

ZEAMX, *Zea mays*; DIGSA, *Digitaria sanguinalis*; SOLNI, *Solanum nigrum*; AESIN, *Aeschynomene indica*; ABUTH, *Abutilon avicennae*; XANXI, *Xanthium strumarium*; CAGHE, *Calystegia japonica*. Each value represents % of control at 16 g a.i. ha⁻¹, 0: no effect, 100: complete kill according to visual rating.

Table 3. Comparative postemergence screenig data of **5h** and fluthiacet-methyl

Compound	Application Rate(g ai/ha)	Crop		Weeds				
		ZEAMX	DIGSA	SOLNI	AESIN	ABUTH	XANXI	CAGHE
5h	60	20	100	100	100	100	100	100
	16	0	80	100	100	100	100	100
	4	0	0	80	100	100	80	90
fluthiacet-methyl	60	10	50	100	100	100	100	100
	16	10	30	100	70	100	100	100
	4	0	0	100	60	100	100	100

표 2에서 보는 바와 같이 알킬 및 치환된 페닐의 아미드 화합물 **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, 및 **5f** 중에서 특히 electron-withdrawing 작용기가 치환체에 있는 화합물 **5c**와 **5d**는 자귀풀을 제외한 대부분의 광엽잡초에 대한 활성이 약하게 나타났으며 화합물 **5a**, **5b** 및 **5f**들은 화본과 잡초인 바랭이와 광엽 문제의 잡초인 도꼬

마리에 대한 활성이 상대적으로 약했다.

벤질 아미드 치환체를 포함하는 화합물 **5e**, **5g**, **5h** 및 **5i** 중에서는 3-methyl benzyl amide 화합물 **5h**의 활성이 가장 우수하였으며 처리 약량에서 옥수수에 대한 약해도 보이지 않았다. 이 시험 결과를 토대로 하여 화합물 **5h**를 문헌(Hirai 등, 2002)에 보고된 Protox

저해 옥수수 제초제인 fluthiacet-methyl을 대조 화합물로 비교하여 농도별 경엽 처리 시험을 하였으며 그 결과를 표 3에 나타냈다. 시험한 잡초중에서 바랭이와 자귀풀에 대한 제초활성은 5h가 더 우수하였고, 그 외의 다른 잡초에 대한 활성은 16g (a.i. ha⁻¹) 처리 농도 이상에서는 비슷하였고 4g (a.i. ha⁻¹) 농도에서는 fluthiacet-methyl이 조금 강하게 나타났으며 옥수수에 대한 약해는 비슷한 수준이었다.

결론적으로 벤질 아마이드 치환체가 히단토인계 Protox 화합물의 제초활성에서 중요한 역할을 한다는 사실을 밝혀냈으며, 합성된 유도체중에서 화합물 5h는 경엽처리 시험에서 옥수수에 대한 선택성을 갖고 있으며, 여러 발 잡초에 대한 제초활성이 뛰어난 새로운 화합물로서, 이를 최적화하는 후속 연구가 진행되고 있다.

인용문헌

- Suchy, M., J. Wender, P. Winternitz and M. Zeller (1991) 3-Aryluracils for the control of weeds. U.S. Patent 5041156.
- Wender, J., P. Winternitz and M. Zeller (1991) Heterocyclic compounds. U.S. Patent 5017211.
- Fischer, R., U. Jensen-Korte, F. Kunisch, A. Marhold, P. Ooms, O. Schallner, H-J. Santel, R. R. Schmidt and H. Strang (1993) Herbicidal N-aryl-substituted nitrogen-containing heterocycles. U.S. Patent 5221318.
- Schloss, J. V. (1994) Recent advance in understanding the mechanism and inhibition of acetolactate synthase. pp.3~14, *In* Herbicide inhibiting branched-chain amino acid biosynthesis-recent development (ed. Schloss, J. V.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Theodoridis, 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* peroxidizing 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.
- 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.
- 류재욱, 정근희, 고영관, 우재춘, 구동완, 김태준, 최정섭, 박채현, 김대황 (2005) N-[4-cyano-2-fluoro-5-(substituted)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthal-imide 유도체의 합성과 제초활성. *농약과학회* 9(1):108~111.
- 조광연 (1998) 신농약 효능검사와 및 기반기술연구, p 901, 과학기술부 선도기술개발 사업 2단계 최종보고서.

Synthesis and Herbicidal Activities of Hydantoin Derivatives Possessing Amide Subgroup

Young Kwan Ko*, Keun Hoe Chung, Jae Wook Ryu, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Jung Sub Choi, Jun Young Kim, Tae Joon Kim¹, Oh Yeon Kwon¹, Bong-Jin Chung¹ and Dae-Whang Kim (*Bio-organic Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea, ¹Dongbu Agrolife Research Institute, Moonji-dong, Daeduck Science Town, Daejeon, 305-708, Korea*)

Abstracts : As an ongoing research program for the development of environmentally friendly new herbicide, several hydantoin derivatives 5a - 5i possessing amide subgroup were synthesized and shown to have interesting herbicidal activities exhibiting symptoms as Protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor under postemergence upland greenhouse screening. Among derivatives tested, compound 5h showed superior herbicidal activity against upland problem weed, *digitaria sanguinalis* and *aeschynomene indica* to reference compound fluthiacet-methyl.

Key words : hydantoin derivatives, Protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor, new herbicide, foliar application activity

*Corresponding author (Fax : 042-861-0307, E-mail : ykko@kRICT.re.kr)