

5-Benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체의 구조-활성관계 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 구조와 제초 활성과의 관계

성낙도* · 송종환¹ · 전동주¹

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부*, 한국화학연구원 신물질연구부¹

요약: 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체중에서 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 그룹이 치환된 화합물(III)들의 벼(직파 및 3엽기)와 강피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성을 측정하고 alkoxy-치환체(OR₂)가 변화함에 따른 구조와 제초활성과의 관계(SAR)를 정량적으로 검토한 결과, 직파 벼와 강피 사이의 선택성 조건은 R₁=ethyl-이고 R₂-기는 비 대칭성의 적정값(L/B₁)_{opt.}=3.96 Å에 가까운 값을 갖는 치환체 이어야 할 것으로 판단되었다. 그리고 Free-Wilson 분석에 따르면 R₂-기는 C₁~C₃의 주로 불포화된 것들 중에서 특히, 3-chloro-2-propenyl기가 강피에 대한 제초활성을 가장 크게 나타내었다.(2001년 4월 9일 접수, 2001년 9월 19일 수리)

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

서 론

Cyclohexanedione계 제초체로서 벼와 강피에 대한 5-(2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethyl-benzofuran-5-yl)-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체의 구조와 제초 활성과의 관계에 따르면 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체(I)(성 등, 2000a)와 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체(II)(성 등, 2000b)는 공통적으로 적정한 소수성(logP > 4.57)을 갖으며 R₁은 작고 R₂-기는 불포화된 형태의 분자이어야 함을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 앞서의 보고에 이어 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체(III)(그림 1)의 R₁과 R₂-기의 변화에 따른 강피(*Echinochloa crus-galli*)와 벼(*Oryza sativa* L.)에 대한 benzofuran-5-yl 치환체들의 구조와 제초활성 관계를 정량적으로 이해 하고자 하였다.

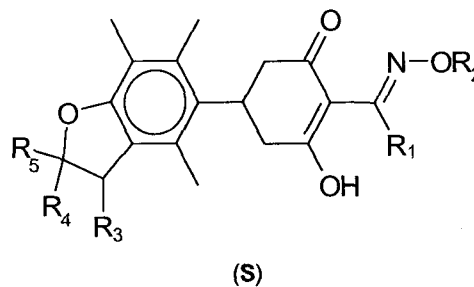
재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용된 시약들은 대부분 Aldrich제품 1급 시약들이었고, 용매들은 Aldrich제품과 Fluka제품 Ep급 이상의 시약들이었다. 대조 약제로는 cyclohexanedione계 전작용 제초제인 tralkoxydim(Zeneca제품)을 acetone 용매와 비극성 계면활성제 Tween X-100에 녹인 후에 적정 농도로 조제하여 사용하였다.

생성물의 구조 확인에는 deuteriochloroform 용액 중에서 trimethylsilane을 내부 표준물질로 하여 Bruker

AM-300 모델(300MHz)의 NMR spectrometer를 주로 사용하였고 녹는점(°C)은 Thomas-Hoover 모델의 융점 측정기를 이용하였다.



- (I) : R₁=Me, Et, n-Pr, R₂=Sub., R₃=H, R₄=R₅=Me.
- (II) : R₁=Et, n-Pr, R₂=Sub., R₃=H, R₄=Me, R₅=Et.
- (III) : R₁=Me, 1~7, Et, 8~15, n-Pr, 16~24, R₂=Sub., R₃=R₄=Me & R₅=H.

Fig. 1. General structure of 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones as substrate(S).

5-(2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl)-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, (S); 출발 물질로 1-(but-2-enyloxy)-2,3,5-trimethylbenzene을 Kim 등 (1994)의 방법으로 AlCl₃ 촉매하에서 Claisen rearrangement에 따른 고리화반응을 시키고 TiCl₄와 dichloromethylmethyl ether를 사용하여 2,3,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxaldehyde를 얻은 다음에 4-(2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl)-3-butene-

*연락처

2-one, 4,2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl) cyclohex-ene-1,3-dione 등을 경유하여 24종의 (S)를 합성하였다(Song 등, 1997). 한 예로 $R_1=R_2=Et$, 9의 NMR spectra는 다음과 같다. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.1 (t. 3H), 1.3 (t. 3H), 1.5 (s. 6H), 2.1 (s. 3H), 2.2~2.4 (2s. 6H), 2.6~2.7 (m. 2H), 2.8~3.3 (m. 6H), 3.5~3.8 (m. 1H), 4.0~4.4 (q. 2H), 13.9 (br. 1H).

Table 1. Melting points of compound (III) and herbicidal activity (pI_{50}) against rice plant (ORY) and barnyard grass (ECH).

No	R_2	M.p($^{\circ}C$)	ORY		ECH
			3leaf	seed	
1 ^{a)}	-CH ₃	99~100	3.89	4.60	5.20
2 ^{a)}	-CH ₂ CH ₃	- ^{d)}	-	5.24	-
3 ^{a)}	-CH ₂ CH=CH ₂	89~91	-	-	5.39
4 ^{a)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	- ^{d)}	3.77	4.74	-
5 ^{a)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	- ^{d)}	S	4.14	5.36
6 ^{a)}	-CH ₂ CH=CHCH ₃	114~115	4.01	-	-
7 ^{a)}	-CH ₂ -Cypr.	- ^{d)}	S	-	4.42
8 ^{b)}	-CH ₃	- ^{d)}	-	-	4.91
9 ^{b)}	-CH ₂ CH ₃	- ^{d)}	4.36	-	5.13
10 ^{b)}	-CH ₂ CH=CH ₂	87~89	-	4.95	-
11 ^{b)}	-CH ₂ C \equiv CH	94~96	S	3.89	4.65
12 ^{b)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	- ^{d)}	S	4.38	4.97
13 ^{b)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	- ^{d)}	S	-	5.14
14 ^{b)}	-CH ₂ CH=CHCH ₃	- ^{d)}	-	-	5.14
15 ^{b)}	-CH ₂ -Cypr.	- ^{d)}	S	3.81	4.49
16 ^{c)}	-CH ₃	- ^{d)}	3.70	3.83	4.79
17 ^{c)}	-CH ₂ CH=CH ₂	- ^{d)}	S	4.18	-
18 ^{c)}	-CH ₂ C \equiv CH	- ^{d)}	3.48	3.86	4.73
19 ^{c)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	- ^{d)}	3.76	5.07	-
20 ^{c)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	122~124	-	3.84	4.40
21 ^{c)}	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	- ^{d)}	S	-	3.80
22 ^{c)}	-CH(CH ₃)CH=CH ₂	- ^{d)}	S	-	4.19
23 ^{c)}	-CH ₂ CH=CHCH ₃	108~110	3.37	3.77	5.04
24 ^{c)}	-CH ₂ -Cypr.	- ^{d)}	-	4.38	5.49
	Tralkoxydim	106	5.24	-	5.23

S : Selectively active compound against ECH. ^{a)} $R_1=Me$, ^{b)} $R_1=Et$, ^{c)} $R_1=n$ -Pr. & ^{d)}Liquid,

Benzofuran-5-yl 치환체들의 구조에 따라 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl : (I) (성 등, 2000a), 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl : (II) (성 등, 2000b) 및 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl : (III)으로 구분하고 (III) 은 $R_1 = methyl$ 치환체, 1~7, $R_1=ethyl$ 치환체, 8~15 및 $R_1=n$ -propyl 치

환체, 16~24로 각각 세분(그림 1)하여 각 치환체 별로 R_2 -기가 변화함에 따른 제초활성을 검정하였다.

Table 2. Used physicochemical parameters of compound (III) and R_2 groups in SAR equations.

No	logP	Dm ^{d)}	L	B_1	B_3	B_4	L/B_1	B_4/B_1
1 ^{a)}	4.68	3.293	10.77	3.47	4.15	4.88	3.10	1.40
2 ^{a)}	5.02	3.286	10.82	3.48	4.16	4.78	3.11	1.37
3 ^{a)}	5.42	3.434	13.22	3.55	3.98	4.72	3.73	1.33
4 ^{a)}	5.30	3.857	13.21	3.50	4.00	5.89	3.77	1.68
5 ^{a)}	5.20	3.225	13.15	3.54	4.01	4.73	3.71	1.33
6 ^{a)}	5.77	3.386	14.22	3.53	3.98	4.76	4.03	1.35
7 ^{a)}	5.39	3.294	10.76	3.53	4.18	5.80	3.05	1.64
8 ^{b)}	5.31	3.367	10.71	2.94	4.36	4.90	3.64	1.66
9 ^{b)}	5.65	3.345	11.72	2.96	4.34	4.92	3.96	1.67
10 ^{b)}	6.05	3.426	13.02	3.52	4.69	4.72	3.70	1.34
11 ^{b)}	5.58	3.805	13.39	2.94	4.35	4.91	4.55	1.67
12 ^{b)}	5.82	3.747	12.94	3.44	4.09	4.93	3.77	1.44
13 ^{b)}	5.93	4.488	14.23	3.41	4.79	5.03	4.18	1.48
14 ^{b)}	6.40	3.269	13.99	3.43	4.46	4.78	4.08	1.39
15 ^{b)}	6.02	3.304	11.43	3.54	4.76	6.10	3.23	1.72
16 ^{c)}	5.70	3.337	10.75	2.95	4.35	4.93	3.65	1.67
17 ^{c)}	6.44	3.343	11.97	3.33	4.86	5.12	3.59	1.54
18 ^{c)}	5.98	3.849	13.28	3.04	4.34	4.92	4.38	1.62
19 ^{c)}	6.33	4.336	12.33	3.49	4.74	6.28	3.54	1.80
20 ^{c)}	6.22	3.437	12.99	3.53	4.01	4.72	3.68	1.34
21 ^{c)}	6.93	3.339	12.81	3.46	4.17	5.48	3.71	1.59
22 ^{c)}	6.86	3.543	12.71	3.54	4.00	5.35	3.59	1.51
23 ^{c)}	6.79	3.524	11.28	3.37	4.97	5.74	3.35	1.70
24 ^{c)}	6.41	3.434	11.44	3.53	4.67	5.13	3.24	1.45

^{a)} $R_1=Me$, ^{b)} $R_1=Et$, ^{c)} $R_1=n$ -Pr. & ^{d)}Dipole moment, Debye.

제초활성 검정과 SAR식 유도

최아시킨 강피(*Echinochloa crus-galli*)와 벼(*Oryza sativa* L.)종자 또는 3엽기의 유묘에 대한 제초활성을 상법(성 등, 2000a)에 따라 측정하고 유효성분별(Kg/ha) 제초효과(%)를 ppm농도로 환산하여 Moving average 방법(Schaper 등, 1994)으로 관측된 50% 제초활성 값(Obs. pI_{50})을 구하여 표 1에 정리하였다.

기질분자의 물리-화학 파라미터로 소수성(logP) 및 쌍극자능(Dm) 등은 Hyper Chem 프로그램(Ver. 6.0)으로 그리고 STERIMOL 파라미터(\AA)는 MOL2MOL 프로그램(Ver. 3.4)에 적용하여 분자의 길이(L)와 폭($B_1 \sim B_5$) 그리고 비 대칭성을 검토하기 위한 L/B_1 과 B_4/B_1 값들을 계산하여 표 2에 정리하였다. SAR식들은 Hansch 방법(Hansch 등, 1995)과 Free-Wilson 방법(Kubinyi 등, 1976a)에 따라서 SAS(Ver. 6.12) 프로그램을 이용하여 유도하고 관련된

통계 값으로 표준편차(s) 및 상관계수(r) 등을 얻었다.

결과 및 고찰

실험에 사용한 기질물질(III)의 소수성은 $\log P=4.68 \sim 6.93$ 의 범위 값을 갖는 화합물로 일반적인 제초제들의 소수성(Hsu 등, 1990) 값($\log P=1.0 \sim 5.0$)에 비하여 약간 높은 경향을 보이는 화합물들이었다.

강피(*Echinochloa crus-galli*)와 벼(*Oryza sativa* L.)의 직파 및 3엽기 식물에 대한 제초활성은 0.5~0.00195 kg/ha.의 유효농도 범위에서 측정하였으며, 이 중에서 $R_1=R_2=Et.$, 9 ($pI_{50}=4.30$)는 벼 3엽기, $R_1=Me.$, $R_2=Et.$, 2 ($pI_{50}=5.24$)는 직파 그리고 $R_1=Me.$, $R_2=2\text{-propenyl}$, 3과 $R_1=n\text{-Pr.}$, $R_2=cyclopropylmethyl$, 24 ($pI_{50}=5.39 \sim 5.49$)는 강피에 대하여 높은 제초활성을 나타내었다.

특히, 벼 3엽기에 대해서는 5, 7, 11~13, 15, 17, 21 및 22 등 9개 화합물이 0.25 kg/ha이하의 농도에서 안전하면서 강피에 대한 제초활성이 높게 나타나 벼와 강피 간의 속간 선택성을 보이는 화합물들이었다. 또한, 전작용 tralkoxydim을 수도용 대조약제로 사용한 것은 신규 농약 개발단계에서 필요로 하는 다양한 자료 탐색 차원에서 기질 화합물과 같은 cyclohexanedione계 제초제의 제초활성을 비교하기 위함이었다. 그 결과, tralkoxydim은 3엽기 벼와 강피에 대하여 선택성을 나타내지 않았으며, 시험화합물 3과 5는 대조 약제보다 약간 높은 제초활성을 보였다.

두 초종에 미치는 제초활성의 경향을 알아보기 위하여 유도된식(1)과 같은 비례관계(그림 2)로부터 기질물질은 대체로 두 초종간에 선택성 없이 벼 보다 강피에 대하여 약간 강한 제초활성을 나타내었다.

$$pI_{50}(ECH)=0.84(\pm 0.31)Seed+1.52(\pm 1.25) \\ (n=10, s=0.28, F=7.38 \text{ 및 } r=0.70) \dots\dots\dots (1)$$

Hansch 방법(Hansch 등, 1995)에 따라 R_1 -기가 모두 동일하다는 전제 하에 R_2 -기의 변화에 따른 제초활성 관계를 검토한 결과, 3엽기의 벼에 대해서는($n=8$) MR, Pol. 및 B_3 등의 순서로, 그리고 직파벼에 대해서는($n=15$) B_1 , L/B_1 및 $\log P$ 의 순으로 이들 상수들이 제초활성에 영향을 미쳤으나 상관계수가 비교적 낮은 경향이였다. 상관성이 낮다는 것은 R_1 -기들이 제초활성에 독립적인 요인으로 작용한다는 의미로 해석된다. 그러나 강피에 대한 제초활성의 변이 중 약 73%($100r^2$)가 해석되는 다음 식(2)을 통하여 제초활성에 관여하는 요인은 치환기의 비 대칭성 (B_4/B_1)과 폭(B_2) 및 분자분극율의 순으로 기여함을 설명하고 있다.

$$pI_{50}(ECH)=-0.08(\pm 0.02)pol.+1.42(\pm 0.33)B_2-2.50 \\ (\pm 0.53)B_4/B_1+ 6.91(\pm 1.49) \\ (n=18, s=0.26, F=12.51 \text{ 및 } r=0.85) \dots\dots\dots (2)$$

따라서 치환기의 비 대칭적인 성질이 클수록 피에 대한 제초활성이 감소되는 반면에 폭이 클 수록 제초활성이 증가될 것으로 예상된다.

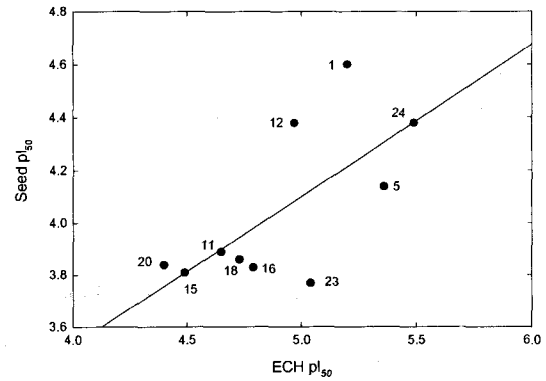


Fig. 2. Relationship of herbicidal activities (pI_{50}) between rice plant (seed) and barnyardgrass.(eq. 1)

여기에서 치환기의 비 대칭적인 성질이 활성을 감소시키는 요인으로 영향을 미치는 이유는 R_2 -기가 길이에 비하여 폭이 작은($L > B$) 지방족 사슬형이라는 사실에 기인하는 것으로 생각된다. 왜냐하면, 대부분 R_1 이나 R_2 -기가 사슬 구조이어서 유동성이 있기 때문에 가능한 L , B_1 및 B_4 상수만을 사용하는 것이 바람직(Fujita, 1980)하나 대략적인 경향을 알아보기 위하여 그 이외의 STERIMOL 파라미터도 SAR식의 유도에 활용하였다. 그러나 R_2 -기의 불포화 유무에 대하여는 상관성을 확인 할 수 없었다.

R_1 -기별로 제초활성에 미치는 영향을 검토한 바, 벼 3엽기에는 상관성이 없었으나 직파벼의 경우에는 의미 있는 SAR식들이 얻어졌다. 즉, $R_1=Et.$ -치환체는 제초활성의 변이 중 약 95%가 설명되는 식 ($pI_{50}(Seed)=-2.81(\pm 0.48)B_4/B_1+8.60(\pm 0.74)$, $n=4$, $s=0.15$, $F=35.60$ 및 $r=0.97$)으로부터 치환기의 비 대칭성(B_4/B_1)이 활성에 기여하였으나 그 성질로 인한 활성의 증가에는 영향을 미치지 않았다. $R_1=n\text{-Pr.}$ -치환체는 제초활성의 변이 중 73%가 해석되는 식, ($pI_{50}=1.07(\pm 0.34)Dm-0.65(\pm 0.34)L/B_1+2.63(\pm 1.51)$, $n=7$, $s=0.30$, $F=5.57$ 및 $r=0.86$)으로부터 쌍극자 능률 값이 클수록 제초활성에 영향을 미친 반면에 비 대칭성(L/B_1)으로 인한 영향은 크지 않았다. 또한, 2차식($pI_{50}=2.72(Dm-3.66)^2+3.76$, $n=7$, $s=0.27$, $F=7.26$ 및 $r=0.90$)으로부터 쌍극자 능률(Lien 등, 1982)이 (Dm)_{min.}=3.66 Debye일 경우에는 활성이 최소 값을 나타내므로 활성을 증가시키는 요인으로 작용하려면 이 최소 값보다 큰 값을 가져야 하므로 $R_1=n\text{-Pr.}$ -치환체의 R_2 -기는 전기음성도가 큰, 전자 끌개가 활성에 영향을 미칠 것임을 암시하고 있다.

한편, 강피의 경우에 $R_1=Me.$ -치환체는 제초활성의 변이 중, 약 96% 이상이 해석되는 식들 ($pI_{50}=-3.10(\pm 0.11)B_4/B_1+9.50(\pm 0.16)$, $n=4$, $s=0.03$, $F=743.77$, $r=0.99$, $pI_{50}=-0.88(\pm 0.03)B_4+9.53(\pm 0.14)$, $r=0.99$. 및 $pI_{50}=-0.53(\pm 0.07)B_5+7.96(\pm 0.38)$, $r=0.98$)로부터 분자의 폭(B_4 및 B_5)이 작아야 하며 비 대칭성 역시 활성의 증가에 영향을 미치지 않음을 시사하고 있다.

$R_1=Et.$ -치환체는 제초활성의 변이 중, 약 94%가 해석되는 (3)식과 같은 2차 식으로부터 비 대칭성의 적정 값, (L/B_1)_{opt.}=3.96 Å에 가까운 값을 가져야 개선된 제초활성

Table 3. Observed herbicidal activities (pI_{50}) against barnyard grass (EC) and Free-Wilson matrix used for calculation of groups contributions.

No	R ₂	ECH	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1 ^{a)}	-CH ₃	5.20			1	1														
3 ^{a)}	-CH ₂ CH=CH ₂	5.39			1			1												
5 ^{a)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	5.36			1				1											
7 ^{a)}	-CH ₂ -Cypr.	4.42			1							1								
8 ^{a)}	-CH ₃	4.91			1	1														1
9 ^{a)}	-CH ₂ CH ₃	5.13			1		1													1
11 ^{a)}	-CH ₂ C≡CH	4.65			1									1						1
12 ^{a)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	4.97			1				1											1
13 ^{a)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	5.14			1					1										1
14 ^{a)}	-CH ₂ CH=CHCH ₃	5.14			1													1	1	
15 ^{a)}	-CH ₂ -Cypr.	4.49			1							1								1
16 ^{a)}	-CH ₃	4.79			1	1														1
18 ^{a)}	-CH ₂ C≡CH	4.73			1									1						1
20 ^{a)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	4.40			1				1											1
21 ^{a)}	-CH(Me)CH ₂ CH ₃	3.80			1										1					1
22 ^{a)}	-CH(Me)CH=CH ₂	4.19			1											1				1
23 ^{a)}	-CH ₂ CH=CHCH ₃	5.04			1													1		1
24 ^{a)}	-CH ₂ -Cypr.	5.49			1							1								1
25 ^{b)}	-CH ₃	5.78	1			1														
26 ^{b)}	-CH ₂ CH=CH ₂	6.00	1					1												
27 ^{b)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	6.03	1						1											
28 ^{b)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	5.96	1							1										
29 ^{b)}	-CH ₂ -Cypr.	4.57	1									1								1
30 ^{b)}	-CH ₂ ph-4-Cl	4.43	1										1							1
31 ^{b)}	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	4.51	1								1									1
32 ^{b)}	-CH ₂ C≡CH ₂	3.96	1											1						1
33 ^{b)}	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	3.80	1												1					1
34 ^{b)}	-CH ₂ -Cypr.	3.98	1									1								1
35 ^{c)}	-CH ₃	5.09																		
36 ^{c)}	-CH ₂ CH=CH ₂	5.34		1				1												1
37 ^{c)}	-CH ₂ CH≡CH	5.08		1											1					1
38 ^{c)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	5.08		1					1											1
39 ^{c)}	-CH ₂ CH=CH(Cl)	5.42		1						1										1
40 ^{c)}	-CH(Me)C ₂ H ₅	3.72		1											1					1
41 ^{c)}	-CH ₂ -Cypr.	4.91		1								1								1
42 ^{c)}	-CH ₃	4.89		1		1														1
43 ^{c)}	-CH ₂ CH ₃	5.06		1			1													1
44 ^{c)}	-CH ₂ CH=CH ₂	4.93		1				1												1
45 ^{c)}	-CH ₂ C≡CH	4.83		1										1						1
46 ^{c)}	-CH ₂ C(Cl)=CH ₂	5.15		1					1											1
47 ^{c)}	-CH(Me)C(Cl)=CH ₂	3.45		1												1				1
48 ^{c)}	-CH ₂ -Cypr	4.66		1								1								1

^{a)}(III), ^{b)}(I), ^{c)}(II), A: (I), B: (II), C: (III), D: -CH₃, E: -C₂H₅, F: -CH₂CH=CH₂, G: -CH₂-C(Cl)=CH₂, H: -CH₂CH=CH(Cl), I: -CH₂CH₂CH₃, J: -CH₂-Cypr., K: -CH₂ph-4-Cl, L: -CH₂C≡CH₂, M: -CH(CH₃)C₂H₅, N: -CH(Me)C(Cl)=CH₂, O: -CH(Me)CH=CH₂, P: -CH₂-CH=CHCH₃, Q: R₁=Et & R: R₁=n-Pr.

을 나타낼 것으로 설명된다. 실제 이 값에 가까운 9, 13 및 14 (표 1)는 대조약제와 크게 뒤지지 않는 대체로 양호한 제초활성 (pI_{50} =5.13~5.14)을 보이고 있다.

$$pI_{50}(\text{ECH}) = -1.15[(L/B_1) - 3.96]^2 + 5.08$$

$$(n=7, s=0.07, F=33.78 \text{ 및 } r=0.97) \dots\dots\dots (3)$$

또한, R₁=n-Pr.-치환체는 제초활성의 변이 중, 약 84%이상이 설명되는 식들, ($pI_{50} = -0.93(\pm 0.34)B_4 + 1.67(\pm 0.34)B_3 + 2.20(\pm 1.66)$, n=7, s=0.26, F=11.84, r=0.92. 및 $pI_{50} =$

1.17(±0.30) logP+1.11(±0.27)B₅, r=0.91)로부터 분자의 폭, B₄는 작을수록 B₃와 B₅상수는 클수록 제조활성이 증가하며 소수성은 작아야 할 것으로 예상되었다. 그리고 제조활성의 변이 중, 약 73%이상이 해석되는 2차식들(pI₅₀=1.85(B₅-5.40)²+4.19, n=7, s=0.36, F=5.34, r=0.85. 및 pI₅₀=3.04[(L/B₁)-3.92]²+4.09, r=0.86)로부터 활성이 최소일 경우에는 B₅와 L/B₁상수의 최소값(B₅)_{min}=5.40 및 (L/B₁)_{min}=3.92을 나타낸다. 그러므로 R₁=n-Pr.-치환체의 제조활성을 개선하려면 입체효과로서 B₅와 L/B₁의 값이 이들 최소값 이상의 큰 값을 가져야 할 것이라는 치환기의 위상학적인 요건의 경향을 짐작할 수 있었다.

이상과 같은 검토 결과, 두 종류의 제조활성에 영향을 미치는 요소는 공통적으로 입체효과를 설명하는 STERIMOL 파라미터였고 특히, R₁=Et.-치환체는 법씨의 경우에, 대칭성이 활성에 영향을 미치지 않은 반면에 물피에서는 비 대칭성의 적정값(L/B₁)_{opt}=3.96 Å 일 경우에는 활성이 최대치로 나타나는 상반된 경향을 나타내었다. 그러므로 두 초종간 선택성 조건은 R₁=Et.-치환체로서 R₂의 L/B₁값이 3.96 Å 에 가까운 값을 갖어야 할 것으로 판단된다.

Free-Wilson 방법(Kubinyi 등, 1976a)으로 benzofuran-5-yl 치환체들(성 등, 2000a,b)의 구조가 변화함에 따른 구조와 강피에 대한 제조활성 관계를 검토하기 위하여 R₂-기가 가장 작은 (II); R₁=Et., R₂=Me.-치환체(Obs pI₅₀=5.09)를 비 치환체(성 등, 2000b)로 간주한 structural data matrix (표 3)로부터 (4)식을 유도하였다.

$$pI_{50}(\text{ECH})=0.32(\pm 0.38)A+0.45(\pm 0.57)B+0.21(\pm 0.38)C+0.13(\pm 0.45)D+0.25(\pm 0.47)E+0.25(\pm 0.44)F+0.15(\pm 0.42)G+0.43(\pm 0.36)H-0.25(\pm 0.56)I-0.25(\pm 0.42)J-0.46(\pm 0.59)K-0.17(\pm 0.42)L-1.04(\pm 0.45)M-1.44(\pm 0.53)N-0.47(\pm 0.54)O-0.37(\pm 0.49)P-0.52(\pm 0.20)Q-0.65(\pm 0.20)R+5.09(\pm 0.37), (n=42, s=0.36, F=4.76 \text{ 및 } r=0.88) \dots\dots\dots (4)$$

(4) 식으로부터 benzofuran-5-yl 치환체, I ~ III 들은 제조활성에 기여하나 그 순위의 경향은 뚜렷하지 않았다. 그리고 R₂-기로는 다른 것들에 비하여 불포화된 H:-CH₂-CH=CH(Cl)이 제조활성에 영향을 미치는 반면에 M:-CH-(CH₃)C₂H₅, N:-CH(Me)C(Cl)=CH₂, Q:R₁=Et. 및 R:R₁=n-Pr. 등은 영향을 미치지 않는 경향을 보였다.

생물활성이 전자효과, 소수성효과 및 입체효과와 선형함수로 구성되었다는 가정(Hansch 등, 1964)에 따라 benzofuran-5-yl 치환체들이 일반적인 제조제들의 소수성(Hsu 등, 1990) 값에 비하여 높다는 근거로부터 특히, (II)의 제조활성은 ethyl-기로 인한 소수성에 기인하는 것으로 생각되지 않으며 전자효과(σ^{*}=0.10)나 입체효과(Es=-1.31)에 따른 것으로 추측된다. 또한 (3)식에 logP 등, 선형 파라미터를 추가하여 Modified Free-Wilson식(Kubinyi 등, 1976b)을 검토하였으나 상관성에 아무런 영향을 주지 않았다. 그러므로 활성을 개선하기 위한 조건으로 R₂-기를 전자끌개인 H.3-chloro-2-propenyl 등으로 고정하고 R₁-기를 위시한 구조변형을 시도하여야 할 것이다.

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

benzofuran-5-yl 치환체 대신에 benzofurane 고리에 furyl 고리의 위치가 상이한 2,3-dihydro-2,2,4,5,6,-pentamethyl benzofuran-5-yl 치환체들에 의한 구조와 비 및 강피에 대한 제조활성과의 관계에 대하여 검토하고자 한다.

인용문헌

- Fujita, T. (1980) Structure-Activity Relationships, Quantitative approaches: The applications to drug design and mode of action studies, Ch.2., p.140. Nankodo, Tokyo.
- Hansch, C. and T. Fujita. (1964) A method for the correlation of biological activity and chemical structure, J. Am. Chem. Soc. 86:1616~1626
- Hansch, C. and A. Leo (1995) Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology, Ch. 12., ACS Professional reference book., American chemical society, Washington, DC.
- HyperChem. (1993) HyperChem for windows (Ver. 6.5), Ch. 7., Chemical calculation, Hyper Cube Inc., Ontario, Canada.
- Hsu, F. C., Marxmiller, R. L. 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-methylbenzofurane derivatives, Synthetic Commun. 24:1859~1870.
- Kubinyi, H. and Kehrhn, O. H. (1976a) Quantitative structure-activity relationship. I. The modified Free-Wilson approach. J. Med. Chem. 19:579~586.
- Kubinyi, H. (1976b) Quantitative structure-activity relationship. 2. A mixed approach, based on Hansch and Free-Wilson analysis. J. Med. Chem. 19:587~600.
- Lien, E. J., Z. R. Guo, R. L. Li and C. T. Su (1982) Use of dipole moment as a parameter in drug receptor., Interaction and QSAR studies, J. Pharm. Sci. 71:641~655
- MOL2MOL (Ver.3.4) CompuChem. Software for chemistry., Vogtherstr. 10, D-74676, Niedernhall, Germany.
- 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 (LD₅₀ or ED₅₀) using the method of moving average interpolation, Arch. Toxicol. 68:332~337
- Song, J. H., Ryu, E. K., Kim, K. M., Kim, H. R., Kim,

- J. N. and Kim, J. S. (1997) Herbicidal cyclohexane-1,3-dione derivatives and their preparation process, U.S. Patent, No. 5,631,208
- 성낙도, 송중환, 김형래 (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 제조활성에 관한 구조-활성관계, 한국농약과학회지 4(3):47~51.
- 성낙도, 송중환, 김경만 (2000b) 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 제조활성에 관한 구조-활성관계, 한국농약과학회지 4(3):33~39.

Structure and herbicidal activity relationships of the 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones

Nack-Do Sung* , Jong-Hwan Song¹ and Dong-Ju Jeon¹(*Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture & Life Sciences, 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 new 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones were found to have herbicidal activity against rice plant (*Oryza sativa* L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) under submerged conditions. The structure activity relationships (SARs) on the herbicidal activity of R₁ and R₂ on the azomethine bond of 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents were analyzed. The conditions of the selective herbicide activity between rice plant (seed) and barnyard grass from the basis on the analyzed SARs are assumed that the R₂ group of ethyl substituent (R₁) should have optimal asymmetry parameter, $(L/B_1)_{opt.} = 3.96 \text{ \AA}$. And also, the R₂ groups consist of C₁~C₃ and unsaturated group such as 3-chloro-2-propenyl group was contribution to the herbicide activity.

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