

## 5-Benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 제초활성에 관한 구조-활성관계

성낙도\* · 송종환<sup>1</sup> · 김경만<sup>1</sup>

충남대학교 농과대학 응용생물화학부\*, 한국화학연구소 신물질연구부<sup>1</sup>

**요약** : 15종의 새로운 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중, 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체들을 합성하고 벼 (*Oryza sativa* L.) 씨앗과 3엽기 그리고 밭아 후, 물피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성을 측정할 때, 전체적으로 R<sub>1</sub>=ethyl 치환체, 1~8이 비교적 큰 제초활성을 나타내었다. Azomethine 결합의 N 원자상 alkoxy-치환체 (OR<sub>2</sub>)가 변화함에 따른 구조와 제초활성과의 관계 (SAR)를 정량적으로 검토하였다. 그 결과, 벼는 입체효과에 그리고 물피는 소수성에 의존적이었다. 두 초종간 선택성의 조건은 적정 값의 소수성, (logP)<sub>opt</sub>=6.0을 가지며 분자의 길이 (L)에 관여하는 R<sub>2</sub>의 길이는 길고 폭 (B)에 관여하는 R<sub>1</sub>은 작아야 할 것으로 설명되었다. (2000년 7월 14일 접수, 2000년 9월 15일 수리)

**Key words** : 5-Benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl substituent, Herbicidal activity, Barnyard grass, QSAR.

### 서론

새로운 cyclohexanedione계 제초체로서 acetyl-CoA carboxylase의 활성을 억제하는 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones 유도체 중, 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들 (성 및 송, 2000a)과 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothio-phenene-7-yl 치환체들의 제초활성에 관한 구조-활성관계에 대하여 보고 (성 및 송, 2000b)하였다. 그 결과에 따른 벼와 물피간의 제초활성에 관한 선택성 조건으로 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들은 분자의 폭 (B)에 관여하는 R<sub>1</sub>-기가 작아야 하며 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothio-phenene-7-yl 치환체들의 경우에는 길이 (L)에 관여하는 OR<sub>2</sub>-기가 전자밀게 ( $\sigma^* < 0$ )인 alkyl-치환기로 대체되어야 할 것으로 지적한 바 있다.

본 연구에서는 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones 유도체 중, 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체들을 합성하고 R<sub>1</sub>과 OR<sub>2</sub>-기의 변화에 따른 구조와 벼 (*Oryza sativa* L.) 및 물피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성 관계 (SAR)에 대하여 정량적으로 검토하였다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

\*연락처자

기질 물질의 합성에 이용된 2,3,5-trimethylphenol, ethyl-2-bromopropionate 및 2-phenoxypropionate 등 유기 시약과 potassium carbonate, magnesium sulfate 및 aluminum trichloride 등 무기염류 들은 aldrich제 1급 시약이었고 methanol, methylene chloride 및 ethyl acetate 등 용매 들은 aldrich제와 Fluka (EP급)제 이었다. 그리고 제초활성 검정용의 약제제조 시에는 acetone과 Tween X-100 등 용매와 비극성 계면활성제를 사용하였다. 생성물의 구조 확인에는 실온의 deuteriochloroform 용액중에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker AM-300 모델 (300M Hz)의 NMR spectrometer를 이용하였으며 용점 (°C)은 Thomas-Hoover 모델의 M.P. 측정기를 사용하였다.

대조 약제로는 cyclohex-2-en-1-ones 고리의 5번 탄소원자에 2-ethylthiopropyl-기가 결합된 cyclohexanedione계 전 작용 제초제인 sethoxydim (Nippon soda제)을 아세톤 용액 중에서 정제하여 사용하였다.

**5-(2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl)-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, (S)**: 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran을 출발물질 (Kim 등, 1992)로 문헌 (김 등, 1998)에 따라 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-carboxaldehyde, 4-(2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl)-3-butene-2-one 및 4-(2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl)cyclohexene-1,3-dione 등을 경유하여 15종의 (S)를 합성하였다. 한 예로 화합물, 3의 분석결과는 다음과 같다. M.P. : 92 ~ 93°C., <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$

0.90 (t. 3H), 1.10 (s. 3H), 1.18 (t. 3H), 1.52 (q. 2H), 2.17 (s. 3H), 2.25 (s. 3H), 2.30(s. 3H), 2.52~2.75 (m. 6H), 2.90 (s. 2H), 3.80~4.05 (m. 1H), 4.5(d. 2H), 5.15~5.50 (m. 2H), 5.6~6.2 (m 1H), 11. 5 (br. 1H).

여기에서 (S)는 R<sub>1</sub>=ethyl 치환체, 1~8 및 n-propyl 치환체, 9~15로 구분 (그림 1)하고 각 치환체 별로 OR<sub>2</sub>-기가 변화함에 따른 제초활성을 검정하였다.

### 제초활성 검정 및 SAR식의 유도

앞서의 방법 (송 등, 1999)에 따라 논과 밭 조건에서 밭아 후, 물피 (*Echinochloa crus-galli*) 와 벼 (*Oryza sativa* L.)의 씨앗과 3엽기에 조제된 약제, (S)와 대조약제를 처리하고 온실내에서 2~3주간 제초약제의 제초효과를 평가하였다. 제초활성 (pI<sub>50</sub>)값은 Moving average 방법 (Schaper 등, 1994)으로 계산하여 관측된 50% 제초활성 값 (Obs. pI<sub>50</sub>)을 표 1에 정리하였다.

(S)의 물리-화학 파라미터로 소수성 (logP)과 분자 분극율 (Pol.), 그리고 STERIMOL 파라미터인 분자의 길이 (L)와 폭 (B<sub>1</sub>~B<sub>5</sub>)은 HyperChem (Ver.6.0)과 MOL2MOL (Ver. 3.4)프로그램으로 각각 계산하여 SAR식의 유도에 이용하였다. 또한, OR<sub>2</sub>-기의 불포화 유무에 따라 지시변수 (I)로 구분하고 SAR식에 검토된 중요한 물리-화학 파라미터를 표 2에 나타내었다. SAR식은 SAS 프로그램 (Ver. 6.12)을 이용하여 계산하고 평균편차 (s) 및 상관계수 (r) 등, 관련된 통계값들을 얻었다.

## 결과 및 고찰

### 제초활성과 호변 이성질 현상

기질 물질은 상품화된 제초제들이 가지는 소수성 (logP=1.0~5.0) (Hsu 등, 1990)보다 비교적 큰 값 (logP=4.79~7.00)을 가진 화합물로 전체적으로 R<sub>1</sub>=ethyl 치환체, 1~8이 비교적 큰 제초활성을 나타내었는데 두 초종에 대한 제초활성 값들 사이에는 아무런 상관성이 없었다. 그리고 여기에서 전작용 제초제 sethoxydim을 수도용 대조 약제로 사용한것은 다양한 초종에 대한 선도 화합물 탐색 차원에서 의미가 있다고 판단하였기 때문이었다. Sethoxydim은 벼보다 물피에 대하여 높은 제초활성 ( $\Delta pI_{50}=1.0$ )을 나타내었으나 두 초종간에는 선택성이 없었으며 벼 3엽기에서는 대체적으로 기질 화합물보다 약해를 덜 미친 반면에 물피에 대하여는 화합물, 1~8이 대조 약제보다 양호한 제초활성 (표 1)을 보였다.

또한, 기질 화합물들은 thiobenzopyran-yl-치환체 (김 등, 1998)와 유사한 백화현상을 나타내었다. OR<sub>2</sub>-기의 불포화 유무에 따라 제초활성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 지시변수 (I)를 포함하는 SAR식을 유도한 바, 벼 3엽기의 식, (pI<sub>50</sub>(3 leaf)=-0.85(±0.28)I<sub>us</sub>-0.57(±0.29)I<sub>s</sub>+4.66(±0.24), n=8, s=0.30, F=4.60 및 r=0.80) 으로부터 변수의 계수가 음의 값을 나타내므로 불포화 유무는 제초활성에 기

여하지 않는 요소이었으며, 벼씨나 물피의 경우에도 같은 경향이었다.

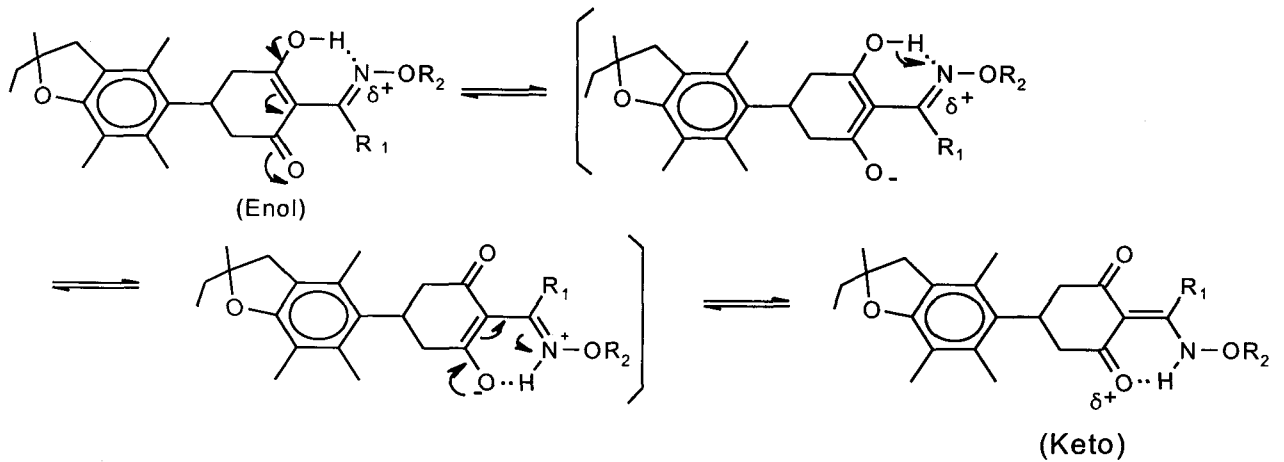
기질물질은 cyclohex-2-en-3-hydroxy-1-one 고리의 5번 탄소에 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-penta-methylbenzofuran-5-yl 기와 2번 탄소에 1-alkoxyiminoalkyl 기가 결합된 화합물로 분자 중간에 위치한 cyclohex-2-en-3-hydroxy-1-one 고리의 enol-화는 trans-enol 형태로 고정되어 있어 분자내 H-결합이 불가능하다. 그러나 cyclohexane과 chloroform 용액중의 nmr과 uv spectra 연구 (Yogev와 Mazur, 1967)에 의하면 분자간 H-결합이 가능하여 keto-enol 호변 이성질 현상은 keto 및 enol 단량체와 enol 이량체간의 빠른 상호전환에 따른 평형으로 설명되고 있다. 극성 용매중에서 enol 이량체는 분자간 H-결합으로 안정화되어 있으나 비극성 용매중의 매우 낮은 농도에서는 주로 keto-형으로 존재하는 것 (Zabicky, 1970)으로 알려졌다. 그러므로 cyclohex-2-en-3-hydroxy-1-one의 pKa 상수와 수용체인 acetyl-CoA carboxylase와의 H-결합 등이 제초활성에 영향을 미치는 요소로 작용 할 것이다.

호변이성질 현상을 설명하는 그림 2에는 cyclohex-2-en-3-hydroxy-1-one 고리상의 hydroxyl-기와 azomethine 결합의 N 원자간의 고정된 cis-enol 형태로 인하여

Table 1. Melting points of (S) and herbicidal activity (pI<sub>50</sub>) against rice plant (OS) and barnyard grass (EC)

No	R <sub>2</sub>	M.P.(°C)	Obs				Calc. <sup>a)</sup>	
			OS		EC	EC	EC	EC
			3leaf seed					
1 <sup>a)</sup>	-CH <sub>3</sub>	- <sup>g)</sup>	4.66	5.03	5.09	4.93		
2 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	- <sup>g)</sup>	4.45	5.71	-	3.58		
3 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	92~93	4.04	5.06	5.34	5.07		
4 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH≡CH	131~133	3.75	4.36	5.08	5.16		
5 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> C(Cl)=CH <sub>2</sub>	111~113	3.66	4.64	5.08	5.10		
6 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH=CH(Cl)	106~109	3.78	5.09	5.42	5.27		
7 <sup>a)</sup>	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	- <sup>g)</sup>	-	-	3.72	4.26		
8 <sup>a)</sup>	-CH <sub>2</sub> -Cypr.	122~124	-	4.48	4.91	5.07		
9 <sup>b)</sup>	-CH <sub>3</sub>	- <sup>g)</sup>	3.74	4.68	4.89	4.85		
10 <sup>b)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	117~119	4.08	4.54	5.06	4.86		
11 <sup>b)</sup>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	84~86	-	4.48	4.93	4.71		
12 <sup>b)</sup>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	132~135	-	4.20	4.83	5.06		
13 <sup>b)</sup>	-CH <sub>2</sub> C(Cl)=CH <sub>2</sub>	105~107	-	3.97	5.15	4.81		
14 <sup>b)</sup>	-CH(Me)C(Cl)=CH <sub>2</sub>	-	-	-	3.45	3.33		
15 <sup>b)</sup>	-CH <sub>2</sub> -Cypr	120~122	-	-	4.66	4.32		
	sethoxydim	- <sup>g)</sup>	3.93	-	4.93	-		

<sup>a)</sup>R<sub>1</sub>=ethyl & <sup>b)</sup>n-propyl group, <sup>c)</sup>liquid., <sup>d)</sup>Oliq liq., B.P.: >90°C/3×10<sup>5</sup>mmHg., <sup>e)</sup>The values were calculated by the equation (2).



R<sub>1</sub>=Ethyl: 1~8, n-Propyl: 9~15

Fig. 1. Keto-enol tautomerism of 5-(2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethyl-benzofuran-5-yl)-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives as substrate (S).

분자내 H-결합으로 6원자 고리를 형성함으로써 안정화된 enol-형은 공명 혼성화하여 keto-형이 된다. 이와 같은 공명 혼성화에 따른 conjugation effect는 cyclohex-2-en-3-hydroxy-1-one 고리와 1-alkoxyiminoalkyl 기가 평면구조가 되도록하며 분자내 원자간 반발력이 최소화하기 위하여 benzofuryl-기는 평면구조에 대하여 수직으로 배열된 형태를 취할 것이다. 따라서 표 2 에서 알 수 있는 바와 같이 R<sub>1</sub>-기는 분자의 폭 (B)에 그리고 OR<sub>2</sub>-기는 길이 (L)에 영향을 미치게 된다.

구조와 제초활성 관계

먼저, 벼의 3엽기에 대한 제초활성을 알아보기 위하여 R<sub>1</sub>-기가 모두 동일하다는 가정하에서 OR<sub>2</sub>-기의 변화에 따른 1차식은 MR > Pol > L의 순으로 비교적 낮은 상관성 (r > 0.70)을 보였고 2차식은 L, B<sub>2</sub> > M<sub>R</sub>, B<sub>2</sub> > Pol, B<sub>2</sub>의 순으로 0.82~0.90사이의 상관성을 보였다. 이와 같은 사실로부터 벼의 제초활성은 소수성효과보다 입체효과에 의존적으로 영향을 미치고 있음을 알 수 있다. 한 예로, 제초활성의 변이 중 약 80% (100r<sup>2</sup>)를 해석하는 다음 (1)식으로 부터 계수의 절대값 크기로 보아 분자의 폭이 길이보다 약 6 배 정도 크게 (B<sub>2</sub> ≫ L) 영향을 미치며 계수의 부호로부터 길이는 짧고 폭은 커야 함을 암시하고 있다.

$$pI_{50}(3 \text{ leaf}) = -0.28(\pm 0.07)L + 1.64(\pm 0.50)B_2 + 0.77(\pm 1.65)(n=8, s=0.20, F=9.40 \text{ 및 } r=0.90) \dots\dots\dots (1)$$

생물활성을 설명하는데 있어서 소수성은 양의 값으로 + π 효과를 보이는 경우가 80% 이상으로 알려져 (Toplis 등, 1975)있으며 + π 효과를 나타낸다는 것은 제초활성을 발현하는데 어느정도 기여 할 만한 소수성을 가지고 있음을 뜻

한다. 그리고 여기에서와 같이 제초활성이 소수성에 의존적이지 않는 이유는 기질분자가 이미 충분한 정도의 소수성 (logP=4.79~7.00)을 유지하고 있기 때문 (Hansch 등, 1964)으로 설명된다.

벼씨의 경우에는 식, (pI<sub>50</sub>(Seed) = -0.05(Pol.-63.3)<sup>2</sup> - 0.70M<sub>R</sub> + 101.68, n=12, s=0.55, F=3.16 및 r=0.75) 으로 부터 분극율은 적정값 (Pol.)<sub>opt.</sub> = 63.3 Å<sup>3</sup>을 가져야 하며 굴절상수는 온도에 무관한 분자 분극율에 비례하는 척도로서 음의 계수이므로 R<sub>1</sub> 및 OR<sub>2</sub>-기 등, 결합지들은 입체효과로 작용 (Kubinyi, 1993) 함을 설명하고 있으나 활성의 변이 중에서 약 55%를 설명하는 정도에 지나지 않았다.

R<sub>1</sub>-치환체 별, 제초활성으로 3엽기에서 R<sub>1</sub>=ethyl 치환체는 제초활성의 변이 중 87% (100 r<sup>2</sup>)가 해석되는 다음 식, (pI<sub>50</sub>(3leaf) = -0.30(±0.06)L + 7.67(±0.70), n=6, s=0.73, F=26.47 및 r=0.93) 으로 부터 R<sub>2</sub>-기의 길이는 작아야 할 것이며 L상수를 포함하는 2차식, (pI<sub>50</sub>(3leaf) = 0.07(L-13.86)<sup>2</sup> + 4.10 및 r=0.93) 으로부터 L상수는 최소값 (L)<sub>min.</sub> = 13.86 Å을 가져야 한다. 벼씨의 경우에 R<sub>1</sub>= ethyl 치환체는 B<sub>1</sub> 상수로 구성된 2차식, (pI<sub>50</sub>(Seed) = -64.13(B<sub>1</sub>- 3.41)<sup>2</sup> + 5.71, n=7, s=0.36, F=2.61 및 r=0.75) 그리고 R<sub>1</sub>=n-propyl 치환체는 1차식, (pI<sub>50</sub>(Seed) = -0.34(±0.15)L + 8.65(±1.91), n=5, s=0.88, F=4.62 및 r=0.78)으로 부터 B<sub>1</sub>상수의 적정값 (B<sub>1</sub>)<sub>opt.</sub> = 3.41 Å을 가지며 길이가 작아야 함을 시사하고 있다.

결론적으로 벼의 약해를 경감시키려면 분자의 길이에 관여하는 OR<sub>2</sub>-기의 길이 (L)는 길고 폭 (B<sub>2</sub>)에 관여하는 R<sub>1</sub>-기의 크기는 작아야 하며 B<sub>1</sub>의 적정값 (B<sub>1</sub>)<sub>opt.</sub> = 3.41 Å을 벗어난 값을 갖거나 길이의 적정값으로 (L)<sub>opt.</sub> = 13.86 Å을 가져야 할 것이다. 여기에서 B<sub>2</sub>값의 크기에 관여하는 R<sub>1</sub>-기의 크기가 작아야 함을 앞서의 보고 (성 과 송, 2000a)에서도 지적한 바 있다.

**Table 2. Used various physicochemical parameters of (S) and indicator variable in SAR equations**

No	logP	Pol <sup>a)</sup>	L <sup>d)</sup>	B <sub>1</sub> <sup>d)</sup>	B <sub>2</sub> <sup>d)</sup>	B <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	Is <sup>e)</sup>	Ius <sup>e)</sup>
1 <sup>a)</sup>	5.45	44.66	10.69	3.53	4.02	4.46	1	0
2 <sup>a)</sup>	4.79	46.49	10.64	3.47	4.09	5.01	1	0
3 <sup>a)</sup>	6.19	48.13	13.15	3.32	4.08	4.57	0	1
4 <sup>a)</sup>	5.72	47.22	13.41	3.53	4.04	4.55	0	1
5 <sup>a)</sup>	5.97	50.06	13.05	3.55	3.95	4.76	0	1
6 <sup>a)</sup>	6.07	50.06	13.15	3.49	4.21	6.32	0	1
7 <sup>a)</sup>	6.67	50.16	12.82	3.50	4.01	5.78	1	0
8 <sup>a)</sup>	6.16	49.39	11.46	3.52	4.04	6.31	1	0
9 <sup>b)</sup>	5.85	46.49	10.37	3.36	3.62	5.00	1	0
10 <sup>b)</sup>	6.19	48.33	10.65	3.55	3.81	4.98	1	0
11 <sup>b)</sup>	6.59	49.97	12.75	3.33	4.35	4.97	0	1
12 <sup>b)</sup>	6.12	49.06	13.32	3.53	3.99	4.59	0	1
13 <sup>b)</sup>	6.36	51.90	12.92	3.56	3.99	4.75	0	1
14 <sup>b)</sup>	7.00	51.80	12.70	3.54	3.98	5.54	0	1
15 <sup>b)</sup>	6.56	51.22	10.78	3.55	3.80	6.51	1	0

<sup>a)</sup>R<sub>1</sub>=ethyl & <sup>b)</sup>n-propyl group, <sup>c)</sup>Molecular polarizability (Å<sup>3</sup>), <sup>d)</sup>STERIMOL parameter (Å), <sup>e)</sup>Indicator variable; Saturated (I<sub>s</sub>) or unsaturated (I<sub>us</sub>) R<sub>2</sub> groups.

한편, 물피 (ECH)에 있어서 R<sub>1</sub>-기가 모두 동일하다는 가정하에 전 화합물을 대상으로 변수 1개를 취했을 경우에는 소수성 상수 (r=0.70) 그리고 2개의 변수를 취했을 경우에는 소수성상수에 MR, Pol. 및 B<sub>3</sub>상수가 포함되어 MR=Pol. > B<sub>3</sub>의 순으로 상관성 (r=0.74~0.77)을 보였다. 그러므로 물피의 제초활성에는 소수성 상수가 제일 큰 영향을 미치고 있다. 소수성 상수를 변수로 한 2차식에 B<sub>2</sub>상수가 포함된 제초활성의 변이 중 약 81% (100 r<sup>2</sup>)가 해석되는 (2)식으로부터 물피는 입체 효과보다는 소수성 효과에 의존적으로 소수성의 적정값, (logP)<sub>opt.</sub>=5.87에 가까운 값을 가질수록 그리고 B<sub>2</sub>상수는 클수록 제초활성이 증가 할 것이다.

$$pI_{50}(\text{ECH}) = -1.42(\log P - 5.87)^2 + 0.81B_2 + 1.92$$

(n=14, s=1.11, F=14.25 및 r=0.90 ..... (2))

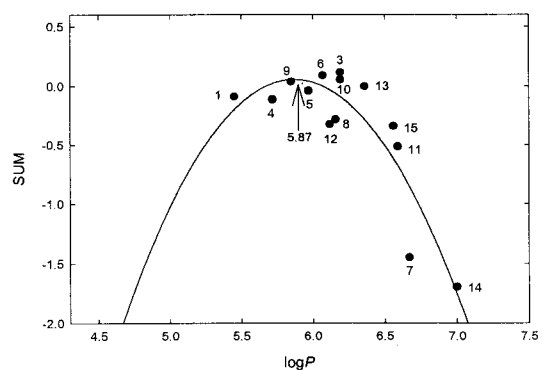
(2)식과 같이 소수성 상수에 B상수들을 포함하는 식들로부터 B<sub>2</sub>>B<sub>3</sub>>B<sub>4</sub>>B<sub>5</sub>의 순으로 0.87~0.90 범위의 상관성을 나타내므로 제초활성의 변이 중 약 75~81% (100r<sup>2</sup>)가 해석되었으며 변수 B<sub>2-3</sub>의 부호는 양 (B<sub>2</sub> 및 B<sub>3</sub>>0) 그리고 B<sub>4-5</sub>는 음 (B<sub>4</sub> 및 B<sub>5</sub><0)의 부호를 나타내므로 B<sub>2</sub> 및 B<sub>3</sub>는 커야하는 반면에 B<sub>4</sub> 및 B<sub>5</sub>는 작아야 할 것임을 설명하고 있다. 여기에서 B값들은 치환기의 길이가 가장 긴 L

축에 수직인 평면에 투영하고 서로 직각인 4 방향의 폭을 작은 것 부터 차례로 B<sub>1</sub>~B<sub>5</sub>라고 정하는데 치환기의 모양이 확실하지 않고 유동적일 경우에는 그 값이 정확하지 않기 때문에 B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub> 및 L은 사용하지 않는것이 가급적 좋으며 치환기의 비대칭성은 L/B<sub>1</sub>과 B<sub>4</sub>/B<sub>1</sub>에 의하여 정하여진다. (2)식으로 계산된 값 (Calc. pI<sub>50</sub>)을 표 1에 정리하고 그의 관계를 그림 2에 나타내었다. 그림 2로 부터 실선으로 나타낸 계산값과 점으로 표시된 관측값(Obs. pI<sub>50</sub>)들이 잘 맞고 있음을 알 수 있으며 몇몇을 제외한 대부분의 화합물들이 소수성의 적정값, (logP)<sub>opt.</sub>=5.87에 가까운 값들을 가지고 있음을 보여주고 있다. 또한, (2)식과 같은 포물선 관계는 약제가 생체내 세포막을 통과하는 분배 평형과정으로 작용점에 이르는 확률에 관련된 자유에너지의 척도 (Taft, 1983)인 소수성과 기질 농도와의 관계를 나타낸 것으로 기질분자가 50%의 제초활성을 나타내는데 요구되는 소수성 (Pennistone 등, 1969)이 5.87이라는 의미이다.

R<sub>1</sub>=ethyl 치환체는 제초활성의 변이 중 86% (100 r<sup>2</sup>)를 해석하는 식, (pI<sub>50</sub>(ECH)=-2.24(logP-5.84)<sup>2</sup>+5.41, n=7, s=0.26, F=12.57 및 r=0.93) 에서 소수성의 적정값 (logP)<sub>opt.</sub>=5.84을, 그리고 R<sub>1</sub>=n-propyl 치환체는 활성의 변이 중 93%를 설명하는 식, (pI<sub>50</sub>=-2.51(logP-6.20)<sup>2</sup>-4.84, 및 r=0.96) 으로부터 적정값, (logP)<sub>opt.</sub>=6.20을 갖는 치환체 이어야 한다. 그러므로 물피의 제초활성을 개선하려면 5.84~6.20 범위 즉, 평균 (logP)<sub>opt.</sub>=6.00의 적정 소수성 값을 가질 경우에 제초활성이 개선될 것으로 예상된다.

이상과 같이 SAR식들을 검토한 결과, 벼는 소수성보다 입체효과 그리고 물피는 입체효과 보다는 소수성에 의존적인 상반된 경향으로 제초활성에 영향을 미치고 있다. 그러므로 두 초종간 선택성의 조건으로 기질분자는 소수성의 적정값, (logP)<sub>opt.</sub>=6.00을 가지며 길이 (L)에 관여하는 OR<sub>2</sub>-기는 길고 폭 (B<sub>2</sub>)에 관여하는 R<sub>1</sub>-기의 크기는 작아야 할 것이다.

다음 연구로는 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethyl-



**Fig. 2. Plots of sum (pI<sub>50</sub>-0.81B<sub>2</sub>-1.92) value vs. hydrophobicity of (S). (Eq. 2).**

benzofuran-5-yl 치환체 대신에 furane 고리의 2,3번 탄소 원자에 methyl기가 도입된 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들에 의한 벼와 논피의 제초 활성에 대한 구조와 활성관계에 대하여 검토하고자 한다.

### 인용문헌

- Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure activity relationships in penicillin derivatives, *J. Med. Chem.*, 7:691~694.
- HyperChem (1993) HyperChem for windows (Ver. 6.5), Ch. 7., Chemical calculation, Hyper Cube Inc., Ontario, Canada.
- Hsu, F. C., R. L. Marxmiller and A. Y. S. Yang, (1990) Study of root uptake and xylem translocation of cinmethylin and related compounds in detopped soybean roots using a pressure chamber technique. *Plant Physiol.* 93:1573~1578.
- Kim, K. M., H. R. Kim, K. H. Chung, J. H. Song and E. K. Ryu (1994) Facile syntheses of 2-alkyl-2,3-dihydro-2-methylbenzofuran derivatives. *Synthetic Commun.* 24:1859~1870.
- Kubinyi, H. (1993) QSAR: Hansch analysis and related approaches, Ch.3., pp.40~41, VCH, New York.
- MOL2MOL (Ver.3.4) CompuChem. Software for chemistry Vogtherrstr. 10 D-74676, Niedernhall, Germany.
- Pennistone, J. T., L. Beckett, D. L. Bentley and C. Hansch (1969) Passive permeation of organic compounds through biological tissue; A non-steady state theory, *Mol. Pharmacol.* 5:333~338.
- SAS (Ver. 6.12) (1996) SAS(r) Proprietary Software, SAS Institute Inc. Cary, NC., U.S.A.
- Schaper, M M., R. D. Thompson and C. S. Weil (1994) Computer programs for calculation of median effective dose (LD<sub>50</sub> or ED<sub>50</sub>) using the method of moving average interpolation, *Arch. Toxicol.*, 68:332~337
- Taft, R. W. Ed., (1983) Progress in physical organic chemistry, Vol. 14. pp.75~113, Interscience Pub., New York.
- Toplis, J. G. and Y. C. Martin, (1975) Drug design (E. J. Ariens ed.) Vol. 1., pp. 1., Academic press, New York.
- Yogev, A and Y. Mazur (1967) The Keto-enol equilibrium in 1,3-cyclohexanediones, *J. Org. Chem.*, 32:2162~2166.
- Zabicky, J Ed. (1970) The chemistry of the carbonyl group. Vol. 2., Ch. 3. Enolization, Forsen, S. and Nilsson, M. eds., pp.218-219. Interscience publishers, London.
- 김진석, 송종환, 조광연 (1998) 신규 cyclohexanedione계 화합물 EK3143과 EK3150의 제초작용 발현 특성과 acetyl carboxylase 활성에 미치는 효과. *한국잡초학회지*, 18:314~324.
- 송종환, 이수영, 홍경식, 성낙도, 유응걸 (1999) 새로운 O-quinolinylamidoxim 유도체의 합성과 제초활성, *한국농약과학회지*, 3(3)1~5.
- 유응걸, 김정만, 김형래, 송종환, 김재녕, 김진석 (1992) 제초성 시클로헥산-1,3-디온 유도체와 그 제조방법. 특허(KR): 제 3932호
- 성낙도, 송종환 (2000a) 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones 유도체 중 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 제초활성에 관한 구조-활성관계, *한국농약과학회지*, 투고중.
- 성낙도, 송종환 (2000b) 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one 유도체의 구조와 살초활성 관계, *한국농약과학회지*, 4(2):69~71.

---

**Structure-activity relationships on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxy-cyclohex-2-en-1-one derivatives**

Nack-Do Sung\*, Jong-Hwan Song<sup>1</sup> and Kyoung-Mahn Kim<sup>1</sup>(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea, <sup>1</sup>Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea*)

**Abstract :** A new fifteen 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives as substrate were synthesized and their herbicidal activities against rice plant (*Oryza sativa* L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) with post emergence were measured under submerged conditions. The R<sub>1</sub>=methyl substituents, 1~8 showed the higher herbicidal activity to the rice plant and barnyard grass. The structure-activity relationships (SARs) on the herbicidal activity of R<sub>1</sub> and OR<sub>2</sub> groups on the azomethine bond in substrates were analyzed. From the results of discussed SAR, the herbicide activities against rice plant would depend largely on the steric factor. Whereas, in case of barnyard grass, the activities were governed by the hydrophobicity factor. The conditions of selective herbicide activity between the two plant species are assumed that the substrates should have optimal hydrophobicity ((logP)<sub>opt</sub>=6.0), a R<sub>1</sub> groups of small and a long OR<sub>2</sub> groups.

---

\*Corresponding author(Fax : +82-42-825-3306, E.mail : ndsung@cuvic.cnu.ac.kr)