

하이드록시알킬 치환체를 갖는 테트라하이드로인다졸계 화합물의 합성과 제초활성 연구

고영관* · 정근희 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최정섭 · 김준영 · 김수호 · 김태준¹ · 최인영¹ · 석미영¹ · 최준혁¹ · 정봉진¹

한국화학연구원 신약연구단, ¹(주)동부하이텍 농생명 연구소

(2008년 5월 7일 접수, 2008년 6월 1일 수리)

Synthesis and Herbicidal Activities of Tetrahydroindazole Derivatives Possessing Hydroxyalkyl Subgroup

Young Kwan Ko*, Kun Hoe Chung, Jae Wook Ryu, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Jung Sup Choi, Jun Young Kim, Su Ho Kim, Tae-Joon Kim¹, In Young Choi¹, Mee-Young Seok¹, Jun-Hyuk Choi¹ and Bong-Jin Chung¹

Bio-organic Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea, ¹Dongbu Hitec Agrolife Research Institute, Moonji-dong, Daeduck Science Town, Daejeon, 305-708, Korea

Abstract

As an ongoing research program for the development of environmental friendly new soil-surface treatment herbicide, several tetrahydroindazole derivatives 6a - 6h possessing hydroxyalkyl subgroup were synthesized and shown to have interesting herbicidal activities exhibiting symptoms as protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor under pre-emergence upland greenhouse screening. Among derivatives tested, compound 6f showed superior herbicidal activity against problem weeds.

Key words Tetrahydroindazole derivatives, Protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor, New herbicide, Soil-surface application

잡초 방제는 농업의 생산성 향상에 매우 중요한 수단인 하나이며, 이러한 목적을 위해서 여러 가지 다양한 작용 기작을 가진 제초제들이 개발되어 왔다(Böger 등, 2002). 이 분야의 최근 연구 경향은 낮은 처리약량과 고효성의 잡초 방제력을 갖고 있으며, 인축과 환경에도 안전한 환경친화형 제초제의 개발에 집중되어 있다. 이런 조건을 만족시키는 제초제 작용 기작 중의 하나가 protoporphyrinogen IX oxidase(Protox) 저해 작용 기작이며, 이것은 식물체의 엽록소 생합성 과정에 관여하는 중요한 효소인 Protox가 제초제와의 강한 결합을 통하여 활성이 억제되고 이로 인해 축적된 protoporphyrin IX의 광반응에 의해 식물체내에서 활성 산소가 발생되어 그 결과 식

물을 고사시키는 것을 작용특성으로 하고 있다(Matsumoto, 2002). 이 Protox 저해 제초제는 단위 면적당 약제의 사용량이 매우 적으며, 약제의 작용점이 식물체 특유의 세포내 소기관인 엽록체 내에 존재하므로 동물과 식물간의 선택 독성을 기대할 수 있으며, 저항성 잡초 방제력이 뛰어난 장점을 갖고 있는 제초제로 알려져 있다(Matsumoto, 2002). 지금까지 이 Protox를 작용점으로 하는 고효성의 제초제들이 많이 상품화되어 있으나, 토양처리제로 개발된 화합물은 그렇게 많지 않으며 처리 약량과 잡초 방제 스펙트럼 등에서 개선되어야 할 점이 있는 실정이다(Hirai 1999, Hirai 등, 2002).

본 저자들은 환경친화형 Protox 저해 제초제 개발 연구의 일환으로(류 등 2005, 고 등, 2006) 토양처리 제초제로 사용 가능한 고효성 화합물을 발굴할 목적으로 테트라하이드로인다

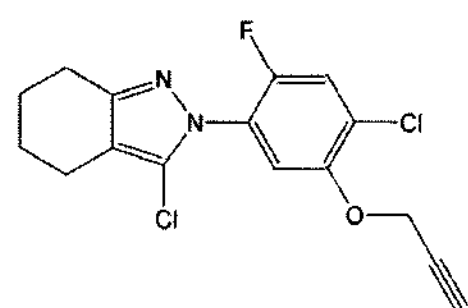
*연락처 : Tel. +82-42-860-7064, Fax. +82-42-860-7160

E-mail: ykko@kriict.re.kr

졸 골격을 갖는 화합물들을 합성하였으며 온실에서 발조건 토양처리 제초활성을 조사하였다. 문헌상에는 테트라하이드로인다졸 골격을 갖는 Protox 저해 제초제 개발 연구로서 다음 그림 1의 S-275 화합물이 대표적으로 알려져 있으나, 아직까지는 상용화에 성공하지 못하였다(Nishinomiya 등, 1989).

한편 본 저자들은 테트라하이드로인다졸 골격을 갖는 신규 Protox 저해 화합물의 치환체로 하이드록시알킬기를 도입하였으며 이 화합물의 합성법은 다음 Scheme 1과 같다.

문헌에 알려진 방법(Nishinomiya 등, 1989)을 응용하여 화합물 1을 출발물질로 하고 여기에 ethyl cyclohexanone-2-carboxylate를 반응시키면 고리화된 하이드록시 화합물 2가 얻어지게 된다. 이 화합물 2에 triethyl amine을 염기로 하고 140°C에서 가압 반응조건하에 phosphorous oxychloride와 염소화 반응

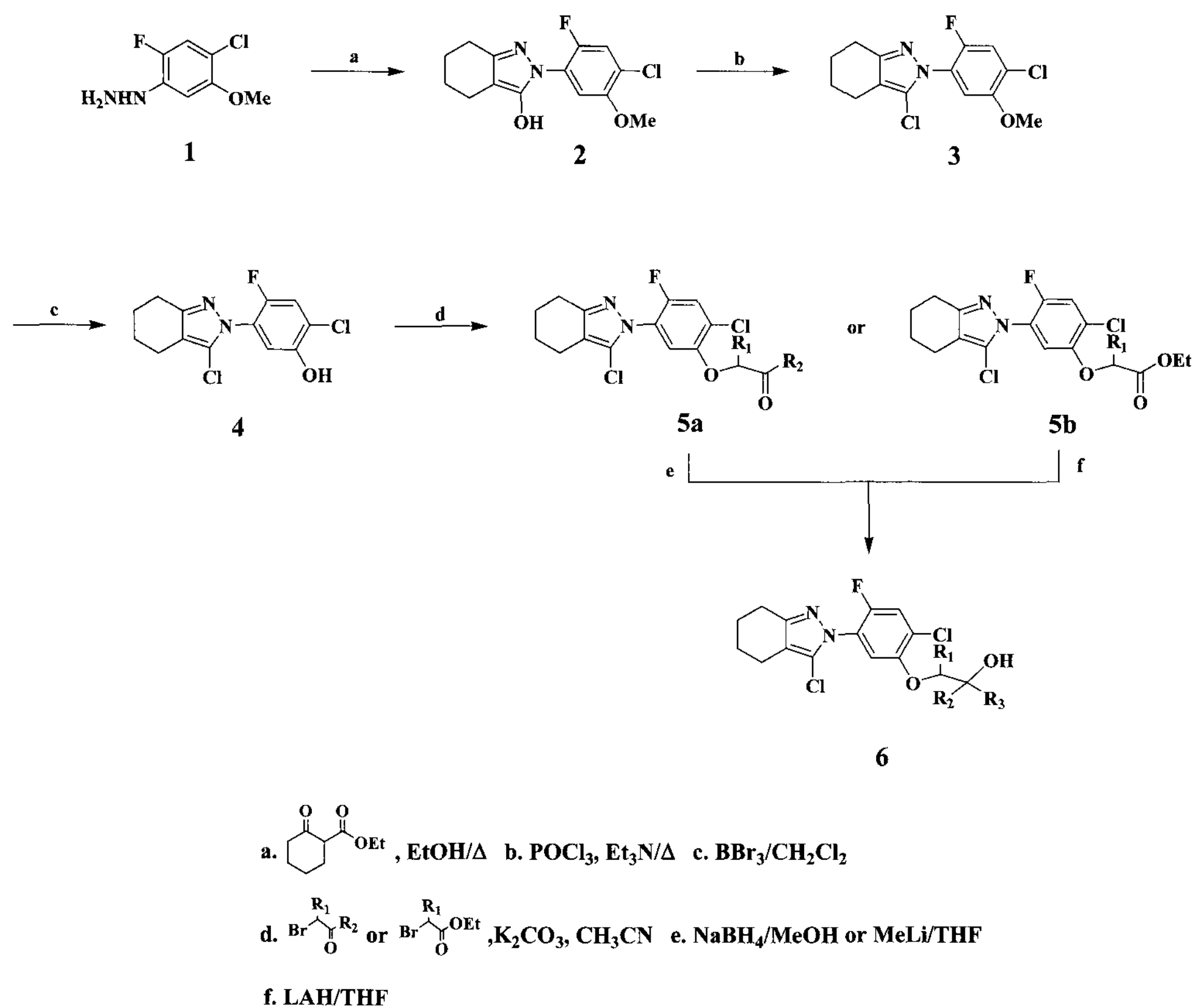


S-275

Fig. 1

을 시키면 염소가 치환된 테트라하이드로인다졸 화합물 3을 얻는다. 화합물 3의 메틸에테르기를 BBr_3 를 시약으로 하여 끊어 주면 페놀 말단기를 갖는 테트라하이드로인다졸 화합물 4가 생성된다. 화합물 4에 적당한 2-브로모케톤 이나 2-브로모에스테르를 반응시켜 각각 에스테르나 카르보닐치환체를 갖는 테트라하이드로인다졸 화합물 5a, 5b를 합성한다. 마지막으로 화합물 5a는 NaBH_4 로 환원시키거나 MeLi 으로 반응을 시켜 원하는 목적 화합물 6b, 6d~6h를 얻고 화합물 5b는 Lithium aluminium hydride로 환원시켜 역시 목적 화합물 6a나 6c를 얻었다. 생성된 신규 테트라하이드로인다졸 화합물 6a~6h의 구조는 표 1에서 나타난 바와 같이 200 MHz 수소 핵자기 공명 분광기를 이용하여 확인할 수 있었다.

신규 유도체는 다음과 같은 방법으로 온실에서 발조건 토양처리 제초활성을 시험하였다(조, 1998). 적당량의 비료가 포함된 사질토양을 살균한 다음 350 cm^2 의 시험용 포트에 작물중에서 옥수수(ZEAMX, *Zea mays*)와 벼(ORYSA, *Oryza sativa*), 밀(TRZAW, *Triticum aestivum*) 잡초중에서 수수(SORBI, *Sorghum bicolor*), 피(ECHCG, *Echinochloa crus-galli*), 바랭이(DIGSA, *Digitaria sanguinalis*), 까마중(SOLNI, *Solanum nigrum*), 자귀풀(AESIN, *Aeschynomene indica*), 어저귀



Scheme 1

(ABUTH, *Abutilon theophrasti*), 도꼬마리(XANXI, *Xanthium strumarium*) 등의 식물 종자를 파종하고 0.1-1 cm로 복토하였다. 파종 후 1일에 토양처리를 하였으며, 처리량은 14 mL/pot로 하여 토양 표면에 고르게 분무 처리하였다. 처리액은 원제를 용매(아세톤)와 계면활성제(Tween 20)로 용해, 희석한 유제를 처리하였고, 제초효과는 약제처리 2주 후에 증상 및 약효를 약해 기준표에 의한 달관조사(0 - 100)를 하였으며, 그 결과는 표 2와 같다.

화합물 6a~6h의 제초활성과 작물 선택성은 치환체 R₁, R₂, R₃에 크게 영향을 받았다(표 2). 알킬기가 하나도 치환되

지 않은 화합물 6a는 작물 선택성은 있으나 제초활성이 전반적으로 저조하였다. R₁이 6a와 같이 수소원자이고, R₂는 n-프로필기 그리고 R₃도 수소원자로 되어있는 화합물 6b의 경우에는 작물선택성과 제초활성이 매우 우수하였는데, 이 시험결과로 R₂의 치환체가 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다. 한편 R₁이 메틸기로 치환된 화합물군 6c~6f에서는 R₂와 R₃가 모두 메틸로 치환된 화합물 6f가 다른 화합물들에 비해 작물 선택성과 제초활성에서 모두 탁월한 결과를 나타내었다. R₁이 에틸인 화합물 6g도 매우 우수한 제초 활성과 좋은 작물 선택성을 보였지만 상대적으로 화합물 6f에는 미

Table 1. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) spectral data for compounds 6a~6h

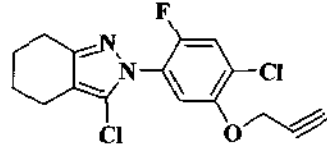
Compound	R ₁	R ₂	R ₃	Chemical Shift (δ)
6a	H	H	H	1.78-1.90 (m, 4 H), 2.18 (br s, 1H), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.60-4.28 (m, 4H), 7.03 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=9.0 Hz)
6b	H	n-Pr	H	0.94-1.01 (m, 3H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.82-4.15 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=9.0 Hz)
6c	CH ₃	H	H	1.33 (d, 1H, J=6.2Hz), 1.78-1.90 (m, 4H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.40-4.56 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J=6.6 Hz) 7.30 (d, 1H, J=9.2 Hz)
6d	CH ₃	CH ₃	H	1.24-1.35 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.46-2.74 (m, 5H), 3.82-3.98 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.36 (d, 1H, J=9.0 Hz)
6e	CH ₃	Et	H	1.08 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.33-1.40 (m, 3H), 1.45-1.95 (m, 6H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.60-3.88 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J=9.2 Hz)
6f	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1.25-1.35 (m, 9H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 4.19 (q, 1H, J=6 Hz), 7.04 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=9 Hz)
6g	Et	Me	H	0.82-1.05 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 3H), 1.55-2.95 (m, 6H), 2.08-2.75 (m, 5H), 3.95-4.20 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.30 (d, 1H, J=9.4 Hz)
6h	-(CH ₂) ₃ -		H	1.60-2.15 (m, 10H), 2.46-2.92 (m, 5H), 4.20-4.40 (m, 1H), 4.42-4.60 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 1H)

Table 2. Herbicidal activities of compounds 6a~6h by pre-emergence application under the upland condition in greenhouse

Compound	Crop		Weeds						
	ZEAMX	ORYSA	SORBI	ECHCG	DIGSA	SOLNI	AESIN	ABUTH	XANXI
6a	0	0	40	70	40	100	100	30	0
6b	0	20	100	100	100	100	95	100	100
6c	0	40	80	95	100	100	100	100	100
6d	0	0	80	100	100	100	60	100	80
6e	0	0	40	80	100	90	95	100	30
6f	0	0	100	100	100	100	100	100	100
6g	10	20	100	100	100	100	95	100	90
6h	0	0	40	70	100	100	100	100	80

ZEAMX, *Zea mays*; ORYSA, *Oryza sativa*; SORBI, *Sorghum bicolor*, ECHCG, *Echinochloa crus-galli*; DIGSA, *Digitaria sanguinalis*; SOLNI, *Sloaenum nigrum*; AESIN, *Aeschynomene indica*; ABUTH, *Abutilon theophrasti*; XANXI, *Xanthium strumarium*
Each value represents % of control at 60 a.i./ha, 0: no effect, 100: complete kill according to visual rating.

Table 3. Herbicidal activities and selectivity of 6f and S-275 by pre-emergence application under the upland condition in greenhouse

Compound	Application Rate (g ai/ha)	Crop			Weeds						
		ZEAMX	TRZAW	ORYSA	SORBI	ECHCG	DIGSA	SOLNI	AESIN	ABUTH	XANXI
6f	60	0	10	0	100	100	100	100	100	100	100
	16	0	0	0	95	80	95	100	100	100	100
 S-275	60	100	60	40	100	100	100	100	100	100	95
	16	0	40	30	60	50	100	100	70	100	40

치지 못한 결과를 보였다. 마지막으로 R₁과 R₂가 고리로 연결된 화합물 6h의 경우에, 작물 선택성은 매우 뛰어나지만 수수, 피 그리고 도꼬마리에 대한 제초활성이 우수하지 못하였다. 이러한 온실 시험결과로부터 화합물 6f가 시험된 화합물 중에서는 토양처리 제초활성과 작물선택성이 가장 우수하다는 사실을 알았으며, 이를 토대로 화합물 6f와 문헌에 보고된 같은 테트라하이드로인다졸 Scaffold를 갖는 Protox 저해 화합물인 S-275과의 토양처리 제초활성을 비교하여 그 결과를 표 3에 나타내었다.

60 g(a.i./ha)의 처리농도에서 보면 화합물 6f와 S-275 모두 시험 잡초들에 대한 토양처리 제초활성이 매우 우수하였다. 그러나 작물 선택성 면에서 보면 화합물 6f는 옥수수, 밀, 벼에서 모두 안전한 반면 S-275는 시험된 모든 작물에서 약해가 뚜렷하게 나타났다.

결론적으로 하이드록시알킬치환체가 테트라하이드로인다졸계 Protox 저해 화합물의 제초활성에서 중요한 역할을 한다는 사실을 알았으며, 합성된 화합물중에서는 R₁, R₂, R₃ 모두 메틸기를 가진 화합물 6f가 토양처리 조건에서 옥수수, 밀 및 벼에 대한 우수한 선택성을 갖고 있으면서 화분과 잡초와 광엽잡초에 대한 제초활성도 우수하였다. 현재는 이 화합물에 대한 토양처리 제초제로서의 가능성을 알아보기 위한 후속 연구가 진행중에 있다(고 등, 2007).

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Böger, P., K. Wakanayashi and K. Hirai (Eds.) (2002) *Herbicide classes in development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry*, Springer, Berlin.
- 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: Mode of Action, Targets, genetic Engineering, Chemistry* (eds. Böger, P., K. Wakanayashi and K. Hirai), Springer, Berlin.
- Matsumoto, H. (2002) Inhibition of protoporphyrinogen oxidase: a brief update, pp. 151~161, *In Herbicide classes in development* (ed. Böger, P. and K. Wakanayashi), Springer, Berlin.
- Nishinomiya, E. N., I. T. Toyonaka, M. F. Takarazuka, R. Y. Kawanishi, H. M. Kakogawa (1989) 2-Substituted phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles US patent 4,835,286.
- 고영관, 정근희, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김태준, 최정섭, 김대황, 정봉진, 김태준, 최인영, 석미영, 최준혁, 문기준 (2007) 테트라하이드로인다졸계 화합물 및 이를 포함하는 제초제. 대한민국 특허 출원 2007-0114770.
- 고영관, 정근희, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김태준, 최정섭, 김준영, 권오연, 정봉진, 김대황 (2006) 아미드 치환체를 갖는 히단토인계 화합물의 합성과 제초활성 연구. *농약과학회지* 10(2):153~156.
- 류재욱, 정근희, 고영관, 우재춘, 구동완, 김태준, 최정섭, 박채현, 김대황 (2005) N-[4-cyano-2-fluoro-5-(substituted)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro phthalimide 유도체의 합성과 제초활성. *농약과학회지* 9(1):108~111.
- 조광연 (1998) *신농약 효능검사 및 기반기술연구*, p. 901, 과학기술부 선도기술개발 사업 2단계 최종보고서.

하이드록시알킬 치환체를 갖는 테트라하이드로인다졸계 화합물의 합성과 제조활성 연구

고영관* · 정근희 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최정섭 · 김준영 · 김수호 · 김태준¹ · 최인영¹ · 석미영¹ · 최준혁¹ · 정봉진¹

한국화학연구원 신약연구단, ¹(주)동부하이텍 농생명 연구소

요 약 환경친화형 신규 고활성 토양처리 제초제 개발 연구의 일환으로 하이드록시 알킬 치환체를 갖는 테트라하이드로인다졸계 protoporphyrinogen IX oxidase 저해 화합물 6a~6h들을 합성하였으며, 온실에서 밭조건 토양처리 제초활성 시험을 실시하였다. 합성된 화합물중에서 트리메틸 하이드록시 알킬 치환체를 갖는 화합물 6f의 제초활성이 우수하였으며, 다양한 작물 선택성을 갖고 있었다.

색인어 테트라하이드로인다졸계 화합물, protoporphyrinogen IX oxidase 저해제, 신규 제초제, 토양처리
