

5-Benzylloxymethyl-3-(thiophen-4-yl)-1,2-isoxazoline 유도체의 합성과 제초활성

송종환* · 전동주

한국화학연구원

(2008년 5월 7일 접수, 2008년 5월 24일 수리)

Synthesis and Herbicidal Activities of 5-benzylloxymethyl-3-(thiophen-4-yl)-1,2-isoxazoline derivatives

Jong Hwan Song* and Dong Ju Jeon

Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Taejon 305-600, Korea

Abstract

Novel series of 5-benzylloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline derivatives were designed and synthesized, and their herbicidal activities to diverse weeds were tested under flooded paddy conditions in a greenhouse. Among them, some compounds (3d-f) showed good activities to dominant weeds such as *Echinochloa orizycola* and *Monochoria vaginalis presl.* at a rate of 0.063 kg/ha without the serious injury toward rice.

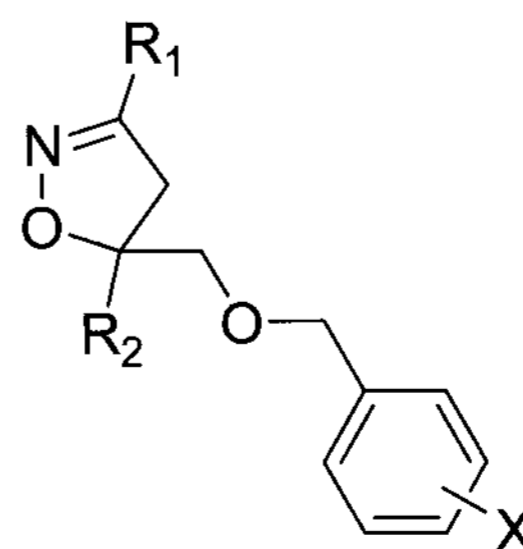
Key words thiophene, isoxazoline, herbicide, rice

서 론

새로운 구조의 Isoxazoline 계 제초제는 isoxaflutole와 isoxachlortole(Hirai *et al.*, 2002) 그리고 5-benzylloxymethyl-5-methyl-3-substituted-1,2-dihydro isoxazole 유도체 등이 소개되었다. 이들 중 5-benzylloxymethyl-5-methyl-3-aryl-1,2-dihydroisoxazole이 제초활성이 있다는 것은 1989년도에 처음 보고 되었으나, 아직 이 화합물들이 제초활성을 나타내는 작용기전에 대해서는 확실히 밝혀지지 않은 상태이다(Joachim *et al.*, 1989; David *et al.*, 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 있으나, 아직까지 제초제로서 상용화된 화합물은 보고되지 않았다(그림 1).

저자 등은 cyclic imide, indazole 및 thiophene을 포함하고

있는 isoxazoline 구조의 새로운 화합물들을 합성하고 이들의 제초활성에 관하여 연구하였으며, 이들 중 많은 화합물들이 피를 포함한 논 잡초에 대한 높은 제초효과와 벼에 대한 뛰어난 안전성이 있다는 것을 발견하였다(Lee *et al.*, 2000; Ryu *et al.*, 2001; Ryu *et al.*, 2002; Jeon *et al.*, 2003; Hwang *et al.*, 2005; Jeon *et al.*, 2007). 이러한 신규 제초제 연구의 일환으로 본 연구에서는 5-benzylloxymethyl-1,2-isoxazoline 유도체의 R₁에 다양한 치환기를 갖는 thiophene이 치환된 새로운



R₁ = alkyl, phenyl

R₂ = C₁₋₆ alkyl

X = H, halogen

Fig. 1

*연락처 : Tel. +82-42-860-7051, Fax. +82-42-860-7160

E-mail: jhsong@pado.kRICT.re.kr

isoxazoline 화합물을 합성하여 이 화합물들의 구조 활성에 대하여 연구하였다.

Scheme 1에서 보는 것처럼 화합물 1의 oxime group은 출발 물질인 aldehyde group에 hydroxylamine을 반응시켜 합성할 수 있으며, 이렇게 얻어진 화합물에 *N*-chlorosuccinimide(NCS)를 반응시켜 염소화반응을 시킨 다음 triethylamine(Et₃N)을 사용하여 반응액 중에서 nitrile oxide를 생성시키고, 여기에 2-methylpropen-1-ol을 반응시켜서 5-methyl-3-thiopene-1,2-isoxazoline 유도체인 화합물 2를 합성하였다. 이렇게 합성된 화합물 2의 hydroxy group에 benzyl halide를 치환반응시켜 목적물인 화합물 3을 합성하였다.

이와 같이 합성된 화합물들은 다음과 같은 방법으로 제조 활성을 조사하였다. 면적 150 cm²의 플라스틱 포트에 수도용 복합비료(1 g)을 넣고 물을 가하여 곤죽한 토양을 담았다. 표면에 일년생 잡초종자인 피, 물달개비, 올챙이고랭이를 30-50립씩 파종 혼입시켰다. 표면을 정지한 후 다년생 잡초인 너도방동사니와 올미의 피경을 2-3개씩 재식 하였다. 3엽기의 벼유묘를 2 본 씩 이식하고, 최아된 법씨를 5립씩 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. 약제 처리 3 주 후에 약효 및 약해를 달관조사(0: 제조활성이 전혀 나타나지 않은 것, 100:완전히 고사된 것)하였다.

Table 1에서와 같이 대부분의 화합물의 제조활성은 매우 강하였으며 3엽기 벼에는 약해가 거의 나타나지 않았다(3a,

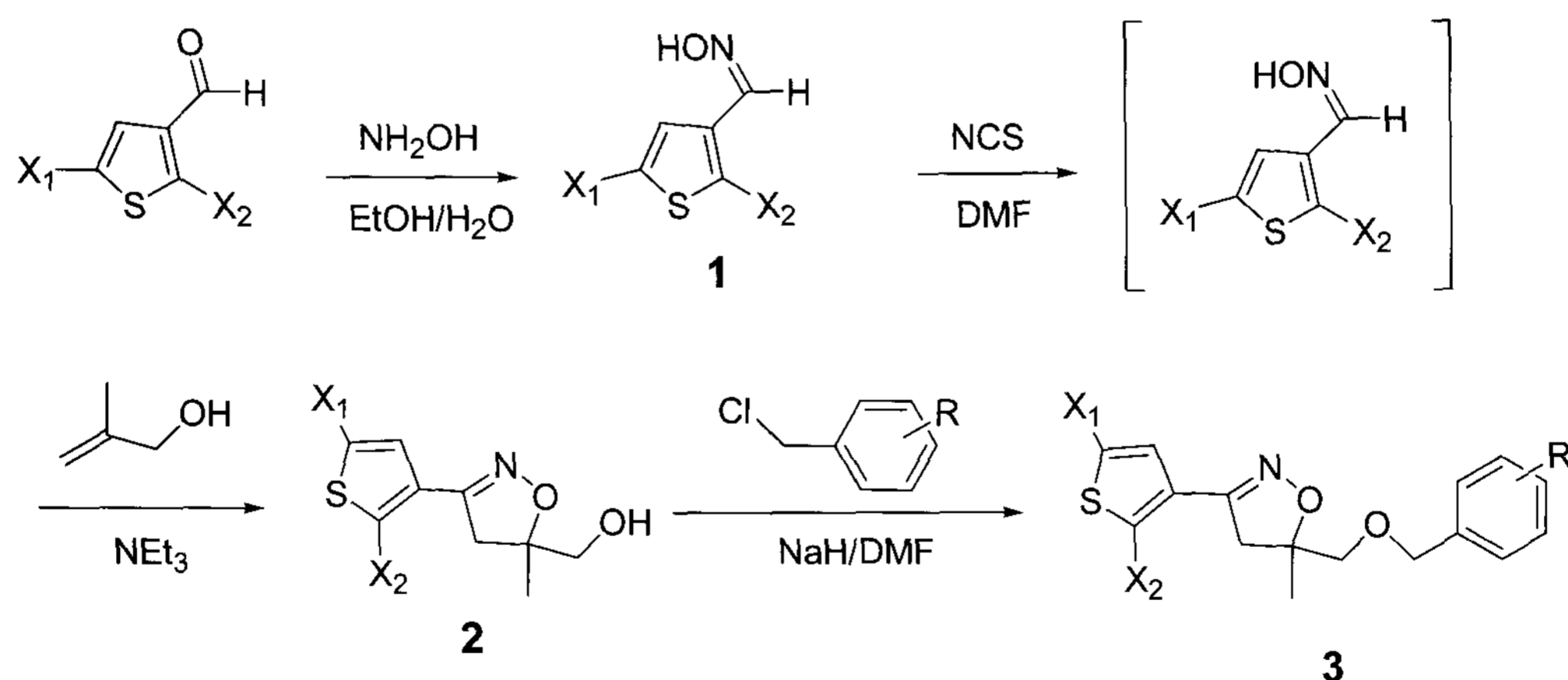
3c, 3f). Thiophene의 2-위치에 Br이 치환된 화합물들이 제조활성이 강하게 나타났으며(3d, 3e), methyl이 치환된 화합물도 강한 제조활성을 나타냈다(3b, 3c). 또한 benzyl group에는 2,6-위치에 fluoro가 2개 치환된 화합물이 치환되지 않은 화합물이나 fluoro가 1개만 치환된 화합물보다 제조활성이 좋았다. 전반적으로 직파벼에는 선택성이 없었으며, 피와 물달개비에는 강한 제조활성을 보였는데, 특히 3e 화합물의 제조활성이 좋았다. 대부분의 화합물이 올미에 대한 제조활성은 매우 약하였으나, 방제가 어려운 잡초인 올챙이고랭이에 대한 제조활성은 3d, 3e, 3f 화합물이 특히 좋았으며, 앞으로 더 연구해 볼 대상으로 생각된다.

이와 같은 결과는 작물에 대한 선택성을 보유하면서 문제 잡초를 효과적으로 방제할 수 있는 신규화합물을 연구하는데 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

Spectral Data

5-Benzyloxymethyl-5-methyl-3-(2-methylthiophen-4-yl)-1,2-isoxazoline (3a): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.46 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.98 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.41 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.53 (dd, 2H, *J* = 10.1, 14.4 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.70~7.36 (m, 5H)

5-(2-Fluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-methylthiop



3a: X₁ = CH₃, X₂ = H, R = H

3b: X₁ = H, X₂ = CH₃, R = 2-F

3c: X₁ = H, X₂ = CH₃, R = 2,6-di-F

3d: X₁ = H, X₂ = Br, R = H

3e: X₁ = H, X₂ = Br, R = 2,6-di-F

3f: X₁ = H, X₂ = NO₂, R = 2,6-di-F

Scheme 1

Table 1. Herbicidal activity of 5-benzyloxymethyl-1,2-isoxazoline derivatives in flooded paddy condition under greenhouse

comp	rate (kg/ha)	ORYSA (3 leaf)	ORYSA (seed)	ECHOR	SCPJU	MOOVA	CYPSE	SAGPY
3a	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
3b	1.000	20	100	100	90	90	100	70
	0.250	20	100	100	70	80	90	0
	0.063	0	40	70	30	70	0	0
	0.016	0	0	50	30	50	0	0
3c	1.000	15	100	100	35	95	100	50
	0.250	0	95	100	5	80	90	0
	0.063	0	25	90	5	60	50	0
	0.016	0	0	30	0	30	0	0
3d	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
3e	1.000	60	100	100	100	100	100	20
	0.250	25	100	100	100	100	90	0
	0.063	0	30	100	95	95	90	0
	0.016	0	15	90	0	10	25	0
3f	1.000	0	100	100	100	100	100	0
	0.250	0	100	20	100	100	70	0
	0.063	0	100	0	10	100	40	0
	0.016	0	0	0	0	0	0	0

ORYSA: *Oryza sativa* L., 3LEAF: transplanted rice at 3 leaf stage, SEED: direct-seeded rice, ECHOR: *Echinochloa oryzicola*, SCPJU: *Scirpus juncoides* Roxb., MOOVA: *Monochoria vaginalis* Presl., CYPSE: *Cyperus serotinus* Rottb., SAGPY: *Sagittaria pygmaea* Miq.

hen-3-yl)-1,2-isoxazoline (3b): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.94 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.38 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.52 (dd, 2H, $J = 10.1, 16.1$ Hz), 4.69 (s, 2H), 6.54~7.20 (m, 6H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-methylthiophen-3-yl)-1,2-isoxazoline (3c): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.44 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.93 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.38 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.55 (dd, 2H, $J = 10.2, 14.0$ Hz), 4.69 (s, 2H), 6.67~7.28 (m, 5H)

5-Benzyloxymethyl-5-methyl-3-(2-bromothiophen-3-yl)-1,2-isoxazoline (3d): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.46 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.56 (dd, 2H, $J = 10.0,$

19.3 Hz), 3.64 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 4.71 (s, 2H), 6.84~7.15 (m, 7H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-bromothiophen-3-yl)-1,2-isoxazoline (3e): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.55 (dd, 2H, $J = 10.2, 18.2$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.71 (s, 2H), 6.88~7.29 (m, 5H)

5-(2,6-Difluorobenzyl)oxymethyl-5-methyl-3-(2-nitrothiophen-3-yl)-1,2-isoxazoline (3f): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.46 (s, 3H), 3.13 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.39 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.63 (dd, 2H, $J = 10.2, 22.1$ Hz), 4.69 (s, 2H), 7.16~7.44 (m, 5H)

>> 인 / 용 / 문 / 헌

Hirai K., A. Uchida and R. Ohno (2002) Major synthetic routes for modern herbicide classes and agrochemical characteristics. In: herbicide classes in Development, Mode of action, targets, Genetic Engineering Chemistry. Springer Berlin, 179-289.

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 pyrazolylioxazolines 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 and K. Y. Cho (2001) Herbicidal 2-(5-isoxazolinyl-

methoxyphenyl)-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 and K. S. Hong (2002) Preparation of herbicidal 5-benzyloxymethyl-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.

Jeon, D. J., J. H. Song, H. R. Kim, E. J. Kim and I. T. Hwang (2007) Synthesis and herbicidal Activities of 5-benzyloxymethyl-3-(thiophen-5-yl)-1,2-isoxazoline and their related derivatives. Korean J. Pestic. Sci. 11(2):67~71.

5-Benzyloxymethyl-3-(thiophen-4-yl)-1,2-isoxazoline 유도체의 합성과 제초활성

송종환* · 전동주

한국화학연구원

요 약 Thiophene에 다양한 치환기를 가진 5-benzyloxymethyl-1,2-isoxazoline 유도체들을 합성하였으며 이들의 제초활성을 온실의 논조건에서 시험하였다. 대부분의 화합물은 좋은 제초활성을 보였다. 특히 화합물 3d, 3e, 3f는 피, 물달개비 등에 대하여 0.063 kg/ha 정도의 약량에서도 강한 제초활성을 보이면서도 이앙벼에는 약해가 거의 나타나지 않는 선택성을 갖고 있었다.

색인어 thiophene, isoxazoline, herbicide, rice
