

새로운 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea 유도체의 합성과 제조활성

박관용 · 송종환¹ · 전동주¹ · 성민규 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한국화학연구원 신약연구단

(2008년 5월 1일 접수, 2008년 5월 26일 수리)

Synthesis and Herbicidal Activity of New 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea Derivatives

Kwaun-Yong Park, Jong-Hwan Song¹, Dong-Ju Jeon¹, Min-Gyu Soung and Nack-Do Sung*

Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea, ¹Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea

Abstract

To develop the third generation herbicidal cyclic imide (CyI) derivatives, the new 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea derivatives were synthesized and measured their herbicidal activities (PI_{50}) *in vivo* (preemergence) against rice plant (*Oryza Sativa*) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*). The synthetic yields (%) of aryl derivatives (21-40) in general was higher than that of alkyl derivatives (1-20). In case of alkyl derivatives, the synthetic yield depended on the structural forms of alkyl amine groups. From the results of correlation analysis between herbicidal activities and substituents, the compound 8 and 24 showed the highest herbicidal activity against the shoot and root of barnyard grass. Especially, the compounds 11 and 6 showed the selective herbicidal activities between rice plant and barnyard grass.

Key words Rice plant (*Oryza Sativa*), barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*), pre-emergence, herbicidal activities (PI_{50}), synthesis of 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea derivatives

서 론

Peroxidizing 제초제에는 cyclic Imides (CyI)와 diphenyl ethers계 화합물들이 잘 알려져 있다(Scalla 등, 1990). CyI계 제초제들은 저약량(수 g~수십 g(a.i.)/ha)으로 제초효과를 나타내는 것이 확인되고 있으며 식물세포의 엽록체에 작용점을 가지므로 동식물간의 선택적인 독성을 기대할 수 있다. 그리고 약제의 토양 내에서 분해속도가 빨라 운작이나 환경오염 문제가 거의 없다는 장점을 갖고 있다(Matsumoto,

2000; Watanabe 등, 1998; Duke, 등, 1997). 또한 이들 제초제들은 수용체인 protoporphyrinogen IX (EC. 1.3.3.4)와 분자 모형의 유사성을 보여 저해제와 구조적 기질사이의 protox 인식에 대한 연구가 진행되고 있다(Sato, 1987). 엽록체 유래의 강력한 protox 저해정도(Flumipropyn, PI_{50} =9.00 및 Fluthiacet-methyl, PI_{50} =7.32)는 이미 제초제의 사용량을 늘려야 할 만큼 저약량으로 감소(Flumipropyn: 10~20 g(a.i.)/ha 및 Fluthiacet-methyl: 5~10 g(a.i.)/ha) 시키고 있다.

CyI계의 peroxidizing 제초제, S-275, S-23121, Sulfentrazone 및 Carfentrazone ethyl 등, 화합물들의 대다수가 N-aryl 기와 같은 부분 구조를 포함하고 있으며 cyclic type이 아닌

*연락처 : Tel. +82-42-821-6737, Fax. +82-42-825-3306
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

thiourea 구조를 도입하여 peroxidizing 제초활성을 검토하였다(Boger, 1991). 근래에는 벤젠 고리상 치환기의 역할에 대하여 특히 주목하고 있으며 종래의 alkoxy나 alkenyloxy기와 함께 에스테르 구조를 포함하는 치환기가 이용되고 있지만 *meta*와 *para*-위치에서 벤젠 고리로 축합한 헤테로 고리계 화합물의 도입도 시도되고 있다. 근래, 저자들에 의하여 보고된 CyI계 화합물들의 제초활성과 정량적인 구조-활성상관 관계(QSAR)에 관한 연구로는 2-alkylphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one(Sung 등, 2005a), 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-ones(Sung 등, 2005b; 2005c), 5-benzofuryl-2-[1-(alkyloxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones(Sung 등, 2006; Chung 등, 2006) 등이 있다.

본 연구에서는 cyclic imide계 제초제의 기본 구조로서 벤젠고리의 *meta*-위치에 thiourea가 결합된 새로운 일련의 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-(R-치환)-thiourea 유도체(Fig. 1)의 합성과 thiourea 부분의 *N*-치환기(R)가 변화함에 따라 발아 초기단계(pre-emergence)에서 벼(*Oryza sativa*)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리의 제초활성(pI₅₀)을 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 사용된 시약 및 용매는 Sigma-Aldrich제 1급 또는 Junsei제 EP급 시약을 사용하였다. 대조물질로 사용된 S-275 (IUPAC: 3-chloro-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole)는 솔네트(Novatis제) 유제의 원제를 사용하였다. 생성물의 구조 확인에 이용한 ¹H-NMR은 CDCl₃ 또는 DMSO-d₆를 용매로 하고 실온에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian EM-360 모델(200 MHz)과

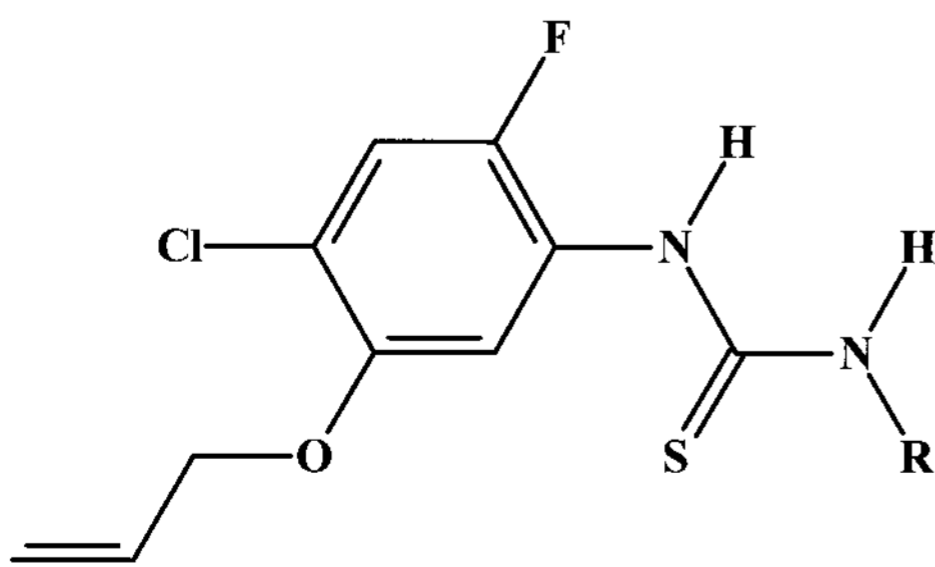


Fig. 1. General structure of 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-(R-substituted)-thiourea derivatives (R; alkyl=1-20 & aryl=21-40).

Bruker AM-300 모델(300 MHz) spectrometer로 측정하였으며 chemical shift를 δ(ppm)값으로 표기하였다. Mass spectrometer는 JEOL TMS- DX303 모델을, 그리고 화합물의 녹는점은 모델 MEL-TEMP II로 측정하여 보정하지 않은 값을 그대로 자료화 하였다. 화합물의 분리는 200-300 mesh의 silica gel이 채워진 column chromatography와 재결정 방법을 이용하였고, 반응의 진행여부를 확인하기 위하여 TLC (thin layer chromatography)는 precoated silica gel plate (Merck Co.)를 사용하였다.

기질 화합물의 합성

기질(S) 화합물로서 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-(R-치환)-thiourea 유도체(Fig. 1) 중, thiourea 부분의 *N*-치환체(R) 들은 문헌의 방법에(Ootsuka 등, 1993; Ichiki, 1986; Hirai 등, 1992) 따라 다음과 같이 합성하였다.

2-Chloro-4-fluorophenol (I): 출발 물질로 4-fluorophenol (11.2 g, 0.10 M)을 물 20 ml에 가하고 저어주면서 가열하여 60-70°C를 유지하며 SO₂Cl₂(15 ml, 25.2 g, 0.19 M)을 25분간 가한다. 첨가가 완료되면 NaCl 수용액 200 ml를 가한 다음에 methylene chloride(100 ml)로 3회 이상 추출하였다. 추출물의 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 증류하여 13.3 g의 액상물질 I을 94% 수율로 얻었다. ¹H NMR(acetone-d₆): δ 7.2-8.2(m, 3H), 9.64(s, 1H).

2-Chloro-5-nitro-4-fluorophenylmethylcarbonate (II): 36.3 g(0.248 ml)의 I을 물 150 ml에 가하고 NaOH 9.92 g을 물 50 ml에 녹여서 가한 다음, 5°C로 반응온도를 내린다. Methyl chloroformate 23.4 g(0.248 M)을 가하고 4시간 동안 저어준 후, 생성된 고체를 여과하여 건조시킨다. 이렇게 얻은 물질, 20.5g(0.1 M)을 HNO₃ 8.5 ml와 H₂SO₄ 56.5 ml의 혼합용액에 서서히 가하고 4시간 저어준 다음에 하룻밤 방치하였다. 생성된 노란 고체물질을 여과하고 물로 여러번 세척하고 건조하여 24.5 g의 II(Mp: 98-91°C)를 98% 수율로 얻었다.

2-Chloro-4-fluoro-5-nitrophenol (III): 30 g(0.12 M)의 II를 물 350 ml와 methanol 80 ml에 가하고 NaOH 9.57 g(2eq)을 가한 다음에 3시간 환류하였다. 반응용액을 상온으로 냉각한 후, c-HCl을 사용하여 pH 2-3으로 맞춘다. 생성된 고체물질을 여과하고 물로 여러번 세척한 다음에 감압 건조하여 11.5 g의 흰색 고체물질, III을 50%의 수율로 얻었다. ¹H NMR(DMSO-d₆), δ 6.63(d, 1H), 6.8(d, 1H), 9.3(s, 1H).

2-Chloro-4-fluoro-5-aminophenol (IV): 5% acetic acid (20 ml)에 iron 가루 6 g을 가하고 10분간 환류시킨다. 여기에 ethyl acetate(20 ml)와 acetic acid(20 ml)의 혼합용액에 2.7 g(14 mM)의 III을 녹여 가하고 2시간 동안 환류한다. 반응용액을 상온으로 냉각하고 물로 세척한 다음에 감압 증류하여 잔사를 얻는다. SiO₂ column chromatography로 생성물을 정제하여 1.82 g의 연한 갈색분말 형태의 고체 IV을 80%의 수율로 얻었다. ¹H NMR(DMSO-d₆), δ 4.9(br, 2H), 6.3(d, 1H), 6.75(d, 1H), 9.3(s, 1H).

2-Chloro-4-fluoro-5-propargyloxyphenylamine (V): 10 g의 IV(6.2 mM)과 propargyl bromide(9.2 g, 6.2 mM)를 아세톤(250 ml)에 가하고 반응액을 저어주면서 K₂CO₃를 첨가하여 12시간 동안 환류시켰다. 반응물을 ethyl acetate 용매로 수 차례 추출하여 유기층을 분리하고 MgSO₄로 건조한 후에 감압 증류하여 9.2 g의 잔사를 얻었다. SiO₂ column chromatography로 생성물을 정제하여 연한 노란색 분말 형태의 고체를 얻었으며 2-propanol 용매상에서 재결정하여 침상 백색결정의 phenylamine(V) 8.9 g을 89%의 수율로 얻었다. M.p.: 167~168°C, MS(EI), m/z(relative intensity) [M+H]⁺ (200).

1-Chloro-5-fluoro-4-isothiocyanato-2-propargyloxybenzene (VI): phenylamine(V), (8.0 g, 1.2 mM)을 methylene chloride에 녹인 후, 저어주면서 CCl₄을 천천히 가하였다. 실온에서 3시간 동안 저어준 후, 물과 NaHCO₃를 넣고 실온에서 12시간 이상 반응시켰다. 반응의 종결 여부를 TLC로 확인한 다음에 증류수와 methylene chloride로 추출하여 MgSO₄로 건조하고 농축하여 백색 고체의 isothiocyanate(VI) 9.3 g을 95% 이상의 수율로 얻었다. 한 예로, VI과 아민과의 반응으로 기질 화합물, 1을 다음과 같이 합성하였다.

1-(4-Chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-methylthiourea, (1): Isothiocyanate(VI)(0.7 g, 1.24 mM)와 methylamine(0.6 g, 1.5 mM)을 methylene chloride(50 ml)에 혼합하고 triethylamine(0.36 ml)을 첨가하여 상온에서 12시간 저어주었다. 반응액을 methylene chloride로 추출하여 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하였다. SiO₂ column chromatography로 분리하여 백색 고체인 1.0g의 기질(S) 화합물 1을 92%의 수율로 얻었다. M.p.:108~118°C, Rf=0.46 (ethyl acetate: n-hexane=1:2), ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.58(s, 1H), 3.12(s, 3H), 4.57(s, 2H), 7.20(d, 2H), 7.24(s, 1H), 7.26(s, 1H).

위와 같은 방법으로 화합물 VI과 alkyl 및 aryl 치환(R) amine 유도체와의 반응으로 alkyl 유도체(2~20)와 aryl 유도체(21~40) 등, 총 40개의 기질(S) 화합물을 각각 합성하였으며 화합물 별, 기기분석 결과는 문헌에 요약하였다(Park, 2002).

제초활성 검정

합성된 기질(S) 화합물들이 수도용 제초제로서의 활용성을 규명하기 위하여 재배작물로 벼(*Oryza sativa*)와 잡초인 논피(*Echinochloa crus-galli*)를 대상으로 성장저해 실험을 실시하여 제초 활성값(pI₅₀)을 구하였다.

우선, 성장저해 실험을 위하여 벼와 잡초인 논피의 종자를 사용하였고 벼의 품종은 동진벼로서 논 피와같이 한국화학연구원 농약 스크리닝센터에서 분양받았다. 벼씨는 발아 전에 종자 소독제인 스포탁 수화제에 24시간 침적 처리하고 1시간 동안 물로 씻어낸 후, Petridish(반경 87 mm)에 여지를 깔고 증류수 10 ml를 넣고 벼씨를 침지하여 2일간 발아시켰다. 논피는 2주간 4°C 정도에서 휴면타파 시킨 후, 증류수가 담긴 petridish에 여지를 깔고 증류수 10 ml를 넣은 후에 논피 종자를 채종하여 2일간 발아시켰다. 약제 처리는 petridish에 여과지를 깔고 acetone에 녹인 일정 농도의 기질(S) 화합물을 10 ml씩을 가하고 용매에 의한 영향을 배제하기 위하여 acetone이 증발되도록 24시간 방치한 후에 0.2% tween 20 용액을 첨가시켰다. 자엽초가 0.2 mm정도 신장된 것만을 골라서 Petridish당 6개씩 파종하여 무 처리구(control)의 벼가 2엽기가 될 때까지 1주일간 관찰하였다. 실험 수행기간 동안의 생육조건은 560W(40W×8) 형광 조명등이 장치된 Conviron II germinator에 넣어 낮 조건에서는 30°C/12hr과 밤 조건에서는 25°C/12hr, 그리고 습도는 75%의 생육 환경을 유지하면서 10일간 발아 성장시켰다.

저해율을 알아보기 위하여 벼와 피의 종자를 제거한 후에 줄기와 뿌리의 성장 길이(mm)를 측정하여 다음 식으로 저해율(%)을 계산하였다.

$$\text{저해율}(\%) = \left(100 - \frac{\text{시료에 의한저해량}}{\text{무처리구의저해량}} \right) \times 100$$

관측된 제초활성값(obs. pI₅₀)은 발아 10일 후, 줄기와 뿌리의 성장량 값으로부터 50% 저해를 나타내는 농도(ppm)를 몰(M) 농도로 환산한 다음에 몰(M) 농도의 역의 대수(-log)를 취하여 구 하였다(Hansch, 1971). 한편, 대조물질은 peroxidizing herbicides로서 2-fluoro-4-chloro-phenyl 치환기가 기본 모체로 구성된 S-275를 사용하였는데 이는 온실

조건하에서 논피와 물달개비 등을 16 g/ha의 약량에서도 완전하게 방제할 정도로 높은 제초활성을 보이는 것으로 보고되었다(Jeon 등, 2001). 또한, 두 초종간 및 초종 부위간 제초활성(obs.pI₅₀)에 관련한 상관성 검토에는 SAS 프로그램(Ver. 9.1)을 사용하였다(SAS, 2002).

결과 및 고찰

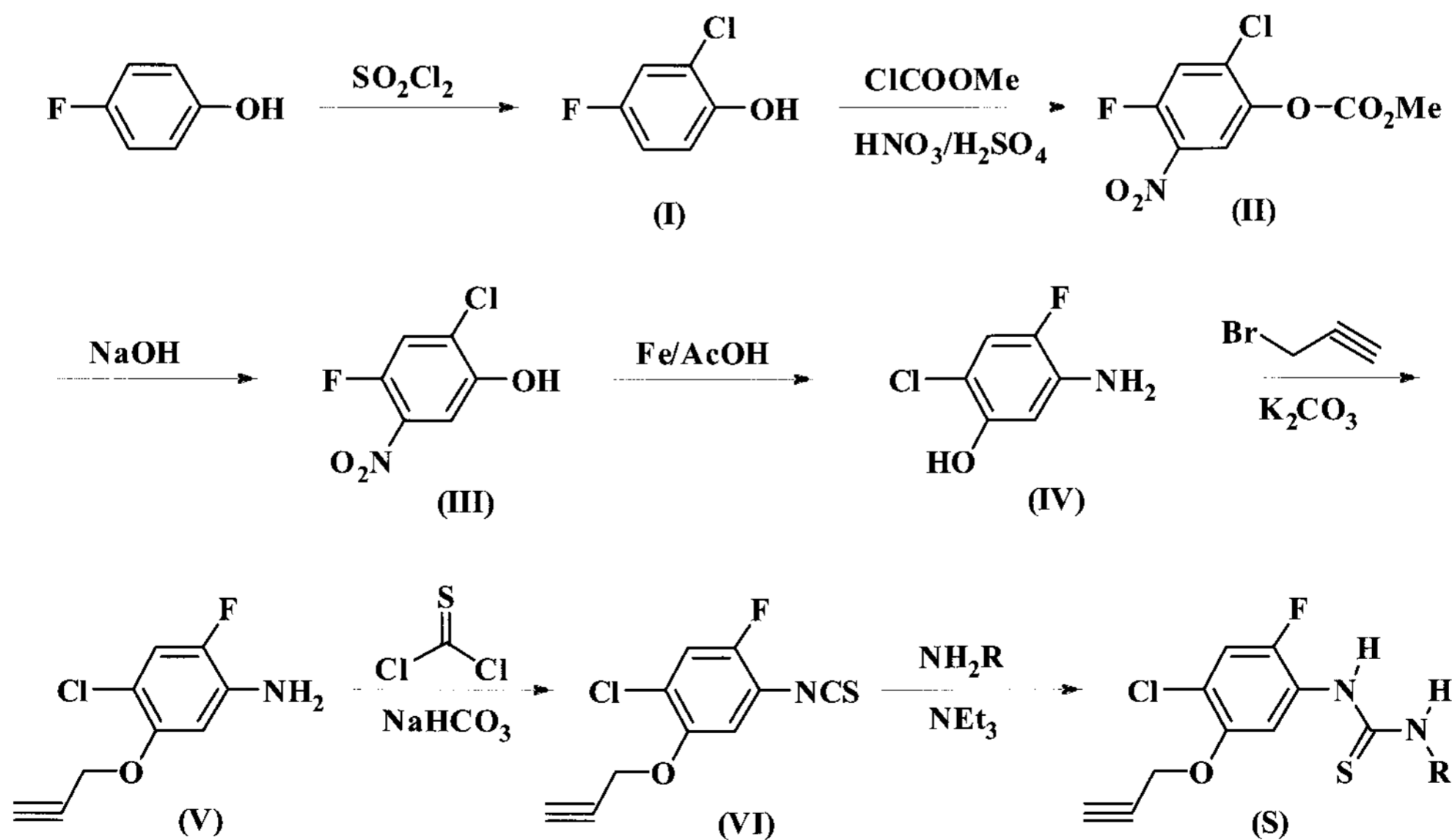
기질 유도체(S)의 합성

CyI계 화합물의 구조와 제초 활성관계(SAR)에 관한 연구 결과, 벤젠 고리의 2위치에 fluoro기는 고효성을 위하여 필수적인데 보통의 경우 활성이 약간 떨어지지만 2-chloro가 치환된 Rhone-poulenc에서 개발한 Oxadiargyl과 FMC에서 출시한 Sulfentazon 처럼 고효성을 유지하는 경우도 있다. 또한 Flumioxazin 처럼 4위치와 5위치가 헤테로 고리화합물로 축합된 구조도 고효성이 유지되는 것으로 보고되어 있다.

이러한 cyclic imide계 화합물들은 여러 가지 형태의 고리화합물로 변환되어도 활성을 유지하므로 신규제초제 개발을 위하여 이 부분의 변화에 중점을 두는 경우가 많다(Matringe, 등, 1993; Pallett, 1997). 또한 다수의 cyclic imides계 화합물인 peroxidizing 제초제의 활성은 STERIMOL 파라미터(Verloop 등, 1976)를 이용한 QSAR 해석의 결과, 벤젠 고리상의 *para*-치환기와 *ortho*-치환기에 의해 지배된다는 사실이 밝혀졌다(Cramer 등, 1979). Cyclic imides계의 peroxidizing 제초제들 대부분이 *N*-aryl기를 포함하고 있지만 thiourea와 같은 구조를 가지는 화합물이 peroxidizing 제초활성을 나타

낸다는 사실에 근거하여(Boger, 1991) 기질(S) 유도체로서 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-(R-치환)-thiourea의 합성에 사용된 중간체로서 5-amino-2-chloro-4-fluorophenol (IV)은 4-fluorophenol을 출발 물질로 하는 합성방법으로 제조하였고(Ootsuka 등, 1993) 문헌값과 동일한 기기분석 결과들을 확인하였다. 그리고 벼와 논피의 생장저해 활성 검정에 이용된 40종의 기질(S) 유도체들을 합성하는 전체 과정을 Scheme 1에 정리하였다.

합성된 중간체(IV)의 hydroxyl기에 대한 propargylation은 K₂CO₃의 염기 조건에서 propargyl bromide과 반응시켜 89%의 높은 수율로 진행되어 목적하는 phenylamine (V)을 얻었다. 기질 유도체의 합성과정에서 치환(R) amine과의 반응을 위한 중요 중간체인 isothiocyanate의 합성은 phenylamine (V) 유도체에 thiophosgene (CSCl₂) 용액을 반응시켜 95%이상의 우수한 수율로 목적하는 isothiocyanate (VI)을 합성하였으며 SiO₂ column chromatography 정제없이 마지막 thiourea 형성반응을 시도하였다. 기질 유도체들(S)의 thiourea 형성반응은 얻어진 isothiocyanate (VI)와 alkyl 및 aryl 치환(R) amine을 triethylamine 유기염기 조건하에서 상온에서 반응시켜 alkyl 유도체(1~20)와 aryl 유도체(21~40)를 각각 합성하였다. 최종 생성물의 합성 수율이 대체로 alkyl 유도체보다 aryl 유도체의 합성수율(%)이 높았으나 특히, alkyl 유도체 중에서 일부 화합물(cyclopentyl-치환체, 12: 30% 및 diallyl 치환체, 20: 95%)은 isocyanate의 탄소원자에 대한 친핵체로서 alkyl amine의 종류에 따라 합성 수율에 큰 차이를 보였다(Park, 2002).



Scheme 1. Synthetic process of 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxy-phenyl)-3-(R-substituted)-thiourea derivatives as substrate, (S).

이 같은 이유를 알아보기 위하여 aryl 및 alkyl 치환기(R)의 Hammett 치환기 상수(σ) 그리고 Taft의 치환기 상수(σ^*) 및 입체상수(E_s)(Shorter, 1982)와 수율(%)과의 상관성 관계가 성립되지 않는 것으로 보아 수율에 미치는 영향은 isothiocyanate (VI)에 대한 amine류 화합물들의 친핵성 반응 이전의 반응과 조건들에 영향을 받는 것으로 예상되었다.

지방족 치환체의 제초활성

CyI계 화합물에 속하는 protoporphyrinogen IX oxidase 저해제로서 제초활성 및 식물 생장억제 작용이 예상되는 기질 유도체(S)을 사용하여 지방족 치환체(1~20)와 방향족 치환체(21~40)에 대하여 벼(*Oryza sativa*)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 뿌리와 줄기에 대한 생장 저해율(%) 측정값으로부터 산출된 제초활성(pI_{50}) 값을 화합물의 녹는점(M.P. °C)과 함께 Table 1 및 2에 각각 정리하였다.

먼저, 두 초종에 대한 alkyl 치환체(1~20)들에 대하여 관측된 제초 활성값(Table 1)에 따르면, 벼 뿌리에 대한 저해활

성은 $pI_{50}=2.80\sim4.50$ (평균: 3.52) 그리고 벼 줄기인 경우에는 $pI_{50}=3.35\sim4.20$ (평균: 3.64) 범위를 나타내었다. 논피 뿌리의 경우에는 $pI_{50}=3.15\sim4.45$ (평균: 3.85)을 그리고 논피 줄기는 $pI_{50}=2.83\sim4.97$ (평균: 3.56)의 제초활성값을 각각 보였다. alkyl-치환체 별로 최고와 최저의 제초활성을 나타낸 화합물들을 살펴보면 다음과 같다. 즉, 벼 뿌리에 있어서는 allyl 치환체(8: 4.50)가 최고값을 그리고 cyclobutyl 치환체(11: 2.80)가 최저의 값을 나타내었다. 벼 줄기에 있어서는 hexyl 치환체(6: 4.20)가 최고의 값을 그리고 iso-propyl 치환체(9: 3.35)가 최저의 값을 나타내었다. 또한, 논피 뿌리에서는 8 및 9가 최고의 제초활성($pI_{50}=4.45$)을, 그리고 dipropyl 치환체(18: 3.15)는 최저값을, 논피 줄기에는 논피 뿌리의 경우와 같은 치환체(8: 4.97)가 제일 높은값을, 그리고 cycloheptyl 치환체(14: 2.83)가 제일 낮은 제초 활성값을 각각 나타내었다.

한편, 대조물질로 사용한 S-275의 두 초종 및 부위별 제초 활성값(pI_{50} ; 벼뿌리: 4.99, 벼줄기: 4.45, 논피뿌리: 4.48 및 논피줄기: 4.47)과 alkyl 치환체의 두 초종 및 부위별 평균 제초

Table 1. Synthetic yield (%) and melting points of alkyl substituted (R) substrates (S) and their herbicidal activities (pI_{50}) *in vivo* (preemergence) against the two plants

No.	Sub. (R)	M.P. (°C)	Yield (%)	<i>O. sativa L.</i>		<i>E. crus-galli.</i>	
				Root	Shoot	Root	Shoot
1	Methyl	108~118	92	3.44	3.40	3.53	3.36
2	Ethyl	134~140	79	3.61	3.78	3.59	3.82
3	n-Propyl	110~114	75	3.57	3.58	4.02	3.29
4	n-Butyl	114~118	50	3.40	3.63	3.60	3.04
5	n-Pentyl	94~104	63	2.87	3.86	3.51	3.06
6	n-Hexyl	120~123	96	3.27	4.20	3.57	2.84
7	n-Octyl	104~112	65	3.44	3.74	3.62	3.07
8	Allyl	123~132	35	4.50	3.43	4.45	4.97
9	Isopropyl	96~104	37	4.04	3.35	4.45	4.00
10	Cyclopropyl	106~110	30	3.59	3.58	3.90	3.57
11	Cyclobutyl	124~131	88	2.80	3.47	3.89	4.08
12	Cyclopentyl	132~136	30	3.57	3.54	3.88	3.83
13	Cyclohexyl	128~136	73	4.16	3.88	3.83	3.27
14	Cycloheptyl	142~150	47	3.56	3.71	4.30	2.83
15	Cyclooctyl	58~66	74	3.30	3.67	3.81	3.51
16	Diethyl	liq.	64	3.48	3.56	4.32	3.69
17	Diisopropyl	78~90	79	3.34	3.53	4.29	3.87
18	Di-n-propyl	liq.	73	3.60	3.61	3.15	3.32
19	Di-n-butyl	liq.	78	3.41	3.69	3.22	3.14
20	Diallyl	liq.	95	3.36	3.51	4.07	4.72
	S-275 ^{a)}	-	-	4.99	4.45	4.48	4.47

^{a)}Standard comparing compound, 3-chloro-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyl-oxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole.

활성값을 S-275의 제초활성과 비교한 결과, S-275는 벼와 논피 모두에 대하여 기질 화합물(S)보다 다소 높은 경향이였다.

방향족 치환체의 제초활성

Aryl 치환체(21~40)들의 두 초종에 대하여 관측된 제초활성 값을 Table 2에 정리하였다. 벼 뿌리에 대한 제초활성은 $pI_{50}=2.70\sim 4.10$ (평균: 3.35) 그리고 벼 줄기는 $pI_{50}=2.60\sim 4.03$ (평균: 3.36) 범위를 나타내었다. 또한, 논피의 뿌리는 $pI_{50}=2.47\sim 3.89$ (평균: 3.41) 그리고, 논피의 줄기는 $pI_{50}=2.67\sim 4.12$ (평균: 3.43) 범위의 값을 보였으며 치환체 별, 최고 및 최저 제초활성을 보이는 경우는 다음과 같다. 즉, 벼 뿌리에 있어서는 3-chloro, 4-fluoro 치환체(36: 4.10)가 최고의 값을, 그리고 3-methyl 치환체(35: 2.70)가 최저값을 나타내었다. 벼 줄기에 있어서는 4-fluoro 치환체(24: 4.03)가 최고의 값을, 3-nitro 치환체(33: 2.60)가 최저의 값을 각각 나타내었다. 또한, 피 뿌리에서는 4-fluoro 치환체(24: 3.89)가 최고의

값을, 3-methyl 치환체(35: 2.47)가 최저의 값을, 논피 줄기에는 논피 뿌리의 경우와 같은 4-fluoro 치환체(24: 4.12)가 제일 높은 제초활성 그리고 3-methyl 치환체(35: 2.67)가 제일 낮은 제초활성을 각각 나타내었다. Aryl 치환체의 두 초종 및 부위별 평균 제초 활성값을 대조물질로 사용한 S-275의 제초활성과 비교한 결과, alkyl-치환체에 대한 경우와 같은 경향이였다. 그러므로 기질 화합물(S)들은 논피에 대하여는 S-275보다 낮은 제초활성을 나타내었으나 벼에 대하여는 S-275보다 약해를 덜 미치는 것으로 설명되었다.

초종 및 부위간 제초활성

두 초종간 및 초종 부위간 즉, (가) 벼뿌리-벼줄기, (나) 벼줄기-논피뿌리, (다) 벼뿌리-논피줄기, (라) 벼줄기-논피줄기, (마) 벼뿌리-논피뿌리, 및 (바) 논피뿌리-논피줄기 사이 등, 6가지 경우의 제초활성(obs. pI_{50})에 관련한 상관성을 검토하였다. 그 결과, 전체 40개 화합물을 대상으로 상관성을 나타내

Table 2. Synthetic yield (%) and melting points of aryl substituted (R) substrates (S) and their herbicidal activities (pI_{50}) *in vivo* (preemergence) against the two plants

No.	Sub. (R)	M.P. (°C)	Yield (%)	<i>O. sativa L.</i>		<i>E. crus-galli.</i>	
				Root	Shoot	Root	Shoot
21	Phenyl	124~128	95	3.35	3.28	3.65	3.01
22	4-Tolyl	115~120	90	3.43	3.24	3.58	3.82
23	4-Chlorophenyl	143~145	80	3.80	3.75	3.43	3.02
24	4-Fluorophenyl	148~152	95	3.75	4.03	3.89	4.12
25	4-Methoxyphenyl	102~115	87	3.33	3.46	3.45	3.67
26	4-Bromophenyl	98~103	95	3.67	3.75	3.70	3.79
27	4-Hydroxyphenyl	liq.	90	2.95	3.20	3.43	3.33
28	4-Nitrophenyl	132~137	95	3.10	3.33	3.27	2.85
29	3-Chlorophenyl	140~144	80	3.01	3.47	3.24	3.43
30	3-Bromophenyl	101~107	87	3.34	2.95	3.10	3.40
31	3-Fluorophenyl	135~139	87	3.20	3.54	2.70	3.12
32	3-Hydroxyphenyl	liq.	95	3.06	3.05	3.43	3.57
33	3-Nitrophenyl	138~141	90	2.85	2.60	3.58	3.87
34	3-Methoxyphenyl	97~102	85	3.50	3.64	3.79	3.45
35	3-Tolyl	118~121	80	2.70	3.12	2.47	2.67
36	3-Cl,4-Fphenyl	liq.	80	4.10	3.78	3.60	3.53
37	3,5-Difluorophenyl	liq.	95	3.57	3.43	3.23	3.47
38	3,5-Dichlorophenyl	liq.	80	3.40	2.70	3.70	3.87
39	3,5-Dimethylphenyl	liq.	90	3.10	3.47	3.23	3.02
40	3,4-Difluorophenyl	liq.	95	3.78	3.47	3.88	3.67
	S-275 ^{a)}	-	-	4.99	4.45	4.48	4.47

^{a)}Standard comparing compound, 3-chloro-2-[4-chloro-2-fluoro-5-propargyl-oxyphenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole.

는 경우는 (마) 및 (바)의 경우이었으며 기질 화합물(S) 다음의 괄호안 숫자는 초종 및 부위별 제초 활성값(pI₅₀)을 나타낸 것이다.

논피에 대하여 가장 큰 제초활성을 나타내는 화합물은 (바)의 상관성에서 두 화합물, 8(4.45: 4.97) 및 24(3.89: 4.12)가 제일 큰 제초활성을 나타내었으며 이 조건에서 Fig. 2는 aryl-치환체(21-40)들의 상관성 관계(r=0.700)를 나타내었다. 벼에 대하여 가장 큰 제초활성을 나타내는 화합물은 (가)에서 6(3.27: 4.20), 8(4.50: 3.43), 24(3.75: 4.03) 및 36(4.10: 3.78) 등, 이었다. 특히, (나)에서 두 초종간 선택성을 나타내는 화합물은 9(3.35: 4.45), 6(4.20: 3.50), (다)에서 11 (2.80:

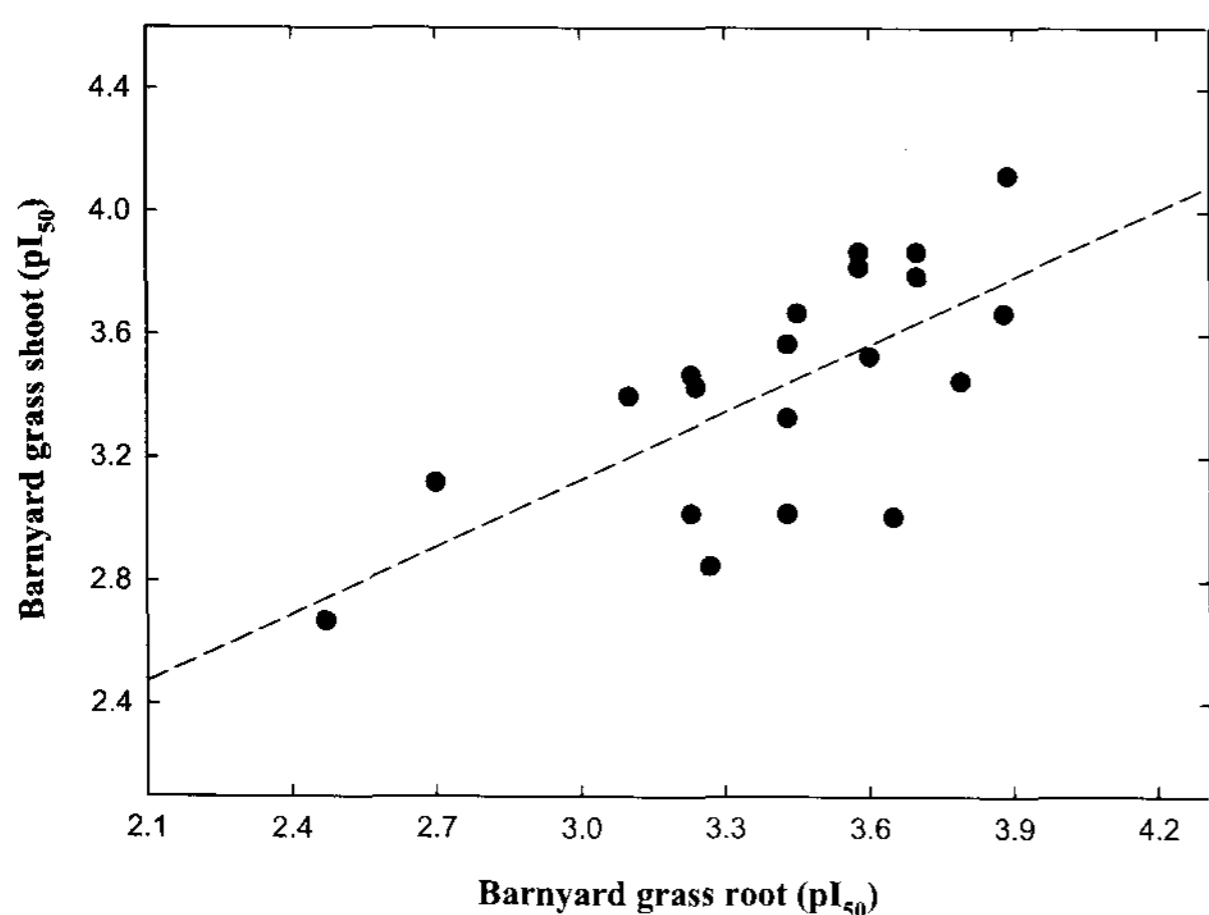


Fig. 2. Relationship of herbicidal activities between shoot and root of barnyard grass with aromatic (R) substrate molecule (21-40). ($Obs.pI_{50}(Ech.shoot)=0.645(\pm 0.161)(Obs.pI_{50}(Ech.root))+1.186(\pm 0.557)$, $n=20$, $s=0.287$, $F=16.26$ & $r=0.700$).

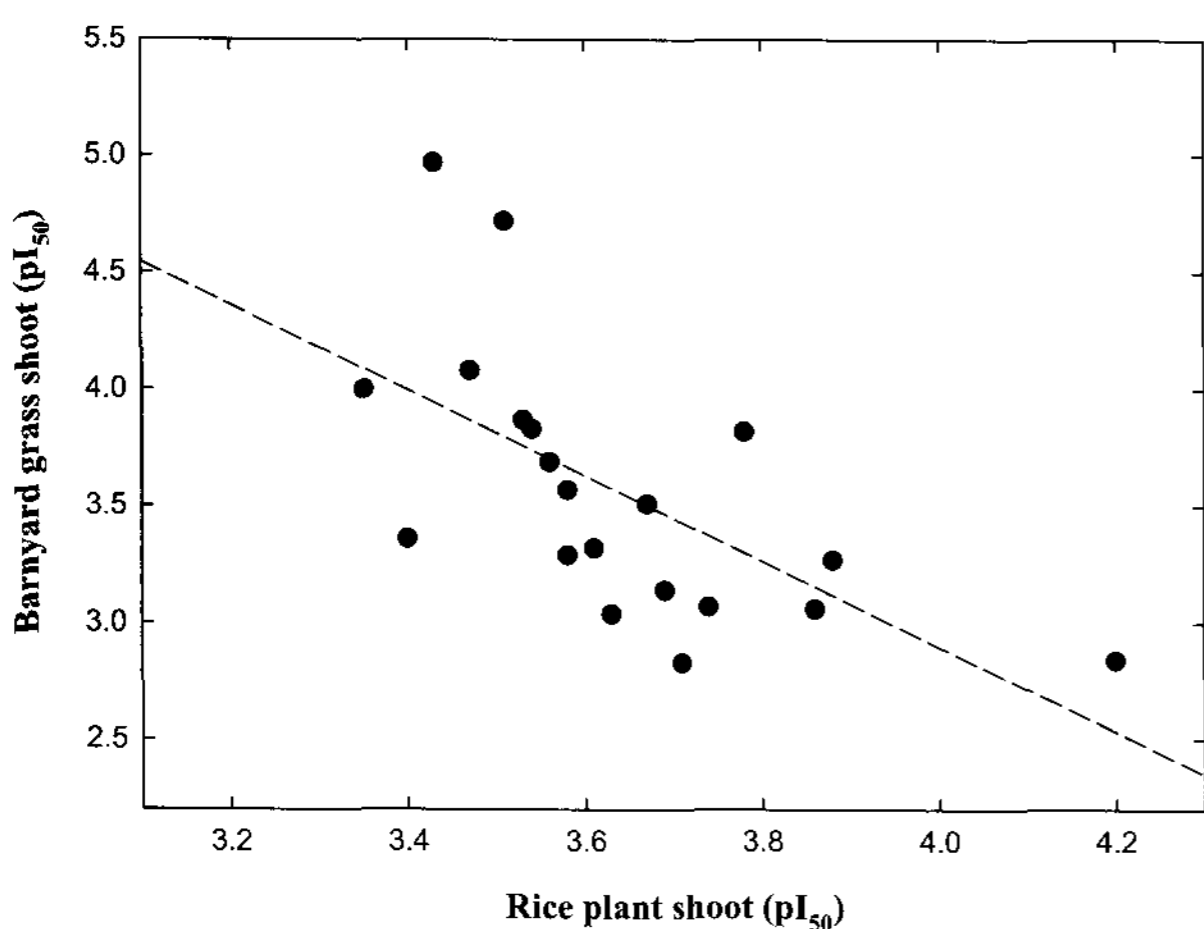


Fig. 3. Relationship of herbicidal activities between shoot of rice plant and shoot of barnyard grass with aliphatic (R) substrate molecule (1-20). $Obs.pI_{50}(Ech.shoot)=-0.211(\pm 0.063)(Obs.pI_{50}(Ory.shoot)-4.387(\pm 0.226))$, $n=20$, $s=0.464$, $F=11.300$ & $r=0.621$).

4.08, $\Delta=1.28$) 그리고 (라)에서 alkyl-치환체(1-20)들의 반비례($r=0.621$) 관계를 Fig. 3에 나타내었으며 8(3.43: 4.97, $\Delta=1.54$)은 논피에 또한, 6(4.20: 2.84, $\Delta=-1.36$)은 벼에 그리고 (마)의 상관성에서 5(2.87: 3.51, $\Delta=-0.64$)는 및 33(2.85: 3.58, $\Delta=-0.73$)은 논피에 대하여 각각 선택성을 보였다. 그리고 두 초종, 모두에 대하여 제초활성을 나타내는 화합물은 (다)에서 8(4.50: 4.97) 이었다. 이와같이 두 초종 및 초종부위 사이의 상관성을 검토한 결과, 논피에 대하여 가장 큰 제초활성을 나타내는 경우는 (바)에서 화합물, 8 및 24 이었고 논피에 대하여 선택성을 나타내는 화합물은 (다)에서 화합물, 11 그리고 (라)에서 화합물, 6이었다.

다음 연구에서는 이 같은 결과에 기초하여 기질 유도체의 제초활성과 분자 유사성은 물론, 정량적인 구조와 제초활성과의 관계(QSARs)를 검토하여 고효성 분자를 예측하고 설계하고자 한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로(No. R11-2002-100-03005) 수행되었음.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Boger, P. and K. Wakabayashi (1991) In Peroxidizing Herbicides, Springer. pp. 44~48.
- Chung, K. S., S. C. Jang, K. S. Choi and N. D. Sung (2006) Comparative molecular field analysis (CoMFA) on the herbicidal activities of new 5-benzofuryl-2-[1-(alkyloxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones. J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem., 49: 238~242.
- Cramer, R. D., III, K. M., Sander (1979) Application of Quantitative Structure-Activity Relationships in the Development of the Antiallergic Pyraneamines, J. Med. Chem., 22:714~725.
- Duke, S. O. (1997) Overview of protoporphyrinogen oxidase inhibiting herbicides, In Brighton Crop Protection Conference-Weeds, pp. 83~93.
- Hansch, C. and T. Klein (1971) In Drug Design. Academic: New York, Vol. 1, pp. 333.
- Hirai, K. (1990) Process for preparing 2-chloro-4-fluorophenol, EP 0417720.
- Ichiki, T. (1986) Process for producing tetrahydrophthalimides, US 4563535.
- Jeon, D. J., Y. M. Kim, K. Y. Park, H. R. Kim., J. H. Song,

- I. T. Hwang and E. K. Ryu (2001) Synthesis and herbicidal activities of 2-(5-propargyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole and their related derivatives. *Korean J. Pesticide Sci.* 5:68~71.
- Matringe, J. M. and N. Carmadro (1993) Protoporphyrinogen oxidase the molecular target site for peroxidizing herbicides, *Crop Protection Conference*, 6B-1:703~712.
- Matsumoto, H. (2000) Herbicide modes of action, recent progress and new challenges. In *Proceeding of The 17th Asian-Pacific Weed Science Society Conference*, pp. 39~44.
- Ootsuka, S., Fujii, T., Goto, H., Okajima, R. and Takemoto, K. (1993) Preparation of 5-amino-2-chloro-4-fluorophenol, JP 05286912.
- Pallett, K. E. (1997) Herbicide target sites recent trends and new challenges, In *Proceeding of Brighton Crop Protection Conference-Weeds*, pp. 575~578.
- Park, K. Y. (2002) Comparison of QSAR and the methods on the Protox inhibition of 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-alkylthiourea derivatives. A Thesis for the Degree of Master in Agricultural Science, Chung-nam National University.
- SAS (2002) *Statistic & Analysis Software on CD-ROM (Ver. 9.1)*, SAS Institute Inc., Cary, NC. 27513, USA.
- Sato R., E. Nagano, H. Oshio and K. Kamoshita (1987) Diphenylether-like physiological and biochemical action of S23142, a novel N-phenylimide herbicide, *Pestic Biochem Physiol.* 8:194~200.
- Scalla R., M. Matringe, J. M. Camadro and P. Labbe (1990) Recent advances in the mode of action of diphenyl ether and related herbicides, *Z Naturforsch.*, 45c: 503~511.
- Shorter, J. (1982) The separation of Polar, Steric, and Resonance Effects. In *Correlation Analysis of Organic Reactivity*. Ch. 4. Research Studies Press, A Division of John Wiley & Sons Ltd. Singapore. pp. 73~122.
- Sung, N. D., T. Y. Yoon and H. S. Chung (2005a) Molecular holographic quantitative structure-activity relationship (HQSAR) for the Fungicidal Activities of New Novel 2-Alkoxyphenyl-3-phenylthioisindolin-1-one Derivatives. *Korean J. Pesticide Sci.*, 9:146-152.
- Sung, N. D., E. K., Kang, J. H. Song and H. S. Jung (2005b) Holographic quantitative structure-activity relationship (HQSAR) analysis for the herbicidal activities of new novel 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluoro-phenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one derivatives. *Korean J. Pesticide Sci.*, 9:199~204.
- Sung, N. D., E. K. Kang, J. H. Song and H. S. Jung (2005c) Comparative molecular field analysis (CoMFA) models and their selectivity for the herbicidal activities of new novel 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluoro-phenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-ones. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.*, 48:394~399.
- Sung, N. D., K. S., Jung, H. S. Jung and Y. H. Chung (2006a) Comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) on the herbicidal activities of new 5-benzofuryl-2-[1-(alkyloxymino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one. *Korean J. Pesticide Sci.*: 10, 1~7.
- Verloop, A., W. Hoogenstraten and J. Tipker (1976) *Drug Design. In Development and application of new steric substituent parameters in drug design (Ariens, E. J. ed.)*, Academic Press, New York. Vol. 7, pp. 165~207.
- Watanabe, N., F. S. Che, M. Iwano, S. Takayama, T. Nakano, S. Yoshida and I. Akira (1998) Molecular characterization of photomixotrophic tobacco cells resistant to proto porphyrinogen oxidase-inhibiting herbicides 1, *Plant Physiol.* 118:751~758.

새로운 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea 유도체의 합성과 제초활성

박관용 · 송종환¹ · 전동주¹ · 성민규 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한국화학연구원 신약연구단

요약 제3 세대 cyclic imide(CyI)계 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 새로운 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea 유도체(1-40)들을 합성하고 발아전(pre-emergence) 단계에서 벼(*Oryza Sativa*)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성(pI₅₀)을 측정한 다음에 초종별 및 부위별 사이의 제초활성에 관련한 상관성을 검토하였다. Alkyl 보다는 aryl 유도체의 합성 수율(%)이 전반적으로 높았으며 특히, alkyl-유도체의 경우, alkyl amine의 구조적인 형태에 따라 합성 수율에 큰 차이를 보였다. 두 초종 및 초종부위 사이의 제초활성에 관한 상관성을 검토한 결과, 논피에 대하여 가장 큰 제초활성을 나타내는 경우는 논피뿌리-논피줄기 사이의 상관성에서 화합물 8 및 24 이었고 논피에 대하여 선택성을 나타내는 화합물은 11 및 6이었다.

색인어 벼(*Oryza sativa*), 논피(*Echinochloa crus-galli*), 발아 초기단계, 생장저해활성(pI₅₀), 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea 유도체의 합성