

## 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one 유도체의 구조와 살초활성 관계

성낙도\* · 송중환<sup>1</sup>

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

**요약** : 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one 유도체중 azomethine 질소 원자상 alkoxy (RO)-기들이 변화함에 따른 논과 밭 조건에서 살초활성을 측정하고 기질분자 (S)의 구조와 살초 활성과의 관계 (SAR)를 검토하였다. 특히, *i*-propoxy-치환체, 5는 4kg/ha의 농도에서 밭아전에 벼 (*Oryza sativa*)에는 아무런 살초효과가 나타나지 않는 반면에 논피 (*Echinochloa crus-galli*)에만 살초효과가 보이는 선택성을 확인할 수 있었다. SAR분석 결과, 살초활성은 전자효과 ( $\sigma^*$ )가 소수성 ( $\log p$ )보다 2:1의 비율로 큰 영향을 미친다는 사실을 알았으며 이 같은 근거에 따라 alkoxy-기는 강한 전자밀개 ( $\sigma^* < 0$ )이고 소수성이 큰 ( $\log p > 0$ ) alkyl기로 대체되어야 살초활성이 개선될 것으로 판단되었다. (2000년 5월 8일 접수, 2000년 6월 23일 수리)

**Key words** : 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-ones, herbicide, SAR.

최근에 저자 (성 등, 1999, 2000)들은 다양한 생물활성을 갖는 새로운 화합물을 탐색하기 위한 연구의 일환으로 식물체 중 acetyl-CoA carboxylase (ACCCase 6.4.1.2)의 촉매 작용으로 진행되는 지방산 생합성 과정에서 Fenoxaprop-ethyl계 화합물의 가수분해 생성물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxypropionic acid에 대한 감수성에 따라 malonyl CoA의 생성을 저해하여 살초활성을 나타낸다는 근거 (Harwood, 1989)에 의하여 ester형의 기질화합물을 amide형으로 전환한 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenyl propion amide 유도체중 N-phenyl 치환체들의 가수 분해성이 살초활성에 미치는 영향을 정량적으로 검토한 바 있다.

본 연구는 제초제 및 식물생장 조절제로 유용한 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one 유도체 (그림 1)의 살초활성을 측정하고 azomethine 질소 원자상의 alkoxy, (RO) 기가 변화함에 따른 구조와 특히, 벼와 논피에 대한 살초활성과의 관계 (SAR) (Hansch 등, 1995a)를 알아 보았다.

기질 화합물, 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one (S)은 thiosalicylic acid와 3-chloro-2-methylpropene과의 반응으로 합성된 2-(2-methylpropenyl)thiobenzoic acid를 출발물질로 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)cyclohexane-1,3-dione 등의

중간체를 경유하는 7단계의 복잡한 과정으로 갈색의 기름상 액체인 (S) 유도체를 합성 (송 등, 1995)하였다.

구조확인을 위하여 Bruker AM-300 모델 (300MHz)의 NMR spectrometer로 얻은 분석결과의 한 예로 methoxy-치환체, 1에 대한 NMR 스펙트럼은 다음과 같다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):1.1(*t*, 3H), 1.3(*q*, 2H), 1.6(*s*, 6H), 2.6~3.1(*m*, 9H), 3.8(*s*, 3H), 6.95(*s*, 3H), 8.3(*br*, 1H).

살초활성은 비이온성 계면활성제 (Tween-20) 0.1% 용액을 물과 acetone (v/v 1:1)의 혼합용액에 (S)를 녹인 일정농도 (4 kg/ha)의 시험용액으로 논과 밭조건에서 밭아전과 후에 토마토 (*Lycopersicon esculentum*), 밀 (*Triticum aestivum*), 콩 (*Glycine max*), 옥수수 (*Zea mays*), 오차드그라스 (*Dactylis glomerata*), 바랭이 (*Digitaria sanguinalis*) 및 벼 (*Oryza sativa*)와 논피 (*Echinochloa crus-galli*) 등을 대상으로 검정하여 표 1에 정리하였다. 그 결과 1~3은 밭아전 후 처리 결과가 매우 유사한 경향으로 살초활성을 보였으므로 밭아전 후 처리 결과만을 제시하였으나 4와 5에 대하여는 밭아전 후 처리 결과가 상이하여 그 결과를 모두 제시하였다. 제시된 결과에 따라 4, 5는 토마토, 밀, 옥수수 및 벼의 밭아전 후에 대하여 현저한 선택성을 나타내었다. 특히, *i*-propoxy-치환체, 5는 4 kg/ha의 농도에서 밭아전 벼에는 아무런 살초효과가 나타나지 않는 반면, 논피에만 살초효과가 보이는 선택성을 확인할 수 있었다.

선택성을 보이는 밭아전 논피에 대한 50% 살초활성 ( $pI_{50}$ )값은 측정된 농도별 살초율 (%)로 부터 Moving average 방법 (Schaper 등, 1995)으로 계산하여 표 2에 나타내었다. 살초활성은 *n*-propoxy > *i*-propoxy > ethoxy >

\*연락저자

methoxy  $\geq$  allyloxy-치환체의 순서로 n-propoxy-치환체, 4가 제일 높았다.

(S)의 구조와 살초활성과의 관계 (SAR)를 알아보기 위하여 alkoxy-치환기가 변화함에 따르는  $pI_{50}$ 값과 물리화학 파라미터 (표 2)로부터 SAR식을 유도 (성 등, 1999)하고 관련된 통계값들을 얻었다. 이중  $\log P$ 값은 CLOGP 프로그램 (Ver. 3.53)으로 계산한 값이다. 검토 결과에 따르면 기질 유도체 (S)들은 전형적인 제초제로서 충분한 소수성의 범위 (Hansch 등, 1995b) 값 ( $\log P = -2 \sim 5$ )을 갖고있는 화합물이며 유도된 다음 식, ( $pI_{50} = 0.46(\pm 0.16)\log P + 4.30(\pm 0.10)$ ,  $n=5$ ,  $s=0.13$ ,  $F=8.40$  및  $r=0.86$ )에 따라 약물의 생체내 흡수와 이행에 관여하는 소수성이 클수록 ( $\log P > 0$ ) 살초활성이 개선될 것으로 예상된다. 입체효과에 미치는 영향을 알아보기 위하여 치환기의 길이 (L)와 폭 (B<sub>1</sub>) 등, STERIMOL 파라미터 (Verloop 등, 1987)와의 관계를 검토한 바에 따르면 전체적으로 이들 입체상수와는 상관성 ( $r=0.30$ )이 매우 낮았다. 그러나 Taft의 극성 치환기 상수 ( $\sigma^*$ )를 변수로 한, 1차식 ( $pI_{50} = -1.02(\pm 0.48)\sigma^* + 5.78(\pm 0.79)$ ,  $n=5$ ,  $s=0.15$ ,  $F=4.61$  및  $r=0.80$ )의 관계로부터 살초활성은 전자를 밀수록 ( $\sigma^* < 0$ ) 증가하는 것으로 설명된다. 또한, 위에서 검토된 이외의 요인을 알아보기 위하여 (S)의 분극율에 비례하는 양으로 체적의 단위 (Cm<sup>3</sup>/mol)를 갖는 M<sub>R</sub>상수 (molar refractivity)와 살초활성에 대한 상관성을 검토한 결과, 계수가 영에 가까운 값을 보임으로써 분산력 (M<sub>R</sub> > 0)보다 입체효과 (M<sub>R</sub> < 0)에 의존적 (Hansch 등, 1976)으로 작용할 것으로 예상되나 상관계수의 크기 ( $r=0.52$ )로 보아 유의 할만한 수준이 아니었다.

이상과 같은 검토결과에 따라  $\sigma^*$ 와  $\log p$ 를 변수로 한 살초활성의 변이 중 95% ( $r^2=100$ )가 해석되는 식, ( $pI_{50} = -0.68(\pm 0.21)\sigma^* + 0.34(\pm 0.08)\log p + 5.37(\pm 0.33)$  및  $r=0.97$ )에서 살초활성은 계수의 절대값으로 부터 전자효과가 소수성보다 2:1의 비율로 큰 영향을 미치며 계수의 부호로 부터 전자밀게 ( $\sigma^* < 0$ )이고 소수성이 큰 ( $\log p > 0$ ) 작용기가 살초활성을 개선할 것임을 잘 설명하고 있다. 따라서 이 같은 조건을 만족하는 작용기로는 전자끌개인 alkoxy-기 대신에 alkyl-기로 대체되어야 할 것이다. 그러

나 보다 구체적인 SAR을 검토하려면 많은 수의 화합물이 요구되나 합성이 용이하지 않은 현실성이 있다.

**Table 1. Herbicidal activities(%) with pre-emergence<sup>a)</sup>(4 kg/ha) against various weeds under submerged conditions**

Weeds	1 <sup>b)</sup>	2	3	4	5
L	0	0	0	10(70)	0(100)
T	60	100	90	10(90)	0(90)
G	0	10	0	0(40)	0(60)
Z	100	100(15)	100	5(90)	0(100)
D	100	100	100	35(90)	60(100)
Di	100	100	100	100(80)	100(100)
O	90	100	100	10(100)	0(90)
E	100	100	100	100(100)	90(100)

Abbreviation; L: *Lycopersicon esculentum*, T: *Triticum aestivum*, G: *Glycine max*, Z: *Zea mays*, D: *Dactylis glomerata*, Di: *Digitaria san-guinalis*, O: *Oryza sativa* & E: *Echinochloa crus-galli*, <sup>a)</sup>The values in the bracket were post-emergence condition., <sup>b)</sup>2kg/ha

**Table 2. Herbicidal activities ( $pI_{50}$ ) with pre-emergence against *Echinochloa crus-galli* under submerged conditions and used physicochemical parameters of alkoxy groups**

No	RO-	$pI_{50}$	B <sub>1</sub> <sup>a)</sup>	L <sup>a)</sup>	$\log P$	$\sigma^*$	M <sub>R</sub> <sup>b)</sup>
1	CH <sub>3</sub> O	3.88	1.35	3.98	-1.078	1.67	7.87
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	4.09	1.35	4.80	-0.549	1.34	12.47
3	Allyloxy	3.85	1.35	6.22	-0.564	1.93	16.60
4	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	4.35	1.35	6.05	-0.020	1.57	17.06
5	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	4.20	1.35	4.80	-0.240	1.51	17.06

<sup>a)</sup>STERIMOL parameter; Å Unit., <sup>b)</sup>Cm<sup>3</sup>/mol.

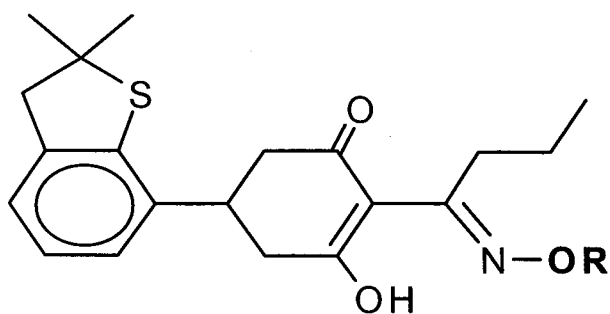
## 인용문헌

CLOGP (Ver.3.53), LogP. Calculation algorithm, Pomona College, Medicinal chemistry project. Claremont. CA 91711. U.S.A.

Hansch, C., M. Yoshimoto and M. M. Doll (1976) SAR in immunochemistry 4., Inhibition of complement by benzylpyridinium ions. On the predictive value of correlation equations. J. Med. Chem., 19:1089~1093.

Hansch, C. and A. Leo (1995a) Exploring QSAR, Fundamentals and applications in chemistry and biology, ACS. Washington, DC.

Hansch, C. and T. Fujita (1995b) Classical and



**Fig. 1. General structure of 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one derivatives.**

- three-dimensional QSAR in agrochemistry, ACS. Washington, DC. Ch.8., p.114.
- Harwood, J. L., S. M. Ridely and K. A. Walker (1989) Herbicides inhibiting lipid synthesis, pp.73~96, In herbicides and plant metabolism (A.D. Dødge Ed.) Cambridge University Press, New York
- Schaper, M. M., R. D. Thompson and C. S. Well (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.
- Verloop, A. and J. Tipker (1987) In QSAR in drug design and toxicology. Hadzi, D. and B. Jorman-Blazic, Ed., Elsevier, Amsterdam, Netherlands, p.97.
- 성낙도, 이상호, 장해성, 김대황, 김진석 (1999) 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropion amide 유도체중 N-phenyl 치환체들에 의한 벼와 피의 선택적 제초성에 미치는 구조-활성관계, 한국농약과학회지, 3(3):11~19.
- 성낙도, 이상호, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김대황 (2000) 발아 전 후, 벼의 약해에 미치는 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropion amide 유도체중 N-phenyl 치환기의 효과, 한국농화학회지, 43(1):52~56.
- 송종환, 유응걸, 김형래, 김경만, 정근희, 황인택 (1995) 제초성 2,3-디히드로티오펜일시클 로핵산-1,3-디온 유도체 및 그 제법. 특허(KR) 제 4025호

---

#### Structure activity relationships on the herbicidal activities of 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one derivatives

Nack-Do Sung<sup>1</sup> and Jong-Whan Song<sup>1</sup>(Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture, Chungnam national University, Taejon 305-764, Korea., <sup>1</sup>Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606)

**Abstract :** The herbicidal activities (pI<sub>50</sub>) with alkoxy (RO-) groups on the azomethine nitrogen atom in 5-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzothiophene-7-yl)-2-(1-(alkoxyimino)-butyl)-3-hydroxy-2-cyclohexene-1-one derivatives against various weeds were measured in the flooded and in the paddy conditions. Particularly, *i*-propoxy substituent, 5 of them showed excellent herbicidal activity at a rate of 4kg/ha with pre-emergence against barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) with good selectivity on rice plant (*Oryza sativa*). The results of the structure-activity relationships (SAR) analyses are shown that the alkyl substituents with higher hydrophobicity (log*P*>0) and electron donating ( $\sigma^* < 0$ ) group as a new substrate rather than alkoxy substituents seems to be contribute to the herbicidal activity with pre-emergence.

---

\*Corresponding author (Fax : +82-42-823-3306, E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr)