

N-(2-Fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole 유도체 중 arylthio- 치환체들의 제조활성에 관한 구조-활성관계

성낙도* · 임치환 · 윤기섭 · 송종환¹ · 김형래¹

충남대학교 응용생물화학부*, 한국화학연구소 신물질연구부¹

요약 : N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole, 유도체들은 0.1 g/ha 이하의 농도에서 발아 후(post-emergence), 벼와 논피 (*Echinochloa crus-galli*)와 올챙이고랭이 (*Scriptus juncooides*)에 대하여 선택성을 나타내었으며 pyrrole고리상의 SR₂-기가 변화함에 따른 구조와 제조활성과의 관계 (SAR)를 정량적으로 검토하였다. 전체적으로 R₁=propargyl-치환체 (IA), 1~12가 R₁=2-chloro-2-propenyl-치환체 (IB), 13~16보다 높은 제조활성을 나타내었으며 phenyl 고리상의 위치 별 제조활성은 meta > para > ortho의 순으로 meta-치환체가 양호하였다. IA의 논피에 대한 제조활성은 SR₂-기가 Es상수의 적정값, (Es)_{opt}=3.25을 가질때 가장 큰 제조활성을 보인 반면에 올챙이고랭이의 경우에는 M_R상수에 의존적이었다.(2000년 5월 12일 접수, 2000년 6월 23일 수리)

Key words : N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole, herbicidal activity, QSAR.

서 론

Pyrrole이나 indole 그리고 carbazole 단위로 구성된 농약들 중에서 pyrrole 유도체들은 일반적으로 살충성과 제초성이 있는 것으로 알려져 있다. 특히, bromopyrrole과 관련된 20여개의 유도체들은 가장 강력한 제초활성 (Rao 등, 1990)을 나타낸다. 그리고 dibromopyrrole 역시 유의할 만한 제초활성을 보이며 (Bauer 등, 1994) 이들 N-phenyl imide계 제초제는 diphenyl ether계 화합물과 더불어 protoporphyrinogen oxidase 저해작용 (Scalla 등, 1994)으로 제초활성이 발현된다.

저자들은 새로운 기능성 화합물을 탐색하고 그 유용성을 개발하기 위하여 최근에는 O-quinolinylamidoxime유도체의 제초활성과 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenyl propionamide유도체 중 N-phenyl 치환체들에 의한 피의 선택적 제초활성에 미치는 구조-활성관계 (SAR)에 관한 일련의 연구 결과 (성 등, 1999a, 1999b 및 2000)들을 보고하였다.

본 연구에서는 3,4-dimethyl-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydropyrrole을 모체(Bohner 등, 1979)로하는 새로운 N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole 유도체 (S)를 합성하고 pyrrole 고리상의 SR₂-기가 변화함에 따르는 구조와 발아 후, 벼 및 논피 (*Echinochloa crus-galli*)와 올챙이고랭이(*Scriptus juncooides*)에 대한 제조활성과의 관계 (SAR)를 정량적으로 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용한 2,3-dimethylmaleic anhydride, 치환-arylmercaptane 및 alkyl halide 등과 무기염류, sodium borohydride, potassium carbonate 등 대부분의 시약들은 주로 Aldrich사 제품을 사용하였으며, benzene, i-propyl alcohol, ethyl acetate, n-hexane 및 dichloromethane 등 용매들은 Fluka사 제품 1급 시약을 사용하였다. 합성된 화합물들의 구조는 모두 실온의 deuterio-chloroform중에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian Gemini-200 (200 MHz) 모델의 ¹H NMR spectrometer로 얻은 스펙트럼으로 확인하였으며 chemical shift는 σ (ppm)값으로 표기하였다. 합성된 화합물은 silicagel(70~230 mesh, Merck, Germany)이 채워진 column chromatography (CC)로 분리 정제하였고 녹는점은 Thomas-Hoover 모델의 융점 측정기로 측정하여 보정하지 않은 평균값을 자료화 하였다.

N-(2-fluoro-4-chloro-5-hydroxyphenyl)-2,3-dimethylmaleic imide, (A) : 2,3-dimethylmaleic acid anhydride (2.4 g, 19 mM)와 2-fluoro-4-chloro-5-hydroxyaniline(3 g, 19.2 mM)을 초산에 녹이고 12시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 찬 증류수를 가하여 얻어진 고체를 여과한 다음에 CC(dichloromethane)로 분리하고 isopropyl alcohol로 재결정하여 백색침상 결정(수율, 54%)을 얻었다.

Mp.(°C); 167~168., NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm); 2.03(s, 6H), 7.02~7.41(q, 2H), 9.16(s, 1H), MS(m/z);

*연락저자

54(100), 269(M⁺)

N-(2-fluoro-4-chloro-5-propargyloxyphenyl)-2,3-dimethylmaleic imide, (B) ; Acetone (12 ml)에 A(2.7 g, 10 mM)와 n-propargyl bromide (0.5 g, 0.8%)를 녹이고 무수 potassium carbonate를 가하여 10시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후에 염산 수용액을 가하여 얻어진 고체를 여과하고 에탄올에서 재결정하여 백색 침상 결정(수율; 28%)을 얻었다. Mp(°C); 136~138°C, NMR(CDCl₃); δ 2.05(s, 6H), 2.57(t, 1H), 4.73 (d, 2H), 6.80~7.40(q, 2H), MS(m/z); 53(100), 307(M⁺)

N-(2-fluoro-4-chloro-5-propargyloxyphenyl)-2,3-dimethyl-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydropyrrole, (C) : 메탄올에 B(2.8 g, 9 mM)를 현탁시키고 온도를 30~40°C로 유지시키며 환원제, sodium borohydride (0.3 g, 9 mM)를 서서히 가한다. 반응이 완결되면 물은 염산 수용액에 반응용액을 다시 가하여 생성된 백색 고체(수율; 26%)를 여과하고 증류수로 씻었다. NMR(CDCl₃) ; δ 1.80 (s, 3H) , 2.0 (s, 3H), 2.55 (t, 1H), 3.55~3.75(d, 1H), 4.70(d, 2H), 5.4 5~5.70(d, 1H), 7.00~7.35 (m, 2H), MS(m/z); 55(100), 309(M⁺)

N-(2-fluoro-4-chloro-5-propargyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)thio-5-oxo-2,5-di-hydropyrrole, 6 : 무수 벤젠 (80 ml)에 C (2 g, 6.5 mM)와 4-fluorothiophenol (8.3 g, 6.5 mM)을 현탁시키고 10시간 동안 환류하였다. 실온의 반응물을 CC (dichloromethane: n-hexane=7:3)로 정제하고 에탄올에서 재결정하여 백색 침상 결정(수율; 95%)을 합성하였다. Mp(°C):122~124°C, NMR(CDCl₃) ; δ 1.65 (s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.65(m, 1H), 4.85(d, 2H), 6.10(s, 1H), 6.80~7.65(m, 6H), MS(m/z); 127(100), 292(M⁺)

위와 같은 과정(그림 1)으로 R₁은 2단계 반응에서 alkyl halide를 그리고 SR₂는 4단계 반응에서 alkylmercaptane이나 치환-arylthiophenol을 각각 반응시켜 기질 화합물(S), 1~16을 합성하고 구조를 확인(송 등, 1995)하였다.

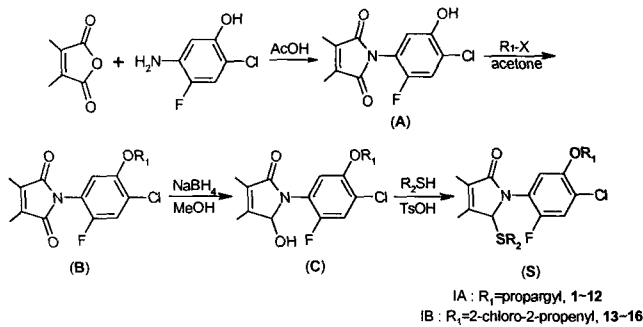


Fig. 1. Synthetic process of N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole derivatives.

제조활성 검정

벼(Oryza sativa L.)와 논 잡초인 논피(Echinochloa crusgalli)와 올챙이고랭이 (Scriptus juncoides)를 대상으로 온실 내 (in-vivo) 발아 후의 논 조건에서 제조활성을 시험 (송 등, 1999)하였다. 제조 활성값은 유효성분 (Kg/ha)별 제조 활성의 정도(%)를 ppm 농도로 환산하고 Moving average 방법(Schaper 등, 1994)으로 계산하여 관측된 50% 제조 활성값(obs. pI₅₀)을 구하여 표 1에 정리하였다.

SAR식의 유도

SR₂-기의 치환기상수 σ (또는 σ*), MR, 및 Es상수들은 문헌값(Hansch 등, 1979)을, 그리고 소수성 (π)은 CLOGP 프로그램(Ver. 3.53)으로 (S)에 대한 값을 계산하여 활용하였으며 이용된 물리-화학 파라미터들을 표 2에 정리하였다. 입체 파라미터로는 Es상수 이외에 치환기별 위치에 관한 지시변수 (I)를 data matrix로 작성하고 R₁= propargyl 및 SR₂= n-propylthio-치환체, 1를 모체로 간주하였다.

제조활성에 미치는 SR₂-기들의 물리-화학적인 요소를 검토하기 위하여 Obs. pI₅₀ 값과 다양한 파라미터를 QSAR-PC : PAR 프로그램(Coburn, 1987)에 적용하여 SAR식을 유도하고 관련된 표준편차 (s), 상관계수 (r) 등의 통계값들을 얻었다.

결과 및 고찰

기질 화합물의 제조활성

기질 화합물 (S), 1~16은 0.1kg/ha이하의 농도에서 발아 후 벼를 위시하여 논피 (EC)와 올챙이고랭이 (SC)사이에 선택성이 관찰되었으며 논 뿐만 아니라, 밭 제초제로도 유용함을 알았다. 특히, 대두 경작지 밭 잡초 제거율이 우수하며 답수 조건의 수도작에서도 작물과 잡초종간에 선택적인 제조성이 확인되었다.

치환체 별로 측정된 제조활성 값(표 1)으로부터 잡초 종 사이의 제조활성을 알아보기 위하여 다음 식, (pI₅₀(EC)= 0.52(±0.06)pI₅₀(SC)+2.32(±0.27), n=15, s=1.24, F=70.81 및 r= 0.92)을 유도하였다. 이 식은 제조활성의 변이 중 83% (100r²)를 설명하는 식으로 (S)는 EC보다 SC에 대하여 약간 큰 제조활성이 발현되고 있음을 시사한다

R₁-치환체 별, 제조활성은 다음과 같이 설명된다. 즉, IA, 1~12중에서 EC에 대한 제조활성은 SR₂로서 2,6-dichlorophenylthio-치환체, 5가 제일 낮은 활성(pI₅₀= 4.38)을 그리고 3-chlorophenylthio-치환체, 4가 가장 높은 활성(pI₅₀= 4.96)을 보였다. SC에 대한 제조활성은 EC의 경우와 같이 5가 가장 낮은 활성(pI₅₀=4.14)을 보인 반면에 2-chlorophenylthio-치환체, 3이 가장 높은 활성 (pI₅₀= 5.16)을 나타내었다.

또한, IB, 13~16은 SC보다 EC에 대하여 양호한 살초활성을 보였으며 두 초종에 대하여 isopropylthio-치환체, 14가 제일 낮은 살초활성 (pI₅₀=3.41)을 보였다. 전체적인 경

향을 알아보기 위하여 EC에 대한 (1)식으로 부터 **IA**가 **IB**보다 높은 제초활성 (**IA** > **IB**)을 나타내었으며 SC의 경우에도 같은 경향이였다.

$$EC : pI_{50} = 0.08(\pm 0.16)IA + 0.55(\pm 0.17)IB + 4.72(\pm 0.16) \\ (n=15, s=0.58, F=24.17 \text{ 및 } r=0.90) \quad (1)$$

SR₂-기가 방향족 고리로 구성되어 있는 치환체, **3**~**11**의 *ortho*, *meta* 및 *para* 등 치환기 위치에 따른 제초활성을 알아보기 위하여, 한 예로 EC에 대한 제초활성의 변이 중 70% (100r²)를 설명하는 (2)식을 유도하였는데 SC의 경우에도 같은 경향이였다.

$$pI_{50}(IA) = -0.19(\pm 0.06)I_o + 0.10(\pm 0.10)I_m - 0.03(\pm 0.09)I_p \\ + 4.90(\pm 0.08) \\ (n=9, s=0.06, F=4.76 \text{ 및 } r=0.84) \quad (2)$$

(2)식으로 부터 *meta* > *para* > *ortho*의 순으로 *meta*-치환체가 다른 치환체보다 비교적 양호한 제초활성을 나타내는 경향이였다. 그러나 전자수수 관계에 대하여는 유의할 만한 상관성을 보이는 식을 구할 수 없었으므로 뚜렷한 경향을 파악할 수 없었다.

구조와 제초활성 관계의 분석

새로운 화합물들의 구조변화에 따른 제초활성과의 관계 (Hansch 등, 1995a)에 미치는 물리-화학적 요인을 정량적으로 이해함은 물론, 고효성 화합물을 예측하기 위하여 먼저, EC에 대한 **1**~**16**의 제초활성을 설명하는 SAR식을 유도한 바, 유의할 만한 상관성을 갖는 식을 얻을 수 없었다. 그러므로 R₁-치환체 별로 나누어 즉, **IA**, **1**~**12**중에서 잘 맞지않는 *alkyl*-치환체, **1**, **2** 및 **12**를 제외한 *phenyl*-치환체, **3**~**11**만을 대상으로 하였을 경우에 Es > MR > σ 상수의 순으로 활성에 기여하였다. 그러므로 Taft의 Es상수 (Taft 등, 1979)를 변수로 하는 식으로부터 제초활성의 변이 중 86% (100r²)를 설명하는 상관성이 양호한 (3)식과 같은 2차식을 얻었다. 이 식으로부터 Es상수의 적정값은 (Es)_{opt.} = 3.25이었으며 이 값을 가질 때 가장 양호한 제초활성을 보였다. 이 (3)식의 관계를 그림 2에 제시하였으며 이는 **IA**일때 EC에 대한 50% 제초활성을 나타내는데 SR₂-기의 Es값이 3.25임을 뜻한다. 그리고 (3)식으로 계산된 표 1 중의 계산값 (Calc.)이 관측된 값 (Obs.)값과 잘 일치하고 있음을 알 수 있다.

$$EC (IA) : pI_{50} = -0.510(Es - 3.250)^2 + 4.887 \\ (n=9, F=18.93, s=0.07 \text{ 및 } r=0.93) \quad (3)$$

(3)식에서 Es상수 이외의 요인으로 간주되는 14% (1-r²)는 logP, σ 및 MR상수 등이 기여하는 것으로 믿어진다. 왜냐하면 생물활성은 전자효과, 소수성효과 및 입체효과의 선

형함수들의 합으로 가정되었기 때문이다. 그러므로 logP, σ 및 MR상수 등이 (3)식에 각각 포함되었을 경우에 상관성이 약간 향상 (r=0.95~0.97) 되었으나 예컨대 다음 식, (pI₅₀=3.52(±0.43) Es-0.56(±0.07)Es²-0.02(±0.01)MR+0.26(±0.73), n=9, F=30.35, s=0.07 및 r=0.97)에서와 같이 이들 변수의 계수가 매우 작은 값을 나타냄으로서 변수의 역할을 파악할 수 없었다.

또한, **IB**, **13**~**16**을 대상으로 유도된 식에서는 제초활성의 변이 중 72% (100r²)를 설명하는 다음 식 (pI₅₀=-0.164(±0.073)Es+4.700(±0.241), n=4, F=5.05, s=0.10 및 r=0.85)을 얻었다. 여기에서 Es의 계수가 음의 값이므로 치환기의 크기가 클수록 활성을 더욱 크게 나타낼 것으로 예상된다. 따라서 Es항이 음의 값을 나타내는 것은 생체내에서 기질분자의 화학적 안정성이 생물활성의 변화를 결정하는데 중요 (Kirino 등, 1987)하다는 것을 의미한다.

한편, SC에 대한 전 치환체, **1**~**16**의 제초활성을 설명하고자 시도된 SAR식에서는 EC의 경우와 같이 유의할 만한 상관성을 갖는 식을 얻을 수 없었으므로 R₁-치환체 별로 구분하여 검토하였다. 즉, **IA**중에서 *phenyl*-치환체, **3**~**11**를 대상으로 한, **1** 및 **2**차식에서는 MR > Es > σ 상수의 순으로 활성에 기여하였다. 한 예로 가장 양호한 상관성을 보였던 MR상수를 변수로 한 2차식이 제초활성의 변이 중 51% (100r²)를 설명하는 식 (pI₅₀=1.07(±0.58)MR-0.01(±0.01)MR²-16.27(±12.04), n=9, F=3.14, s=0.28 및 r=0.72)에 지나지 않았으며 유의성있는 수준의 식이 아니었다. 그러나 **IB**를 대상으로 제초활성의 변이 중 75% (100r²)를 설명하는 다음 (4)식을 유도하였다.

$$SC (IB) : pI_{50} = -0.521(\pm 0.212)Es + 5.424(\pm 0.700) \\ (n=4, F=5.05, s=0.10 \text{ 및 } r=0.85) \quad (4)$$

SC의 경우에 (4)식은 (3)식과 같이 Es상수에 의존적인 제초활성을 나타내었으며 Es의 계수가 음의 값이므로 치환기의 크기가 클수록 기질과 수용체사이의 입체적 상보성이 향상되어 활성을 더욱 크게 나타낼 것을 뜻한다. 또한, 제초활성이 소수성 (π x = logP_x - logP_H)에 의존적이지 않음은 이들 유도체들의 소수성 (π)이 몇몇 화합물 예컨대, **8**, **9**, **15** 및 **16** (π = 5.34~6.42)을 제외한 나머지 화합물들이 일반적으로 제초제들이 갖는 소수성 값 (logP = -1.5~5.0)의 범위(Hansch 등, 1995b)에 포함되어 이미 충분한 정도의 소수성을 유지하고 있기 때문으로 판단 (Hansch 등, 1964)된다. 이상과 같은 검토 결과에 따라 (S)의 EC와 SC에 대한 제초활성에 미치는 요인은 SR₂-기의 Es상수에 의존적이었다. 특히, EC에 대한 **IA**, SR₂-치환체들의 제초활성은 Es상수의 적정값, (Es)_{opt.} = 3.25를 갖는 *m-phenyl*-치환체가 지배적으로 영향을 미치고 있음을 알았다.

다음 연구로는 SR₂기가 (Es)_{opt.} = 3.25를 갖는 치환체중의 또다른 위치에서 치환기가 변화함에 따른 SAR식을 유도하고 비와 EC 및 SC 사이의 제초활성에 미치는 물리-화학적

인 요인에 대한 검토가 이루어져야 하겠다.

Table 1. Melting points of substrates (S) and herbicidal activity (pl_{50}) against barnyard grass^{c)} and bulrush^{d)}

| No | SR ₂ | M.P.(°C) | EC ^{c)} | | SJ ^{d)} |
|------------------|--|----------|------------------|---------------------|------------------|
| | | | Obs. | Calc. ^{e)} | Obs. |
| 1 ^{a)} | n-C ₃ H ₇ S- | Liq. | 4.72 | | 4.74 |
| 2 ^{a)} | n-C ₄ H ₉ S- | Liq. | 4.91 | | 5.04 |
| 3 ^{a)} | 2-ClphS- | Liq. | 4.88 | 4.94 | 5.16 |
| 4 ^{a)} | 3-ClphS- | Liq. | 4.96 | 4.94 | 4.93 |
| 5 ^{a)} | 2,6-(Cl) ₂ phS- | 141~143 | 4.38 | 4.41 | 4.14 |
| 6 ^{a)} | 4-FphS- | 122~124 | 4.83 | 4.82 | 4.62 |
| 7 ^{a)} | 4-NO ₂ phS- | 124~126 | 4.85 | 4.93 | 4.91 |
| 8 ^{a)} | 2,4-(CH ₃) ₂ phS- | 111~113 | 4.79 | 4.89 | 4.24 |
| 9 ^{a)} | 2,3-(CH ₃) ₂ phS- | Liq. | 4.84 | 4.89 | 4.79 |
| 10 ^{a)} | 2-CH ₃ OphS- | Liq. | 4.67 | 4.86 | 4.37 |
| 11 ^{a)} | 4-CH ₃ OphS- | Liq. | 4.80 | 4.86 | 4.78 |
| 12 ^{a)} | 4-ClphCH ₂ S- | 103~105 | 4.87 | | 4.95 |
| 13 ^{b)} | n-C ₃ H ₇ S- | 126~128 | 4.29 | | 3.68 |
| 14 ^{b)} | (CH ₃) ₂ CHS- | 98~100 | 3.98 | | 3.41 |
| 15 ^{b)} | n-C ₆ H ₁₃ S- | 105~107 | 4.11 | | 3.46 |
| 16 ^{b)} | 2-CH ₃ OphS- | 57~59 | 4.29 | | 4.42 |

^{a)}R₁=propargyl (IA) & ^{b)}R₁=2-chloro-2-propenyl (IB) group, ^{c)}*Echinochloa crus-galli*, ^{d)}*Scriptus juncooides*, ^{e)}The values were calculated by the eq. (3).

Table 2. Used physicochemical parameters and indicator variables (I) of SR₂ groups in SAR equations

| No | π ^{c)} | σ | MR | Es | I _o | I _m | I _p |
|------------------|---------------------|---------------------|-------|------|----------------|----------------|----------------|
| 1 ^{a)} | 3.47 | 1.49 ^{d)} | 24.12 | 3.20 | 0 | 0 | 0 |
| 2 ^{a)} | 4.00 | 1.44 ^{d)} | 27.72 | 3.20 | | | |
| 3 ^{a)} | 4.24 | 0.42 | 40.32 | 3.23 | 1 | 0 | 0 |
| 4 ^{a)} | 4.80 | 0.39 | 40.32 | 3.23 | 0 | 1 | 0 |
| 5 ^{a)} | 4.44 | 0.82 ^{e)} | 46.35 | 2.26 | 2 | 0 | 0 |
| 6 ^{a)} | 4.23 | 0.08 | 35.21 | 3.74 | 0 | 0 | 1 |
| 7 ^{a)} | 3.93 | 0.80 | 41.65 | 3.18 | 0 | 0 | 1 |
| 8 ^{a)} | 5.31 | -0.28 ^{e)} | 45.59 | 2.96 | 1 | 0 | 1 |
| 9 ^{a)} | 5.31 | -0.18 ^{e)} | 45.59 | 2.96 | 1 | 1 | 0 |
| 10 ^{a)} | 3.98 | -0.35 | 42.16 | 3.65 | 1 | 0 | 0 |
| 11 ^{a)} | 3.98 | -0.23 | 42.16 | 3.65 | 0 | 0 | 1 |
| 12 ^{a)} | 4.83 | 4.41 ^{d)} | 43.96 | 2.23 | | | |
| 13 ^{b)} | 4.84 | 1.49 ^{d)} | 24.12 | 3.20 | | | |
| 14 ^{b)} | 4.62 | 1.47 ^{d)} | 24.12 | 4.20 | | | |
| 15 ^{b)} | 6.42 | 2.35 ^{d)} | 37.02 | 3.20 | | | |
| 16 ^{b)} | 5.34 | -0.35 | 42.16 | 3.65 | | | |

^{a)}R₁=propargyl (IA) & ^{b)}R₁=2-chloro-2-propenyl (IB) group, ^{c)}Hydrophobicity of full molecule (S), ^{d)}sigma star, ^{e)} $\sum \sigma$ value.

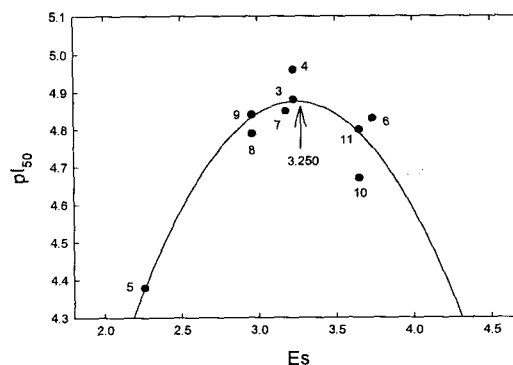


Fig. 2. Relationship between herbicidal activity (pl_{50}) against barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) and Taft steric parameter, Es of SR₂ group in R₁=propargyl (IA) substituent. (eq. 3)

인용문헌

- Bauer, K. and M. G. Hoffmann (1994) Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 2,3-Dibromo-5-trifluoromethyl-4-pyrrolecarboxylate Derivatives Pestic. Sci. 42:25~31.
- Bohner, B. and Baumann M. (1979) Novel heterocyclic compounds, Ciba-Geigy Corporation, U.S. Patent : 4,138,243.
- CLOGP, logP Calculation algorithm, Pomona college, Medicine chemistry project, Claremont, CA.
- Coburn, K. A. (1987) QSAR-PC ; PAR, Biosoft, Cambridge, U.K.
- Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure activity relationship in penicillin derivatives, J. Med. Chem. 1:691~694.
- Hansch, C. and A. Leo (1979) Substituents constants for correlation analysis in chemistry and biology, John Wiley & Sons Inc., New York.
- Hansch, C. and A. Leo (1995a) Exploring QASR: Fundamentals and applications in chemistry and biology. ACS Professional reference book., ACS, Washington, D.C.
- Hansch, C. and T. Fujita (1995b) Classical and three dimensional QSAR in agrochemistry. ACS symposium series. 606, Chapter 8.105~119. ACS. Washington, D.C..
- Kirino, O., C. Takayama and S. Inoue (1987) QSAR of the fungicidal N-benzylacrylamides, J. Pesticide Sci. 12:79~84.
- Macphree, J. M., Panaye, A. and Dubois, J-E. (1978) Steric effects-I : A critical examination of the Taft

- steric parameter- E_s . Definition of a revised, broader and homogeneous scale. Extension to highly congested alkyl groups, *Tetrahedron* 34:3553~3562.
- Rao, K. V. and G. C. Reddy (1990) Synthesis and herbicidal activity of a halo analogues of pyoluteorin, *J. Agric. Food Chem.* 38:1260~1265.
- Scalla, R. and Matringe, M.(1994) Inhibitors of protoporphyrinogen oxidase as herbicides: Diphenyl ether and related photobleaching molecules, *Rev. Weed Sci.* 6:103~132.
- Schaper, M. M., R. D. Thompson and C. S. Weil (1994) Computer programs for calculation of median effective dose (LD₅₀ or ED₅₀) using the method of moving average interpolation, *Arch. Toxicol.* 68:332~337.
- 송중환, 유응걸, 김재녕, 정지현, 김진석 (1995) 제조성 N-치환된 페닐-3,4-디메틸-2-(S-치환된 티오)-5-옥소-2,5-디히드로피롤 유도체와 그 제조방법, 특허번호: KR 95-4698.
- 송중환, 이수영, 홍경식, 성낙도, 유응걸 (1999) 새로운 O-quinolinylamidoxime 유도체의 합성 과 제조활성, *한국농약과학회지* 3(3):1~5.
- 성낙도, 이상호, 장해성, 김대황, 김진석 (1999) 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenyl propionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들에 의한 피의 선택적 제조활성에 미치는 구조-활성관계, *한국농약과학회지* 3(3):11~19.
- 성낙도, 이상호, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김대황 (2000) 발아 전후 벼의 약해에 미치는 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들중 N-phenyl 치환기의 효과, *한국농화학회지* 43:52~56.

Structure-activity relationships on the herbicidal activity of the arylthio substituents in N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3, 4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole derivatives

Nack-Do Sung*, Chi-Whan Lim, Ki-Seob Yun, Chong-Whan Song¹ and Hung-Rae Kim¹(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea., ¹Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea*)

Abstract: A series of synthesized N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole derivatives as substrates were found to selectivity significantly with both rice plant (*Oryza sativa* L.) and weeds, barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) and bulrush (*Scriptus juncooides*) for those herbicidal activities at a rate of 0.1 kg/ha with post emergence under submerged conditions. The structure activity relationships (SARs) on herbicidal activity of SR₂=2-arylthio substituents on the pyrrole ring were analyzed. From the results, the relative contribute orders of the SR₂ with phenyl group on the activity are *meta* > *para* > *ortho*-substituents. Among these compounds, the R₁=propargyl (**IA**) substituents, 1~12 showed higher activity than the R₁=2-chloro-2-propenyl (**IB**) substituents, 13~16. The SR₂ groups of **IA** substituents shown that the optimal steric constant, (E_s)_{opt.}=3.25 and *m*-phenylthio substituents were found to be contribute the activity against barnyard grass. But the herbicidal activity of **IB** substituents against bulrush would depend upon the molar refractivity, M_R constant of SR₂ group.

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