

5-Benzyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline 유도체의 합성과 제초활성

전동주* · 송종환 · 김형래 · 김은주 · 황인택

한국화학연구원

(2007년 5월 3일 접수, 2007년 6월 8일 수리)

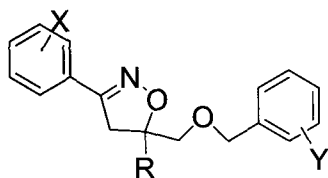
Synthesis and Herbicidal Activities of 5-Benzyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline and Their Related Derivatives

Dong Ju Jeon*, Jong Hwan Song, Hyoung Rae Kim, Eun Ju Kim and In Taek Hwang(Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Taejon 305-600, Korea)

Abstract : Nobel series of 5-benzyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline derivatives were designed and synthesized. The herbicidal activities of these compounds to main dominant weeds to these compounds were evaluated in pot tests that simulated rice paddy conditions. Most of the compounds showed high herbicidal activity to main dominant weeds occurring in rice field without the serious rice injury.

Key words : thiophene, isoxazoline, herbicide, rice

5-Benzyloxymethyl-5-methyl-3-aryl-1,2-isoxazoline 유도체가 제초활성이 있다는 것은 1989년도에 처음 보고 되었으며, 아직 이 화합물들의 제초활성을 나타내는 작용기전에 대해서는 확실히 밝혀지지 않은 상태이다 (Joachim 등, 1989; David 와 Bipin, 1992). 이 화합물들의 다양한 유도체에 대한 연구결과 R₁은 알킬기 및 페닐을 비롯한 방향족 치환체, R₂는 메틸과 같은 작은 알킬기 등이 치환된 화합물이 좋은 제초활성을 나타낸다고 알려져 있으며, 아직 제초제로서 상용화된 화합물은 개발되지 않았다(그림. 1).



X = -NO₂
Y = H, halogen
R = C₁₋₆ alkyl

Fig. 1

저자 등은 isoxazoline ring을 포함하면서 제초활성을 나타내는 새로운 화합물들의 합성에 관하여 연구하여, 몇 가지 화합물들이 피를 포함한 논잡초에 대

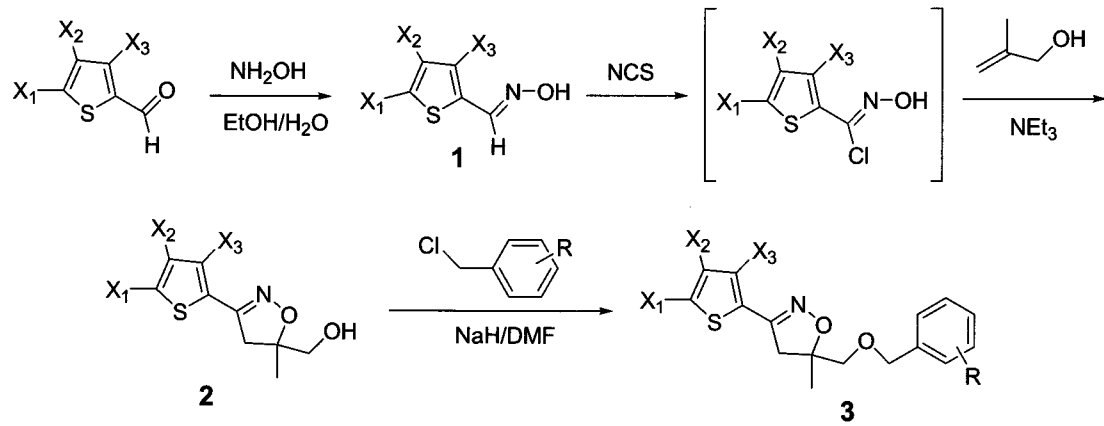
한 높은 살초효과와 벼에 대한 뛰어난 안전성이 있음을 발견하였다 (Lee 등, 2000; Ryu 등, 2001; Ryu 등, 2002; Jeon 등, 2003; Hwang 등, 2005).

이러한 신규 제초제 연구의 일환으로 본 연구에서는 5-benzyloxymethyl-1,2-isoxazoline 유도체의 R₁에 다양한 thiophene이 치환된 새로운 isoxazoline 화합물을 합성하여 이 화합물들의 구조활성에 대하여 연구하였다.

Scheme 1에서 보는 것처럼 화합물 1은 aldehyde 출발물질에 hydroxylamine을 반응시켜 합성할 수 있다. 생성된 화합물 1에 N-chlorosuccinimide를 반응시켜 염소가 치환된 옥심을 얻고 여기에 triethylamine을 가하여 반응액 중에서 nitrile oxide를 생성시킨 다음, 2-methylpropen-1-ol을 반응시켜서 5-methyl-3-thiophene-1,2-isoxazoline 유도체 2를 합성하였다. 또한 화합물 2의 hydroxy group에 주로 불소가 치환된 다양한 벤질기를 치환시켜 목적물인 화합물 3을 합성하였다.

이와 같이 합성된 화합물들은 다음과 같은 방법으로 제초활성을 조사하였다. 면적 150 cm²의 플라스틱 포트에 수도용 복합비료 (1 g)을 넣고 물을 가하여 곤죽한 토양을 담았다. 표면에 일년생 잡초종자인 피, 물달개비, 올챙이고랭이를 30-50 립씩 파종 혼입시켰다. 표면을 정지한 후 다년생 잡초인 너도밤동사니와

* 연락처 : Tel: +82-42-860-7058 , Fax: +82-42-860-7160,
E-mail: djjeon@pado.kRICT.re.kr



- 3a:** $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = -\text{CH}_3, \text{R} = \text{H}$ **3f:** $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = -\text{OCH}_3, \text{R} = 2,6\text{-di-F}$
3b: $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = -\text{CH}_3, \text{R} = 2\text{-F}$ **3g:** $X_1 = -\text{CH}_3, X_2 = \text{H}, X_3 = -\text{CH}_3, \text{R} = 2,6\text{-di-F}$
3c: $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = -\text{CH}_3, \text{R} = 2,4\text{-di-F}$ **3h:** $X_1 = \text{Br}, X_2 = \text{H}, X_3 = \text{H}, \text{R} = 2,6\text{-di-F}$
3d: $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = \text{Br}, \text{R} = 3\text{-F}$ **3i:** $X_1 = \text{NO}_2, X_2 = \text{H}, X_3 = \text{H}, \text{R} = 2,6\text{-di-F}$
3e: $X_1 = \text{H}, X_2 = \text{H}, X_3 = \text{Br}, \text{R} = 2,6\text{-F}$ **3j:** $X_1 = -\text{CH}_3, X_2 = \text{H}, X_3 = \text{H}, \text{R} = 2\text{-F}$

Scheme 1

올미의 피경을 2-3개씩 재식 하였다. 3엽기의 벼 유묘를 2 주 씩 이식하고, 최아된 벼씨를 5 립씩 파종한 후 3 cm 깊이로 담수를 유지 하였다. 원제를 아세톤으로 용해시킨 소정 농도의 약제를 담수 표면에 점적 처리하고 25~35 °C의 온실에서 생육시키면서 필요시 보광처리를 하였다. 약제처리 2-3주 후에 약효 및 약해를 달관조사(0: 생물활성이 전혀 나타나지 않은 것, 100: 완전히 고사된 것)하였다.

표 1에서와 같이 대부분의 화합물은 250 g (a.i. ha⁻¹) 이상의 처리 약량에서 올미를 제외한 모든 잡초에 대한 제초활성은 강하였으며, 화합물 3e, 3f, 3g를 제외한 대부분의 화합물들은 3엽기 벼에 대한 약해가 거의 나타나지 않았다. Thiophene의 2-위치에 치환된 화합물보다 4-위치에 치환된 화합물들이 제초활성이 강하게 나타났으며 (3b와 3j, 3e와 3h), 메틸과 브롬, 메톡시가 치환된 화합물 모두에서 강한 제초활성을 나타냈다 (3a~3f). 또한 벤질기의 2, 6-위치에 불소가 2개 치환된 화합물이 치환되지 않은 화합물이나 불소가 1개만 치환된 화합물보다 제초활성이 더 좋았다. 전반적으로 직파벼에는 선택성이 없었으며, 피에는 강한 제초활성을 보였는데, 특히 3e 화합물의 제초활성이 좋았다.

대부분의 화합물이 올미에 대한 제초활성은 매우 약하였으나, 방제가 어려운 잡초인 올챙이고랭이에

대한 제초활성은 3e, 3f 화합물이 특히 좋았으며, 앞으로 더 연구해 볼 대상으로 생각된다. 3d, 3e, 3f 화합물 등이 물달개비에 대한 뛰어난 제초활성을 보였으며, 너도방동사니에 대해서는 특히 3b 화합물이 매우 좋은 제초활성을 보였다.

따라서 본 화합물 구조 및 활성에 대한 이와 같은 결과는 작물에 대한 선택성을 보유하면서 문제잡초를 효과적으로 방제할 수 있는 신규화합물을 연구하는데 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

Spectral Data

5-Benzyloxymethyl-5-methyl-3-(4-methylthiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3a): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.00 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.44 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.51 (dd, 2H, *J* = 10.0, 14.2 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.23 ~ 7.33 (m, 5H)

5-(2-Fluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(4-methylthiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3b): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.02 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.57 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 3.57 (dd, 2H, *J* = 10.0, 14.2 Hz), 4.67 (s, 2H), 6.88 ~ 7.43 (m, 6H)

Table 1. Herbicidal activity of 5-benzyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline derivatives in flooded paddy condition

Comp.	Rate (kg/ha)	ORYSA ^{a)} (3LEAF ^{b)})	ORYSA (SEED ^{c)})	ECHOR	SCPJU	MOOVA	CYPSE	SAGPY
3a	1.000	0	100	100	60	90	100	50
	0.250	0	100	100	30	80	30	20
	0.063	0	10	30	10	10	0	0
	0.016	0	0	0	0	0	0	0
3b	1.000	30	100	100	100	80	100	30
	0.250	20	100	100	80	80	100	0
	0.063	20	40	100	80	70	100	0
	0.016	0	0	20	20	0	100	0
3c	1.000	20	100	100	40	100	100	50
	0.250	0	100	100	10	90	90	0
	0.063	0	30	100	10	90	50	0
	0.016	0	10	50	0	50	0	0
3d	1.000	0	100	100	100	100	100	0
	0.250	0	100	100	100	100	70	0
	0.063	0	100	60	10	100	40	0
	0.016	0	100	0	0	0	0	0
3e	1.000	70	100	100	100	100	100	20
	0.250	30	100	100	100	100	90	0
	0.063	0	40	100	100	95	90	0
	0.016	0	20	100	0	20	30	0
3f	1.000	50	100	100	100	100	80	0
	0.250	40	100	100	100	100	60	0
	0.063	0	30	100	100	100	40	0
	0.016	0	0	0	0	0	0	0
3g	1.000	60	100	100	100	100	100	40
	0.250	10	100	100	100	100	70	20
	0.063	0	40	100	50	100	0	0
	0.016	0	0	40	20	90	0	0
3h	1.000	0	100	100	30	100	100	30
	0.250	0	100	100	20	90	40	0
	0.063	0	0	70	0	50	0	0
	0.016	0	0	20	0	30	0	0
3i	1.000	0	100	100	0	100	80	0
	0.250	0	70	100	0	70	50	0
	0.063	0	10	30	0	50	0	0
	0.016	0	0	0	0	0	0	0
3j	1.000	20	100	100	60	80	100	50
	0.250	10	100	100	40	60	90	0
	0.063	0	40	55	20	50	40	0
	0.016	0	20	20	0	20	0	0

^{a)}ORYSA : *Oryza sativa*, ECHOR : *Echinochloa oryzicola*, SCPJU : *Scirpus juncooides*, MOOVA : *Monochoria vaginalis*, CYPSE : *Cyperus serotinus*, SAGPY : *Sagittaria pygmaea*

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

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

5-(3-Fluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(4-bromothiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3d): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.57 (s, 3H), 3.28 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.69 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.55 (dd, 2H, $J = 10.2, 15.7$ Hz), 4.61 (s, 2H), 6.98 ~ 7.30 (m, 6H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(4-bromothiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3e): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 3.22 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.55 (dd, 2H, $J = 10.0, 14.2$ Hz), 4.70 (s, 2H), 6.84 ~ 7.29 (m, 5H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(4-methoxythiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3f): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.47 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.53 (dd, 2H, $J = 10.0, 14.2$ Hz), 3.87 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.80 ~ 7.26 (m, 5H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2,4-dimethylthiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.93 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.38 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.53 (dd, 2H, $J = 10.0, 15.7$ Hz), 4.69 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.84 ~ 7.27 (m, 3H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-bromothiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3h): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 2.90 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz), 3.37 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz), 3.54 (dd, 2H, $J = 10.2, 15.8$ Hz), 4.69 (s, 2H), 6.82 ~ 7.00 (m, 4H), 7.20 ~ 7.32 (m, 1H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-nitrothiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3i): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.46 (s, 3H), 2.92 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.42 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.57 (dd, 2H, $J = 10.2, 19.5$ Hz), 4.68 (dd, 2H, $J = 9.3, 12.3$ Hz), 6.88 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 7.27 (m, 1H), 7.84 (d,

1H, $J = 4.3$ Hz)

5-(2-Fluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(4-methylthiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline (3j): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.02 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.46 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.57 (dd, 2H, $J = 10.0, 15.4$ Hz), 4.67 (s, 2H), 6.88 ~ 7.43 (m, 6H)

인용문헌

- Joachim, R., E. Kart, T. Hans, K. Thomas, W. Karl-Otto, W. Bruno, F. Juergen, and M. Nobert (1989) Isoxazoline, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung. Eur. Pat. 0334120 A1.
- David, M. and P. Bipin (1992) Herbicidal compounds. Eur. Pat. 0514987 A1.
- 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.
- 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.
- Ryu, E. K., H. R. Kim, D. J. Jeon, K. M. Kim, J. N. Lee, H. C. Kim, K. S. Hong (2002) Preparation of herbicidal 5-benzylloxymethyl-1,2-isoxazoline derivatives for weed control in rice. WO 2002019825.
- Jeon, D. J., Y. M. Kim, K. Y. Park, H. R. Kim, J. H. Song, J. S. Kim, and E. K. Ryu (2003) Synthesis and herbicidal properties of 2-(5-isoxazolinemethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole and their related derivatives. Korean J. Pestic. Sci. 7(4):310~313.
- Hwang, I. T., H. R. Kim, D. J. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song, and K. Y. Cho (2005) 5-(2,6-difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(3-methylthiophen-2-yl)-1,2-isoxazoline as a useful herbicide. J. Agric. Food Chem. 53:8639~8643.

5-Benzoyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline 유도체의 합성과 제조활성

전동주* · 송종환 · 김형래 · 김은주 · 황인택

한국화학연구원

요약 : Thiophene을 포함한 isoxazoline 구조를 가진 화합물 중에서 제조활성이 매우 좋을 것으로 예상된 5-benzoyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline 유도체들을 합성하였고 이들의 제조활성을 논조건에서 시험하였다. 대부분의 화합물의 제조활성은 매우 강하였으며 이양벼에는 약해가 거의 나타나지 않았다. 각종 잡초에 대한 제조활성이 우수할 뿐 아니라, 낮은 농도에서 높은 제조활성을 보여 신규제초제 후보물질로서의 가능성을 보였다.

색인어 : thiophene, isoxazoline, 제초제, 쌀
