

명세서

발명의 명칭: 나프토크톤 유도체를 포함하는 유해조류 제어용 조성물 및 이를 이용한 유해조류 제어방법

기술분야

- [1] 본 발명은 나프토크톤 유도체를 포함하는 유해조류 제어용 조성물 및 이를 이용하여 유해조류를 제어하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 우리나라와 같이 온대지방의 부영양화 되어 있는 수생태계는 풍부한 영양분을 바탕으로 식물플랑크톤과 같은 1차 생산자의 생장에 유리한 환경이 조성되면서 유해조류의 대발생(HAB, Harmful Algal Blooming)이 매년 반복되고 있다(환경부 2012).
- [3] 유해 조류의 대발생(HAB, Harmful Algal Blooming)은 이들의 생육 서식지에 따라 산업적으로 다양한 문제를 일으키고 있다. 호수, 하천, 저수지, 양어장 등지에서의 유해조류의 대발생은, 1) 수생생물의 폐사를 일으키고 (Duke 등, Weed Sci. 50: 138-151, 2002); 2) 이취미(off-flavor) 물질을 발생시켜 음용수 및 양식어류의 육질을 떨어뜨리는데, 예를 들면, 유해 조류인 오실라토리아 페로나타(*Oscillatoria perornata*)의 서식지에서는 물고기에 흄냄새(off-flavor)가 나게 되며(Duke 등, Weed Sci. 50: 138-151, 2002); 3) 사람 및 동물에 유해한 독소가 생성되는데, 예를 들어, 마이크로시스티스(*Microcystis*) 속, 노듈라리아(*Nodularia*) 속, 아나베나(*Anabaena*) 속, 아파니조메논(*Aphanizomenon*)속 등의 일부 조류는 각각 사람 및 동물에 유해한 독소인 마이크로시스틴(microcystins), 노듈라린(nodularin), 아나톡신(anatoxin) 및 삭시톡신(saxitoxin)을 생산한다고 알려져 있고(Haider 등, Chemosphere 52:1-21, 2003); 4) 물의 착색 및 이상발포(scum) 형성 등으로 불쾌감을 유발하고 여가 및 산업 활동을 저해하며; 5) 상수처리과정 중의 여과지 폐쇄 및 응집 침전 저해 등으로 인해 염소의 과다처리가 필요하므로 경제적 손실을 야기한다.
- [4] 따라서 유해조류 원인생물에 의한 현상을 제거 또는 완화시키기 위한 기술들이 개발되었는데, 지금까지 알려진 기술들로는 화학약품 살포법, 초음파 및 오존처리법, 해면회수 및 침강법, 황토살포법 등이 있다.
- [5] 부영양성 호수 및 하천에서 유해조류 대발생으로 증가된 수중 내 오염물질 (자체생성유기물: 녹조생물)을 제어하는 것은 수자원 문제해결의 가장 핵심적인 부분이며, 적용될 기술 역시 경제성이 높고 생태계 혼란이 가장 적은 친환경적인 기술이어야 한다.
- [6] 그러나 화학약품 살포법은 황산구리(CuSO_4), 이산화염소(ClO_2), 시마진(Simazine) 등을 살포하는 방법으로서 과거부터 이용되어 왔는데, 그 중 비용이 가장 저렴하여 널리 이용되는 황산구리는 적조원인 생물 외에 다른

해양생물에까지 영향을 끼쳐 수중의 다른 생물에 대한 독성 및 부식의 측면에서 문제를 일으킬 수 있으며, 또한 일시적 효과만 나타내기 때문에 반복 사용해야 하고, 적조 발생시 수반되는 높은 알칼리성 환경 조건하에서는 황산구리가 불안정해지기 때문에 많은 양을 처리하여야 하므로 비경제적이라는 단점이 있다.

- [7] 초음파 처리법은 초음파(160~400kHz)로 적조원인생물의 세포를 파괴하는 방법이고, 오존처리법은 적조 발생 수역에 고압의 오존을 투입하여 적조로 인한 독성을 중화시키는 방법이나, 두 방법 모두 실용화단계에는 아직 이르지 못하고 있는 실정이다.
- [8] 해면회수 및 침강법은 원심분리기, 응집분조, 혼합조 및 가압부상조로 구성된 가압부상분리장치를 이용하여 기포를 발생시켜 적조 생물을 흡착, 부상시키고 해표면에서 회수하는 방법이며, 황토살포법은 황토를 해수 중에 살포하여 적조생물을 흡착 침강시키고, 황토속의 알루미늄 이온이 적조원인 생물의 세포를 파괴시키는 성질을 이용한 방법이다. 그러나 해수 중에 황토를 살포하면 부유물질이 증가되어 어류 양식장과 저층에 정착생물이 살고 있는 어장에서는 어류 아가미 폐쇄로 호흡 장애 등 생물에 영향을 미칠 수 있는 문제점이 있다.
- [9] 그리고, 살조제 이외에도 심층폭기/강제순환, 가압부상/물리적 수거, 초음파/오존처리 등의 물리, 화학적인 방법과 녹조를 제어가능한 세균, 바이러스, 곰팡이, 원생생물, 동물플랑크톤 등을 활용하는 생물학적인 방법 등이 있고, 여타 물리, 화학적 방법은 중, 소규모 수계에서 수질개선과 유지를 위해 많이 사용되고 있다. 그러나 이 방법의 경우 적용 수계의 규모와 환경적 특징에 따라서 적용이 어려운 경우와 효과가 미미한 경우가 많이 발생하였다. 게다가 전력, 노동력, 설비, 운영비 등의 부가적인 비용이 발생하는 문제점이 있다. 생물학적 방법의 경우에는 현재까지 실제 현장에서 그 효과를 인정받지 못하였으며, 외생종의 현장투여로 인한 생태계 교란과 현장에 투여하기 앞서 필요한 배양시설과 유지관리 비용이 발생하는 등의 문제점이 대두되었다.
- [10] 일례로 정부는 4대강 수계 물관리 종합대책의 일환으로 1993억원을 들여 4대강에 하천정화시설, 가압부상시설, 수초제베섬, 호소수질조사선, 수질정화습지, 생태보 (어도), 초기우수처리시설 (stormfilter 등) 등 기존의 녹조제어기술을 사용하여 99년부터 2005년까지 녹조방지사업을 추진하였으나 4대강 녹조방지사업이 큰 실효를 거두지 못한 것으로 드러났다.
- [11] 따라서, 상술한 종래 기술들의 문제점을 해결하고, 유해 조류를 효과적으로 제어할 수 있는 새로운 유해조류 제어 기술에 대한 개발이 절실히 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 본 발명에서는

유해조류의 증식을 선택적으로 제어할 수 있는 나프토퀴논 유도체를 포함하는 유해조류 제어용 조성물을 제공하고자 한다.

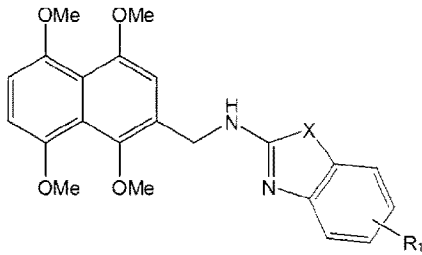
- [13] 또한, 본 발명은 상기 유해조류 제어용 조성물을 이용하여 유해조류의 이상 증식을 제어 또는 방지하는 방법을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

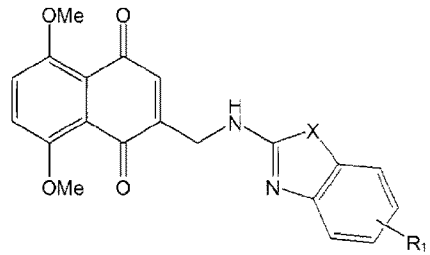
- [14] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하는 유해조류 제어용 조성물을 제공한다:

[15]

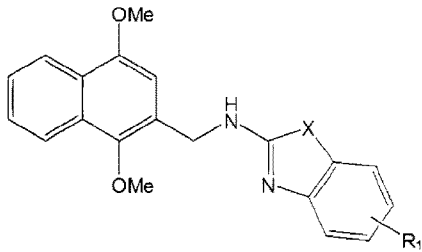
[화학식 1]



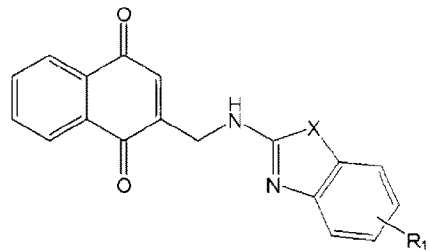
[화학식 2]



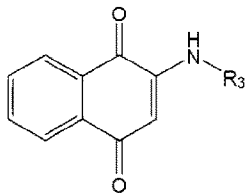
[화학식 3]



[화학식 4]

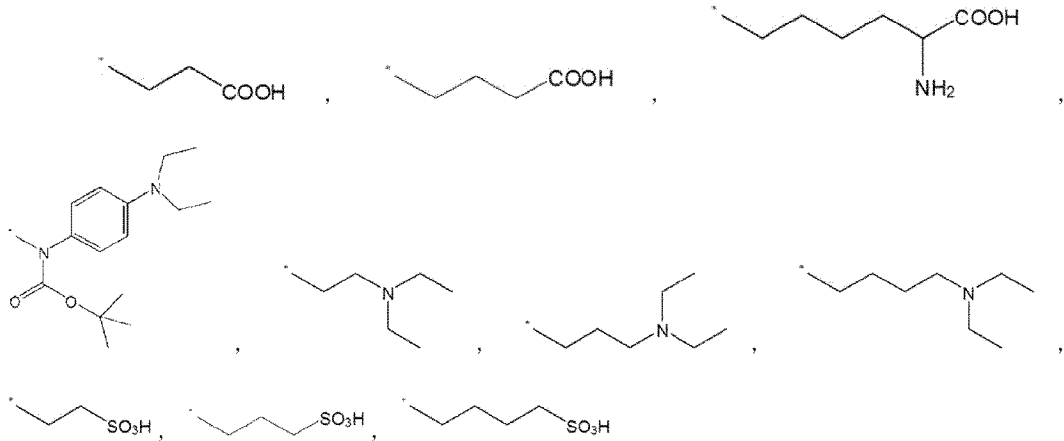


[화학식 5]



- [16] 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]에서,
 [17] X는 O, S 또는 NR₂이고,
 [18] R₁은 수소, 할로젠, CF₃, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알콕시기이며,
 [19] R₂는 수소, 아세틸(Ac) 또는 t-부톡시카보닐(Boc)이고,
 [20] R₃는 하기 [구조식 1] 중에서 선택되는 어느 하나이며,
 [21] [구조식 1]

[22]



[23]

상기 [구조식 1]에서,

[24]

*는 상기 [화학식 5]에 결합하는 위치를 표시한 것이다.

[25]

또한, 본 발명은 상기 유해조류 제어용 조성물을 유해조류가 번무한 지역 또는 발생징후가 관찰된 지역에 처리하는 것을 포함하는 유해조류의 제어방법을 제공한다.

발명의 효과

[26]

본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물은 연못, 저수지, 호수, 호소, 하천 또는 강 등에서 이상 증식이 발생한 유해조류만을 선택적으로 제어가능하므로, 담수 또는 해수에서 발생하는 유해조류 대발생을 예방하고 수질오염을 방지하는데 매우 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 녹조 및 적조에 대한 방오제 또는 도료의 중요한 성분으로 활용 가능하여 상용화 가능성이 매우 크다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[27]

도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 유해조류 제어용 조성물의 담수 미세조류에 대한 녹조제어 효과를 테스트한 결과를 나타낸 도면이다.

[28]

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유해조류 제어용 조성물의 해수 미세조류에 대한 녹조제어 효과를 테스트한 결과를 나타낸 도면이다.

[29]

도 3은 미국 EPA 기준 생태독성평가를 위한 지표 생물인 셀레나스트럼 카프리카코너툼(*Selenastrum capricornutum*), 다프니아 마그나(*Daphnia magna*), 지브라피쉬(*Danio rerio*)에 대한 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물의 생태독성 평가 결과를 나타낸 도면이다.

[30]

도 4는 스테파노디스커스(*Stephanodiscus*)가 우점한 낙동강 현장수에 대하여 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물 처리시, microcosm 내 식물플랑크톤 변화량을 측정한 그래프이다.

[31]

도 5는 스테파노디스커스(*Stephanodiscus*)가 우점한 낙동강 현장수에 대하여 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물 처리시, microcosm 내 스테파노디스커스(*Stephanodiscus*)를 제외한 식물플랑크톤 변화량을 측정한 그래프이다.

[32] 도 6은 스테파노디스크스(Stephanodiscus)가 우점한 낙동강 현장수에 대하여 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물 처리시, microcosm 내 식물플랑크톤의 종다양성 지수 변화값을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[33] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

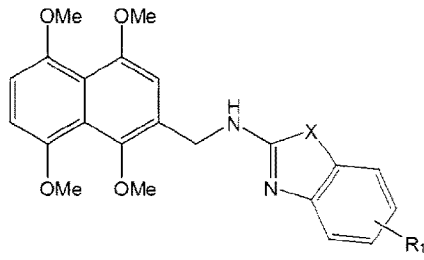
[34] 종래 유해조류의 살조제로 사용되어 온 황산구리 또는 구리 유기화합물 등은 유해조류에 대한 제어 효과는 우수하지만, 비용이 많이 소요되고 타생물에 대한 독성을 보이거나 화학물질에 의한 2차적 환경오염 등을 유발하는 문제점이 있었다. 또한, 선택적인 조류제어가 불가능하여 무해한 조류 종들에게도 광범위한 피해를 주는 문제점이 있었다. 생태계에 2차적 교란을 일으킨다는 문제점이 있었다.

[35] 본 발명은 상술한 종래의 유해조류 제어 기술에 대한 해결책으로서 유해조류에만 선택적인 제어효과를 가져 수생 생물에 대한 광범위한 피해와 생태계 2차적 교란을 방지할 수 있는 새로운 조류제어 물질 및 이를 이용하여 유해 조류를 제어하는 방법에 관한 것이다.

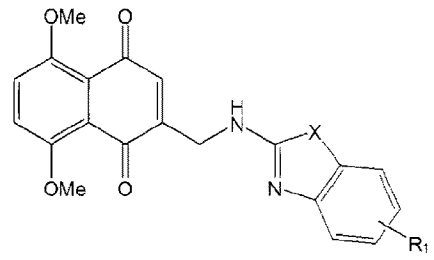
[36] 구체적으로 본 발명은 하기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하는 유해조류 제어용 조성물을 제공한다:

[37]

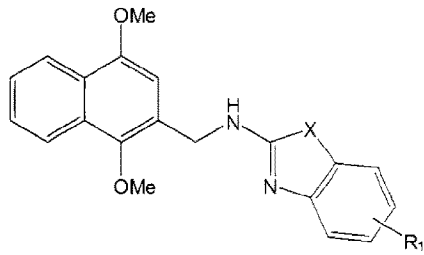
[화학식 1]



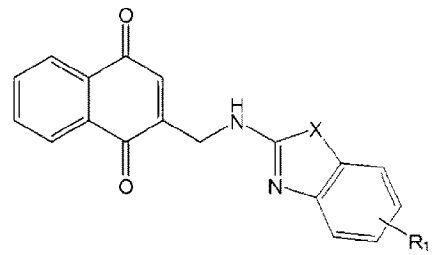
[화학식 2]



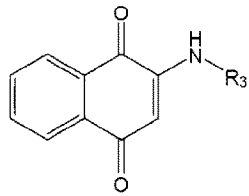
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]

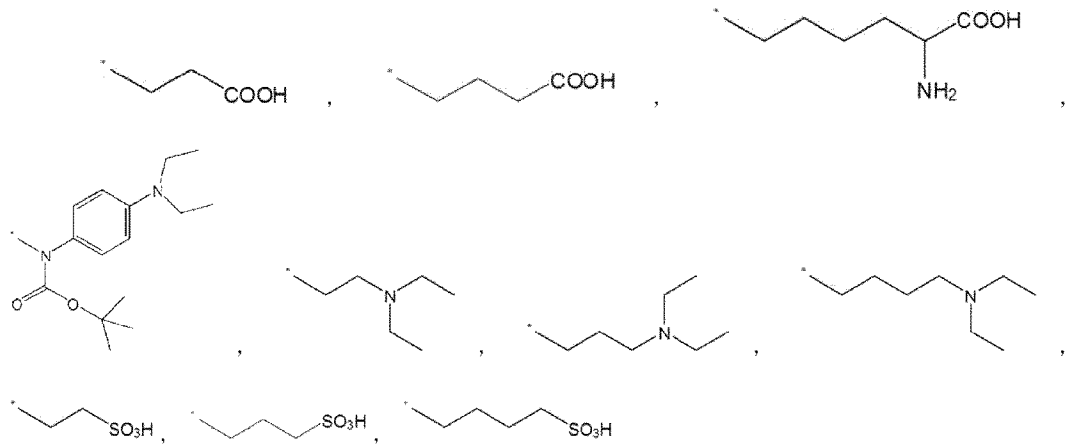


[38] 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]에서,

[39] X는 O, S 또는 NR₂이고,[40] R₁은 수소, 할로젠, CF₃, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알콕시기이며,[41] R₂는 수소, 아세틸(Ac) 또는 t-부톡시카보닐(Boc)이고,[42] R₃는 하기 [구조식 1] 중에서 선택되는 어느 하나이며,

[43] [구조식 1]

[44]



[45]

상기 [구조식 1]에서,

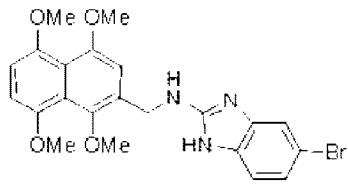
[46]

*는 상기 [화학식 5]에 결합하는 위치를 표시한 것이다.

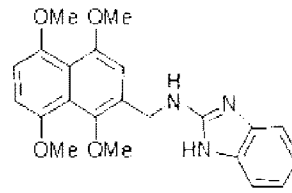
[47]

이때, 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 6] 내지 [화학식 56]으로 표시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 동종체 화합물, 또는 그들의 염을 유효성분으로 포함한다:

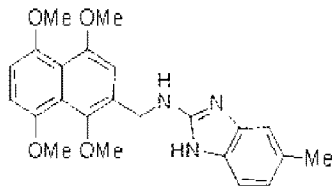
[48] [화합식 6]



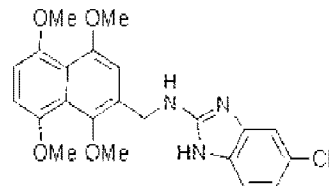
[화합식 7]



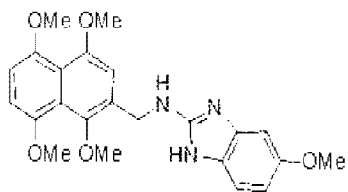
[화합식 8]



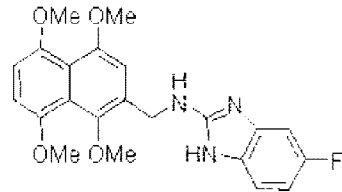
[화합식 9]



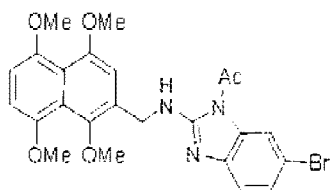
[화합식 10]



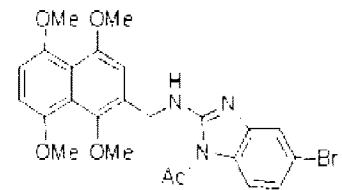
[화합식 11]



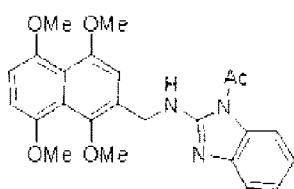
[화합식 12]



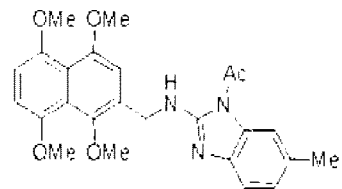
[화합식 13]



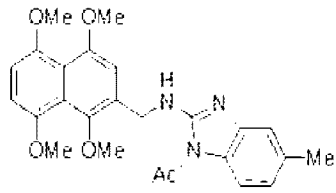
[화합식 14]



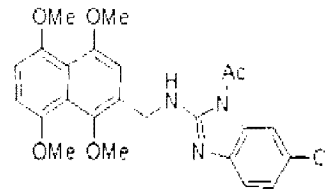
[화합식 15]



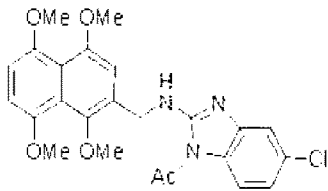
[49] [화학식 16]



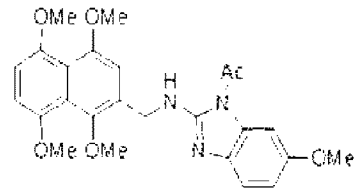
[화학식 17]



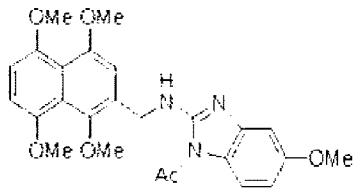
[화학식 18]



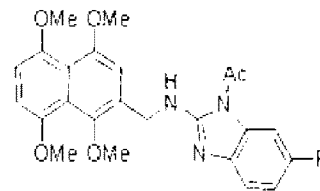
[화학식 19]



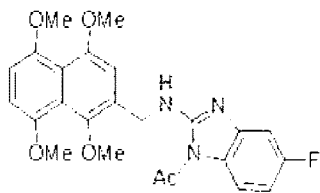
[화학식 20]



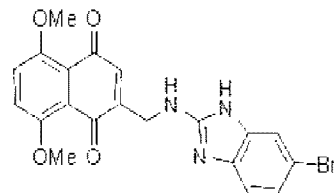
[화학식 21]



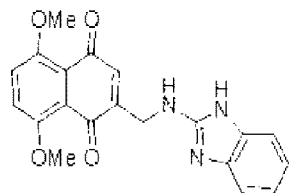
[화학식 22]



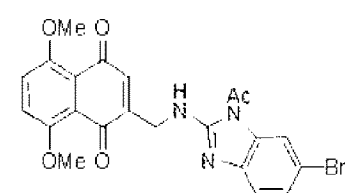
[화학식 23]



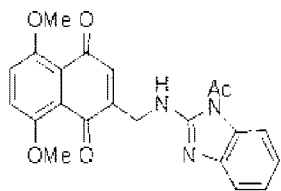
[화학식 24]



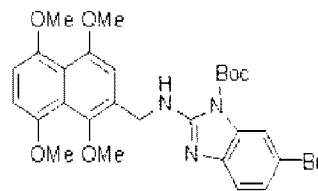
[화학식 25]



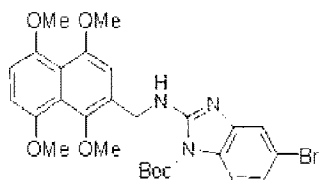
[50] [화학식 26]



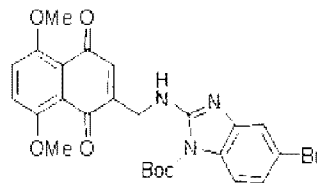
[화학식 27]



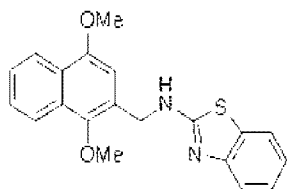
[화학식 28]



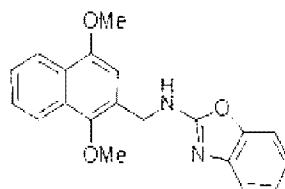
[화학식 29]



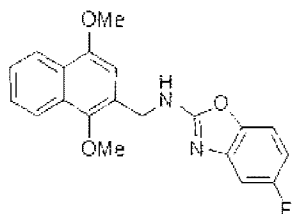
[화학식 30]



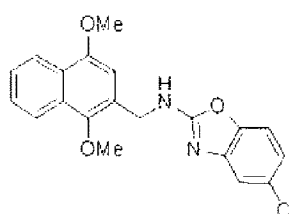
[화학식 31]



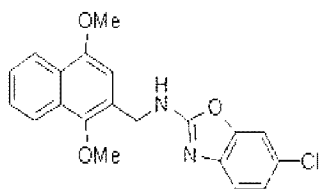
[화학식 32]



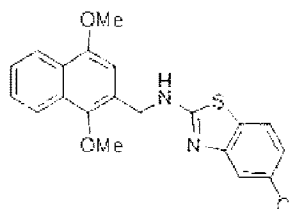
[화학식 33]



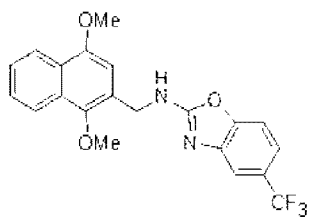
[화학식 34]



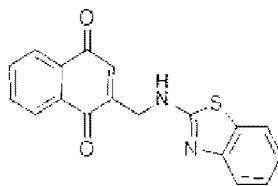
[화학식 35]



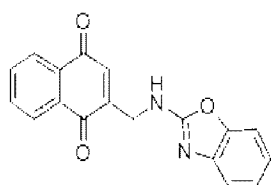
[51] [화학식 36]



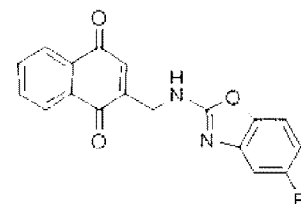
[화학식 37]



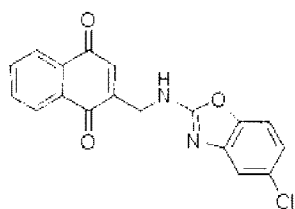
[화학식 38]



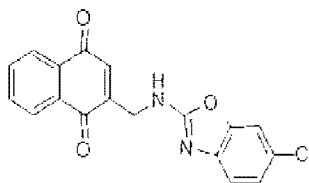
[화학식 39]



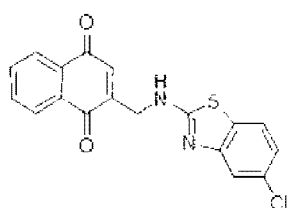
[화학식 40]



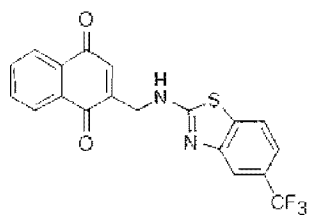
[화학식 41]



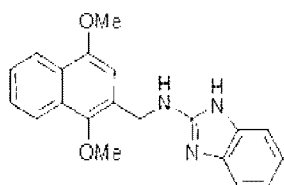
[화학식 42]



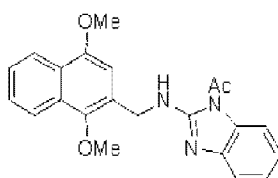
[화학식 43]



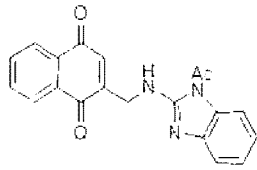
[화학식 44]



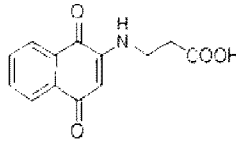
[화학식 45]



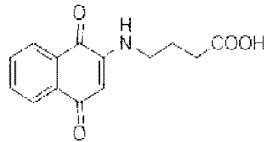
[52] [화학식 46]



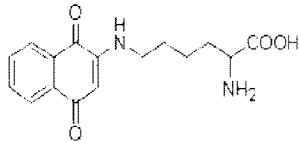
[화학식 47]



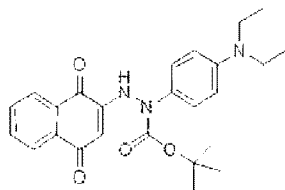
[화학식 48]



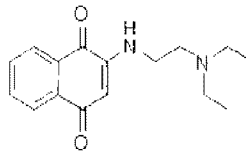
[화학식 49]



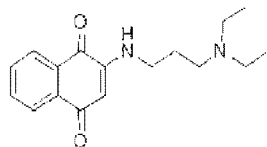
[화학식 50]



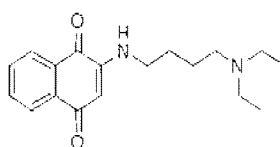
[화학식 51]



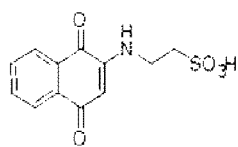
[화학식 52]



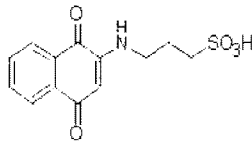
[화학식 53]



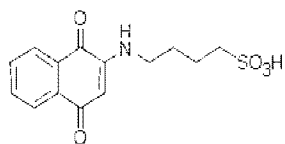
[화학식 54]



[화학식 55]



[화학식 56]



[53] 또한, 상기 화합물들의 염은 본 발명의 화합물을 최종적으로 분리, 정제 및 합성하는 동안에 동일반응계에서 제조하거나 별도로 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

[54] 상기 염으로는 본 발명의 화합물이 산성기를 함유하고 있을 경우, 염기와 염을

형성할 수 있으며, 이러한 염으로는 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 리튬염, 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리금속과의 염; 바륨 또는 칼슘과 같은 알칼리토금속과의 염; 마그네슘염과 같은 기타 금속과의 염; 디시클로헥실아민과의 염과 같은 유기 염기염; 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.

- [55] 또한, 본 발명의 화합물이 분자 내에 염기성 기를 함유하는 경우에는 산부가염을 형성할 수 있으며, 이러한 산부가염의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 무기산, 특히 할로젠화수소산(예컨대, 불소화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 또는 염소화수소산), 질산, 탄산, 황산 또는 인산과의 염; 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 에탄술폰산과 같은 저급알킬술폰산과의 염; 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 말산, 숙신산 또는 시트르산과 같은 유기카르복실산과의 염; 및 글루탐산 또는 아스파르트산과 같은 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.
- [56] 이하에서 별도의 설명이 없는 한, 본 발명에 따른 "[화학식 1] 내지 [화학식 5] 화합물" 또는 "[화학식 6 내지 56]의 화합물"은, 화합물 그 자체, 그것의 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 등을 모두 포함하는 개념으로 사용될 수 있다.
- [57] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [58] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [59] 용어 "이성질체(isomer)"는, 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [60] 본 발명에 따른 화합물들은 당업계에 알려진 방법, 이의 변형된 방법 또는 본 발명에 의한 방법으로 제조하여 사용할 수 있으며, 상업적으로 판매하는 것을 구입하여 사용할 수도 있다.
- [61] 상기 제조과정에서 사용될 수 있는 반응용매로는 반응에 관여하지 않는 한 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류; 피리딘, 피페리딘, 트리에틸아민 등의 아민류, 아세톤; 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸 등의 알킬케톤류; 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 디메틸술폰폭시드, 헥사메틸인산트리아미드 등의 비프로톤성 극성용매를 들 수 있으며, 특히 통상적으로 유기합성에서 사용되는 비반응성 유기용매 중에서 딤-스탁 트랩에 의해 반응 중 생성되는 물을 분리할 수 있는 용매가 선호된다. 이러한 용매의

예로는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 반응 생성물의 분리 및 정제는 유기합성에서 통상적으로 수행되는 농축, 추출 등의 과정을 통해 이루어지며, 필요에 따라 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 작업을 통해 분리 및 정제를 수행할 수 있다.

- [62] 본 발명은 또한 상기 화합물들의 제조방법들에 대한 임의의 변형을 포함하고, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물은 나머지 단계들의 출발물질로 사용될 수 있으며, 상기 출발물질은 반응 조건하에 반응계 내에서 형성되거나, 반응 성분들은 그의 염 또는 광학적으로 거울상체의 형태로 사용될 수 있다.
- [63] 따라서, 본 발명은 다른 관점에서 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 제조방법은 그것의 예시적인 방법에 지나지 않으며, 당해 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 적절히 변형시켜 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 비-예시된 화합물의 분리 및 정제는 당분야의 숙련자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들면, 간섭기를 적절히 보호하거나, 당분야에 공지된 다른 적당한 시약으로 교체하거나, 또는 반응 조건을 통상적으로 변화시킴으로써 성공적으로 수행될 수 있다.
- [64] 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 본 발명에 따른 [화학식 1] 내지 [화학식 5]의 화합물의 제조를 위한 구체적인 반응조건 등을 추후 설명하는 제조예들과 실시예들을 통해 확인할 수 있으므로, 그에 대한 자세한 설명은 생략한다.
- [65] 한편, 조류(algae)는 바닷물 또는 민물에서 서식하면서 생태계에 많은 영향을 주는데, 본 발명에 사용된 용어 "유해 조류(harmful algae)"란 이하와 같은 악영향을 끼치는, 녹조 또는 적조현상을 야기시켜 수중환경 및 경제활동에 악영향을 미치는 조류를 말한다.
- [66] i) 착색 또는 스컴 형성, 죽은 물고기 등으로 시각적인 불쾌감 유발 및 레크레이션 활동의 저해
- [67] ii) 독소에 의한 인체 및 가축에의 건강상의 손상, 악취로 불쾌감 유발
- [68] iii) 생태계 파괴로 인하 토종 동물의 사멸 또는 서식처 이동, 개체군 변화, 먹이 손실
- [69] iv) 레크레이션 활동 및 여행의 저하로 인해 지역 경제적 손실, 먹는 물, 농업용수, 산업용수 부족으로 인한 경제적 손실
- [70] v) 독소물질에 의한 가축이나 야생동물의 폐사, 대량증식한 조류의 분해 동안 수중 용존산소 감소로 인한 물고기 및 수중생물의 폐사
- [71] vi) 경제적 가치가 있는 종들(연어류와 송어류)에 악취를 발생
- [72] 적조현상은 육지로부터 유기오염 물질이나 질소, 인 등이 바다로 다량 유입되어 플랑크톤의 비정상적인 증식으로 인해 바다의 색깔이 적색, 적갈색, 황갈색, 녹색, 황녹색 및 황색 등으로 변하는 현상을 말한다. 이러한 적조를 일으키는 원인생물은 주로 편모조류 및 규조류이며, 이 외에도 섬모충류, 남조류

및 적색세균 등이 적조를 유발시키는 것으로 알려져 있다.

- [73] 또한 최근 들어 적조현상은 산업화의 발전에 따라 해양 오염물의 증가로 인해 전 세계적으로 증가 추세에 있는데, 우리나라의 경우에도 1961년 진해만 부근의 진동만에서 적조가 목격된 이래 1970년대에는 104건의 적조가 진해만 일대에서 발생했으며, 1995년 이후 매년 남해안과 남동해안에서 적조가 발생하고 있는 실정이다.
- [74] 한편, 적조가 발생하게 되면 수중의 용존 산소가 결핍되어 바다는 순식간에 산소가 희박한 상태가 되어 물고기 및 어폐류가 대량 폐사하게 되고, 대량 번식된 플랑크톤은 물고기의 아가미에 붙어서 물고기를 질식사시키기도 하며, 특히 편모조류인 코콜리디니움은 유해 독소를 발생시켜 물고기의 죽음을 초래하게 된다. 또한 현재 세계 20억 이상의 인구가 소비하는 동물성 단백질의 50% 가량은 바다에서 공급되는데 적조현상에 따른 해양생태계의 파괴는 이러한 식량자원에도 심각한 영향을 미치게 되며, 나아가 수역 이용 가치를 저하시키고, 더 나아가 경제적인 가치를 초월하여 커다란 환경 문제를 야기하게 된다.
- [75] 본 발명은 이러한 적조를 일으키는 원인생물인 편모조류 및 규조류, 남조류 등에 대하여 살조효과를 가진다.
- [76] 또한, 본 발명은 상술한 적조현상뿐만 아니라, 녹조현상에 대한 증식 억제에도 매우 효과적이다.
- [77] 녹조현상이란 부영양화된 호수나 유속이 느린 하천에서 부유성의 조류, 즉, 식물플랑크톤이 대량 증식하여 수면에 집적함으로써 물색을 현저하게 녹색으로 변화시키는 현상을 가리키는 말이다. 녹조현상은 수질 부영양화의 상징적인 현상으로 심한 이취미를 유발시키며 독성물질을 생성하는 등 수자원으로서의 가치는 물론 전체 수중 생태계의 균형과 질서를 파괴한다
- [78] 이러한 녹조현상은 일반적으로 담수에서만 발생하는데 공장폐수와 생활하수, 비료, 농약, 가축과 사람의 분뇨 등등 각종 육상 오염물질들이 강 또는 호수로 유입되고 수역의 하부에 침착되어 박테리아에 의해 분해되며 분해된 유기물들이 플랑크톤의 먹이가 되는 질소와 인을 생성시켜 해수 및 담수에서 녹조가 발생하게 된다. 이러한 녹조는 수중의 용존산소를 감소시키며, 독성녹조 및 각종 녹조플랑크톤을 생성시켜 어류 및 수생생물을 폐사시키고, 또한 육지로부터 대량 유입된 유기물들이 침전된 수역 저부에는 침전된 중금속들이 수중으로 용출되어 담수를 오염시키고 어류를 중독시킬 수 있으며, 나아가서는 환경파괴 및 자연 미관의 손상 등 많은 문제점을 불러일으키게 된다.
- [79] 특히, 우리나라와 같이 온대지방의 부영양화 되어 있는 수생태계에서는 풍부한 영양분을 바탕으로 식물플랑크톤 같은 1차 생산자의 생장에 유리한 환경이 조성되면서 조류의 대발생이 폭발적으로 매년 반복되고 있다. 특히, 하천 및 호수에서 발생하는 녹조(algal blooming)는 주로 여름철의 남조류(cyanobacteria) 및 봄·겨울철의 규조류(diatom)가 녹조현상의 주요 종이지만 지역에 따라 와편모종이나 소형 은편모종등 다양한 조류 종에 의해서 발생하고 있다.

[80] (표 1 - 녹조현상을 일으키는 주요 담수조류 종과 그 특징)

[81] [표1]

주요군집(class) 및 속명	녹조현상의 특징	출현하는 수계
Cyanobacteria		
Microcystis, Anabaena, Aphanizomenon	여름철, 표준 또는 수면에 짙은 녹색, 육안으로 볼 수 있는 대형의 군체	부영양호, 폐쇄성 또는 체류 시간이 긴 수계
Oscillatoria	연간물 통해 표층, 안은 경우는 전층이 황록색 또는 백색에 가까운 청록색	얕은 부영양호
Diatom		
Stenodiscus, Synedra	여름을 제외한 연간, 전층이 갈색	하천유입이 많은 부영양호, 댐호, 갈수기의 하천하류부
Cyclotella, Asterionella		
Melosira	봄부터 여름, 전층이 갈색	얕은 호수
Chlorophyta		
Chlamydomonas	봄, 선명한 녹색	비교적 깊은 부영양호
Closterium	초여름, 표층이 녹색	
Pediastrum, Scenedesmus	여름, 선명한 녹색	얕은 연못
Botryococcus	여름, 수면이 황록색	연못
Euglenophyta		
Trachelomonas	여름, 적갈색	매우 얕은 호수, 방화용수
Euglena	겨울부터 봄, 저니면이 짙은 녹색	매우 얕은 늪, 강변
Dinophyta		
Feridinium, Gymnodinium	봄부터 여름, 황갈색, 미상 분포	유입이 많은 호수, 댐호
Chrysophyta		
Uroglena	봄부터 여름, 황색, 미상 분포	부영양호 초기 호수, 댐호

[82] 상기 녹조현상은 수질 부영양화의 상징적인 현상으로 심한 이취미를 유발시키며 독성물질을 생성하는 등 수자원으로서의 가치는 물론 전체 수중 생태계의 균형과 질서를 파괴한다

[83] 본 발명에 따른 [화학식 1] 내지 [화학식 6]의 화합물을 함유하는 유해조류 제어용 조성물은 연못, 저수지, 호수, 호소, 하천 또는 강 등 담수 또는 해수에서 미세조류(남조강, 규조강, 녹조강, 유글레조강, 와편모조강 및 황색편모조강, 갈색편모조강, 홍조강)의 이상 증식으로 유발되는 녹조발생을 더욱 효과적으로 제어 가능하다.

[84]

[85] 이러한 녹조 및 적조 현상을 나타내는 유해조류 중에서 본 발명의 살조 효과를

나타낼 수 있는 유해조류로는 남조강, 규조강, 녹조강, 와편모조강, 침편모강, 유글레나조강, 황색편모조강, 갈색편모조강 및 홍조강 조류를 포함한다.

- [86] 특히, 상기 남조강(Cyanophyceae) 조류는 마이크로시스티스(Microcystis), 아나베나(Anabaena), 아파니존메논(Aphanizomenon), 오실라토리아(Oscillatoria), 및 워로니키니아(Woronichinia) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있고, 바람직하게는 마이크로시스티스(Microcystis) 또는 아나베나(Anabaena) 속 조류일 수 있다.
- [87] 상기 규조강(Bacillariophyceae) 조류는 스테파노디스크스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 사이클로스테파노스(Cyclostaphanos), 아울라코세이라(Aulacoseira), 멜로지라(Melosira), 탈라지오지라(Thalassiosira), 케토세로스(Chaetoceros) 스키텔레토네마(Skeletonema), 아크난테스(Achnanthes), 아스테리오넬라(Asterionella), 아칸토세라스(Acanthoceras), 나비쿨라(Navicula), 니츠취아(Nitzschia), 디플로네시스(Diploneis), 심벨라(Cymbella), 고포네마(Gomphonema), 수리렐라(Surirella), 시네드라(Synedra), 프레즐라리아(Fragilaria), 실린드로세카(Cylindrotheca), 유캄피아(Eucampia), 코스마리움(Cosmarium), 및 타벨라리아(Tabellaria) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있고, 바람직하게는 스테파노디스크스(Stephanodiscus), 사이클로텔라(Cyclotella), 또는 아울라코세이라(Aulacoseira) 속 조류일 수 있다.
- [88] 상기 녹조강(Chlorophyceae) 조류는 클로스테리움시스(Closteriopsis), 클로스테리움(Closterium), 하이드로테카(Hydrotheca), 스피로기라(Spirogyra), 고나토지곤(Gonatozygon), 액티나스트룸(Actinastrum), 마이크락티니움(Micractinium), 라겔헤이미어(Lagerheimia), 웨스텔라(Westella), 유도리나(Eudorina), 판도리나(Pandorina), 볼복스(Volvox), 딕티오스페리움(Dictyosphaerium), 클라로코쿰(Chlorococcum), 보트리오코쿠스(Botryococcus), 스타우라스트룸(Staurastrum), 클로스테리움(Closterium), 모노라피디움(Monoraphidium), 안키스트로데스무스(Ankistrodesmus), 켈크네리엘라(Kirchneriella), 페디아스트룸(Pediastrum), 세네데스무스(Scenedesmus), 코엘라스트룸(Coelastrum), 클라미도모나스(Clamydomonas) 및 클로렐라(Chlorella) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.
- [89] 상기 유글레나조강(Euglenophyceae) 조류는 트라켈로모나스(Trachelomonas), 파커스(Phacus), 및 유글레나(Euglena) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.
- [90] 상기 와편모조강(Dinophyceae) 조류는 알렉산드리움(Alexandrium), 코클로디니움(Cochlodinium), 헤테로캡사(Heterocapsa), 프로로센트럼(Prorocentrum), 페리디늄(Peridinium), 및 세라티움(Ceratium) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.
- [91] 상기 침편모조강 IRaphidophyceae) 조류는 샤토넬라(Chattonella) 속 조류일 수

- 있다.
- [92] 상기 황색편모조강(Chrysophyceae) 조류는 디노브리온(Dinobryon), 유로글레나(Uroglena), 시누라(Synura) 및 말로모나스(Mallomonas) 속 조류로 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.
- [93] 상기 갈색편모조강(Cryptophyceae) 조류는 크립토모나스(Cryptomonas) 조류일 수 있다.
- [94] 상기 홍조강(Phodophyceae) 조류는 로도모나스(Rhodomonas) 속 조류일 수 있다.
- [95] 상술한 조류들에 대하여, 하기 실시예의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 본 발명의 화합물들이 유해조류를 살조하는 효과가 있음을 확인하였는바, 녹조 및 적조현상을 효과적으로 제어할 수 있음을 확인하였다.
- [96]
- [97] 일 구체예로서, 본 발명은 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 유해조류 제어용 조성물을 제공한다.
- [98] 본 발명의 유해조류 제어용 조성물은 공지의 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있으며, 효과를 저해하지 않는 범위 내에서 효과의 안정적인 발현, 적용 대상 생물로의 부착 증진, 운반 및 처리의 간편화를 위해 제제학적으로 허용 가능한 고체 담체, 액체 담체, 액체 희석제, 액화된 기체 희석제, 고체 희석제, 또는 기타 적당한 보조제, 예를 들면 유화제, 분산제 또는 기포제 등의 계면활성제를 더 포함할 수 있다.
- [99] 본 발명의 유해조류 제어용 조성물은 바람직하게는 유제, 수화제, 입제, 분제, 캡셀형 및 젤상의 제형으로 제제화될 수 있고, 제제의 부력을 위해 접착제로서 제공되는 것이 바람직하다.
- [100] 나아가, 다른 구체예로서 본 발명은 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 유해조류가 발생한 지역 또는 발생예상 지역에 처리하는 것을 포함하는 유해조류의 제어(방제)방법을 제공한다.
- [101] 예를 들어, 상기 조성물을 분말형태, 또는 고농도의 액상형태로 장기보존 및 상품화하여, 녹조가 발생한 지역 또는 징후가 보이는 곳에 선박을 이용하여 국부적으로 살포하는 형태로 수일에서 1주일 이내에 간단하게 녹조를 제어하고 예방할 수 있다.
- [102] 이때, 상기 조성물을 유해조류가 발생하는 초기에 처리함으로써 대량증식을 사전에 차단하는 것이 바람직하다.
- [103]
- [104] 이처럼, 본 발명은 중, 소규모 수계의 복원 및 보존관리에 적용 가능한 기술(녹조제어 또는 예방)로서 인공양식장, 골프장, 공원, 유원지, 오락시설 내

연못, 저수지, 호수, 하천, 전국에 산재되어 있는 농업용저수지 등에 적용하여 녹조의 피해를 예방하고 유해조류를 제어함으로써 기타 인위적인 환경오염을 발생시키지 않는다. 그리고, 선박, 부두시설, 수영장, 건물 등에 사용되는 항조류도료(antifouling paint)의 주요성분으로 사용가능하여 유독한 기존의 항조류도료를 대체하고 부착조류에 의한 미관손상, 내구력 저하, 성능저하 등을 예방할 수도 있다.

- [105] 또한, 먹는물, 농업용수, 공업용수 확보를 위한 수처리시설(상수처리, 하수처리)의 전처리 기술로서 적용되어 여과지 폐색, 독성물질의 과다노출을 예방하여 경제적 부담을 줄이고 먹는 물의 안전성을 확보할 수 있다.
- [106] 뿐만 아니라, 상대적으로 대규모 수계인 호소(담), 상수원 및 하수 등 수계의 수질 개선, 환경기술 개발 등에 적용될 수 있다. 따라서, 농업용수의 개선 효과로 인해 우수 농산물 생산이 가능하고 식수의 안정화를 통해 국민건강에 이바지하여 개선 효과를 볼 수 있을 것이다. 또한, 중국처럼 심각한 녹조문제에 봉착해 있거나 태국같이 부착조류에 의한 방오도료의 수요가 큰 국가에 환경기술의 수출과 기술이전 등을 통한 고부가가치 창출과 국가이미지 제고, 국가 경쟁력 강화에 이바지 할 수 있다. 마지막으로 기술발전의 여하에 따라 연안에서 발생하는 적조제어에도 적극 활용가능하다.

발명의 실시를 위한 형태

- [107] 이하에서는 바람직한 실시예 등을 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예 등은 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 의하여 제한되지 않는다는 것은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

[108]

[109] 제조예 : 본 발명에 따른 나프토퀴논 유도체의 제조

[110] 본 발명에 따른 나프토퀴논 유도체들을 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[111]

[112] **[화학식 6] : 2-(((6-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)methyl)-5,8-dimethoxy-naphthalene-1,4-dione**

[113] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, 6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-amine 0.4 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 첨가 및 혼합하였다. 이후, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[114] 수율: 65%

[115] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 3H), 6.08

(bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

[116]

[117] **[화학식 7] : N-((1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**

[118] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 이용하여 [화학식 7]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[119] 수율: 57%

[120] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.26 (s, 1H & CDCl₃, overlapped), 7.24 (d, 2H & CDCl₃, overlapped), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 4.66 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[121]

[122] **[화학식 8] : 5-Methyl-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**

[123] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 이용하여 [화학식 8]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[124] 수율: 60%

[125] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.21 - 7.05 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 6.08 (bs, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[126]

[127] **[화학식 9] : 5-Chloro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**

[128] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 이용하여 [화학식 9]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

- [129] 수율: 50%
- [130] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).
- [131]
- [132] **[화학식 10] : 5-Methoxy-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**
- [133] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 이용하여 [화학식 10]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.
- [134] 수율: 70%
- [135] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.71 6.67 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93 3.70 (m, 15H).
- [136]
- [137] **[화학식 11] : 5-Fluoro-N-((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**
- [138] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methanol 2.1 g, K₂CO₃ 25 mg, [Cp*IrCl₂]₂ 3 mg 및 톨루엔 5 mL를 이용하여 [화학식 11]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 혼합물을 130 °C에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.
- [139] 수율: 45%
- [140] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.21 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 6.84 (m, 2H), 6.75 6.71 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
- [141]
- [142] **[화학식 12], [화학식 13]:**
1-(6-bromo-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one, 1-(5-bromo-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one
- [143] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 6]의 화합물 100 mg 및

NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 12] 및 [화학식 13]의 고형분의 화합물을 1:1의 비율로 수득하였다. 수율: 84%

[144]

[145] **[화학식 14]: 1-(2-(((1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one**

[146] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 7]의 화합물 100 mg 및 NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 14]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 91%

[147] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 8.12 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 7.06 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

[148]

[149] **[화학식 15], [화학식 16]:**

1-(6-Methyl-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one, 1-(5-methyl-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one

[150] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 8]의 화합물 100 mg 및 NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 15] 및 [화학식 16]의 고형분의 화합물을 1:1의 비율로 수득하였다. 수율: 86%

[151]

[152] **[화학식 17], [화학식 18]:**

1-(6-Chloro-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one, 1-(5-chloro-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one

[153] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 9]의 화합물 100 mg 및 NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후,

추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 17] 및 [화학식 18]의 고형분의 화합물을 1:1의 비율로 수득하였다. 수율: 80%

[154]

[155] [화학식 19], [화학식 20]:

1-(6-Methoxy-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one, 1-(5-methoxy-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one

[156] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 10]의 화합물 100 mg 및 NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 19] 및 [화학식 20]의 고형분의 화합물을 1:1의 비율로 수득하였다. 수율: 91%

[157]

[158] [화학식 21], [화학식 22]:

1-(6-Fluoro-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one, 1-(5-fluoro-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one

[159] 상온에서 1 시간 동안 CH₂Cl₂ 5 mL 중 교반된 [화학식 11]의 화합물 100 mg 및 NaH 13mg에 Ac₂O 54 mg을 상온에서 첨가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 물과 혼합하고, CH₂Cl₂로 추출한 후, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 증발시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 19] 및 [화학식 20]의 고형분의 화합물을 1:1의 비율로 수득하였다. 수율: 78%

[160]

[161] [화학식 23]: **2-(((6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)methyl)-5,8-dimethoxy-naphthalene-1,4-dione**

[162] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 2 mL 중 [화학식 12] 및 [화학식 13]의 혼합물(1:1)에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 206 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 첨가하고, 생성된 수상(aqueous phase)을 CH₃Cl₃로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 23]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 21%

- [163] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) d 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.86 (bs, 1H), 3.88 (s, 6H).
- [164]
- [165] **[화학식 24]: 2-(((1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)amino)methyl)-5,8-dimethoxy-naphthalene-1,4-dione**
- [166] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 2 mL 중 교반된 [화학식 14]의 화합물에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 206 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 첨가하고, 생성된 수상(aqueous phase)를 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 [화학식 24]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 21%
- [167]
- [168] **[화학식 25]: 2-(((1-acetyl-6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)methyl)-5,8-dimethoxy-naphthalene-1,4-dione**
- [169] -40 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 2 mL 중 [화학식 12] 및 [화학식 13]의 혼합물 80 mg (1:1)에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 206 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 첨가하고, 생성된 수상(aqueous phase)를 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 [화학식 25]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 36%
- [170] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.33 - 8.29 (m, 0.5 H), 8.26 8.24 (m, 0.5 H), 7.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5 H), 7.21 7.17 (m, 1.5 H), 6.78 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).
- [171]
- [172] **[화학식 26]: 2-(((1-Acetyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)methyl)-5,8-dimethoxy-naphthalene-1,4-dione**
- [173] -40 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 2 mL 중 [화학식 14]의 화합물 80 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 206 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 첨가하고, 생성된 수상(aqueous phase)를 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 [화학식 26]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 40%
- [174] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.35 8.33 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 7.40 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s,

3H), 2.78 (s, 3H).

[175]

[176] **[화학식 27], [화학식 28]** : tert-butyl 6-bromo

-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate, tert-butyl 5-bromo-2-(((1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate

[177] 상온에서, MeOH 5 mL 중 교반된 [화학식 6]의 화합물 100 mg에 Boc₂O 195 mg를 첨가하여 12 시간동안 반응시킨 후, 반응혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 진공하에서 농축한 후 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 6:1)에 의해 정제하여 고형분의 [화학식 27]의 화합물과 [화학식 28]의 화합물을 수득하였다. 수율 : 39%(화학식 27), 45%(화학식 28)

[178] (화학식 27) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 7.25 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).

[179] (화학식 28) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

[180]

[181] **[화학식 29]**: tert-butyl 5-bromo-2-(((5,8-dimethoxy-1,4-dioxo

-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate

[182] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 2 mL 중 교반된 [화학식 28]의 화합물 36 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 64 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl₃로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 [화학식 29]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 59%

[183] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 7.74 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.75 (s, 9H).

[184]

[185] **[화학식 30]**: N-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)benzo[d]thiazol-2-amine

[186] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, benzo[d]thiazol-2-amine 280 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 첨가 및 혼합하였다. 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 30]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 69%

- [187] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.35 7.31 (m, 1H), 7.14 7.10 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).
- [188]
- [189] **[화학식 31]: N-((1,4-Dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-amine**
- [190] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 31]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 31]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 70%
- [191] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.21 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 7.06 (m, 1H), 7.01 6.97 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).
- [192]
- [193] **[화학식 32]: N-((1,4-Dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amine**
- [194] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 32]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 32]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 63%
- [195] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 7.14 7.10 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 - 6.78 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).
- [196]
- [197] **[화학식 33]: 5-Chloro-N-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-amine**
- [198] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 33]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 33]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 64%
- [199] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 7.56 (m, 1H), 7.54 7.50 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 6.99 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 6H).

[200]

[201] **[화학식 34]: 6-Chloro**

-N-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2-amine

[202] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 34]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 34]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 66%

[203] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 7.54 (m, 1H), 7.52 7.48 (m, 1H), 7.25 (d, 1H & CDCl₃, overlapped), 7.15 7.11 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (s, 1H).

[204]

[205] **[화학식 35]: 5-Chloro**

-N-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)benzo[d]thiazol-2-amine

[206] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 35]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 35]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 66%

[207] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 4H), 7.08 7.04 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

[208]

[209] **[화학식 36]: N-((1,4-Dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)benzo[d]thiazol-2-amine**

[210] 상온에서, 둥근 바닥 플라스크에 알코올 550 mg, sodium hydroxide 85 mg 및 톨루엔 2 mL를 이용하여 [화학식 36]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 이들의 반응혼합물을 120 °C에서 15시간 동안 가열시킨 후, 상온으로 냉각시키고, 진공하에서 농축하였다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 [화학식 36]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 51%

[211] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 7.55 (m, 1H), 7.52 7.48 (m, 1H), 7.36 7.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[212]

[213] **[화학식 37]: 2-((benzo[d]thiazol-2-ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[214] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 1 mL 중 교반된 [화학식 30]의 화합물 40

mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 37]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 61%

[215] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.12 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.34 7.27 (m, 1H), 7.15 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.86 (s, 2H).

[216]

[217] **[화학식 38]: 2-((Benzo[d]oxazol-2-ylamino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[218] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 1 mL 중 교반된 [화학식 31]의 화합물 40 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 38]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 65%

[219] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.12 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.34 7.27 (m, 1H), 7.15 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.86 (s, 2H).

[220]

[221] **[화학식 39]: 2-(((5-Fluorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[222] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 1 mL 중 교반된 [화학식 32]의 화합물 40 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 39]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 54%

[223] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.12 (d, $J = 8.9$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.79 7.77 (m, 2H), 7.18 7.14 (m, 1H), 7.08 7.05 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 6.73 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.61 (s, 2H).

[224]

[225] **[화학식 40]: 2-(((5-Chlorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[226] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 1 mL 중 교반된 [화학식 33]의 화합물 40 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후

1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 40]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 59%

[227] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.62 (s, 2H).

[228]

[229] **[화학식 41]: 2-(((6-Chlorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[230] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 1 mL 중 교반된 [화학식 34]의 화합물 40 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 41]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 61%

[231] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H & CDCl_3 , overlapped), 7.25 (d, 1H & CDCl_3 , overlapped), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.62 (s, 2H).

[232]

[233] **[화학식 42]: 2-(((5-Chlorobenzo[d]thiazol-2-yl)amino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[234] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 1 mL 중 교반된 [화학식 35]의 화합물 40 mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 42]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 57%

[235] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.14 8.10 (m, 1H), 8.09 8.05 (m, 1H), 7.79 7.75 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.64 (s, 2H).

[236]

[237] **[화학식 43]: 2-(((5-(Trifluoromethyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)methyl)naphthalene-1,4-dione**

[238] 0 °C에서, 아세토니트릴(acetonitrille) 1 mL 중 교반된 [화학식 36]의 화합물 40

mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 163 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 수상 용액을 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [화학식 43]의 고형분의 화합물을 수득하였다. 수율: 51%

[239] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.15 8.11 (m, 1H), 8.10 8.06 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 7.05 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 4.68 (s, 2H).

[240]

[241] **[화학식 44]: N-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine**

[242] 상온 및 질소 분위기 하에서, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브에 (1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methanol 94 mg, 1H-benzo[d]imidazol-2-amine 50 mg, K_2CO_3 3 mg, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 0.9 mg 및 톨루엔 1.5 mL를 첨가 및 혼합하였다. 이후, 상기 혼합물을 120°C 에서 12 시간 동안 가열 후, 주위 온도(ambient temperature)로 냉각하였다. 다음으로, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1)에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[243] 수율: 61%

[244] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 7.55 (m, 1H), 7.51 7.47 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

[245]

[246] **[화학식 45]: 1-(2-(((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one**

[247] 상온에서 1 시간 동안 CH_2Cl_2 5 mL 중 교반된 [화학식 44]의 화합물 140 mg 및 NaH 25mg에 Ac_2O 107 mg을 상온에서 첨가하여 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 물로 세척 후, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 분리된 유기 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였으며, 진공 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 4:1)에 의해 정제하여 [화학식 45]의 화합물을 수득하였다. 수율: 89%

[248] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, 1H & CDCl_3 , overlapped), 7.13 7.09 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

[249]

[250] **[화학식 46]: 1-(2-(((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-one**

[251] -40°C 에서, 아세토니트릴(acetonitrile) 1 mL 중 교반된 [화학식 45]의 화합물 15

mg에 물(0.5 mL)에 용해된 암모늄 세륨(IV) 나이트레이트 32 mg을 첨가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 물을 천천히 첨가하고, CHCl₃로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였으며, 감압 하에서 농축시켰다. 마지막으로, 플래시 컬럼 크로마토그래피(hexane:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 [화학식 46]의 화합물을 수득하였다. 수율: 56%

[252] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d 8.23 8.19 (m, 1H), 8.15 8.11 (m, 1H), 8.08 8.04 (m, 1H), 7.77 7.73 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.23 7.21 (m, 1H & CDCl₃, overlapped), 7.11 7.07 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

[253]

[254] [화학식 47]: 3-((1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)amino)propanoic acid

[255] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL 중 교반된 3-aminopropanoic acid 107 mg을 첨가하여 반응시켰다. 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 47]의 화합물을 수득하였다. 수율: 51%

[256] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 7.81 (m, 1H), 7.75 7.71 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[257]

[258] [화학식 48]: 4-((1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)amino)butanoic acid

[259] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg을 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 48]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 48]의 화합물을 수득하였다. 수율: 53%

[260] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 7.81 (m, 1H), 7.74 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.22 -3.17 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[261]

[262] [화학식 49]: N⁶-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)lysine

[263] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 49]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 49]의 화합물을 수득하였다. 수율: 68%

[264] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 7.80 (m, 1H), 7.73 7.72 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.40 (1H & H₂O, overlapped), 2.70 (s, 2H), 1.77 1.76 (m, 2H), 1.53 (bs, 2H), 1.33 1.24 (2H).

[265]

- [266] **[화학식 50]: 1-(4-(Diethylamino)phenyl)-2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)hydrazine-1-carboxylate**
- [267] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 50]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 50]의 화합물을 수득하였다. 수율: 57%
- [268] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 7.70 (m, 2H), 7.65 7.62 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).
- [269]
- [270] **[화학식 51]: 2-((2-(Diethylamino)ethyl)amino)naphthalene-1,4-dione**
- [271] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 51]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 51]의 화합물을 수득하였다. 수율: 62%
- [272] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 7.70 (m, 1H), 7.63 7.59 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.21 3.17 (m, 2H), 2.79 2.76 (m, 2H), 2.61 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).
- [273]
- [274] **[화학식 52]: 2-((3-(Diethylamino)propyl)amino)naphthalene-1,4-dione**
- [275] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 52]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 52]의 화합물을 수득하였다. 수율: 60%
- [276] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 7.70 (m, 1H), 7.63 7.59 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.22 3.18 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 6H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).
- [277]
- [278] **[화학식 53]: 2-((4-(Diethylamino)butyl)amino)naphthalene-1,4-dione**
- [279] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 53]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 53]의 화합물을 수득하였다. 수율: 60%
- [280] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.76 7.72 (m, 1H), 7.65 7.61 (m, 1H), 6.41 (bs, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.24 3.20 (m, 2H), 2.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 1.70 (m, 2H), 1.65 1.60 (m, 2H), 1.07 (*J* = 7.2 Hz, 6H).
- [281]

- [282] [화학식 54]: 2-((1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)amino)ethane-1-sulfonic acid
- [283] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 54]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 54]의 화합물을 수득하였다. 수율: 29%
- [284] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.75 7.71 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.32 (2H & H₂O, overlapped), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).
- [285]
- [286] [화학식 55]: 3-((1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)amino)propane-1-sulfonic acid
- [287] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 55]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 55]의 화합물을 수득하였다. 수율: 25%
- [288] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 7.82 (m, 1H), 7.74 7.70 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.27 3.25 (m, 2H), 2.54 - 2.48 (m, 2H), 1.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).
- [289]
- [290] [화학식 56]: 4-((1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)amino)butane-1-sulfonic acid
- [291] 상온에서, 메탄올 5 mL 중 교반된 naphthalen-1,4-dione 158 mg에 메탄올 5 mL를 이용하여 [화학식 56]의 화합물을 제조하였다. 구체적으로, 상온에서 반응 24 시간 후, 반응혼합물을 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의해 정제하여 [화학식 56]의 화합물을 수득하였다. 수율: 21%
- [292] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) d 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 7.81 (m, 1H), 7.74 7.72 (m, 1H), 7.63 7.60 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.18 3.16 (m, 2H), 2.46 2.44 (m, 2H), 1.63 1.62 (m, 4H).
- [293]
- [294] 실시예 1: 유해조류 살조 효과 측정
- [295] 본 발명에 따른 화합물들의 다양한 접종농도에서의 유해조류 살조 효과를 측정하였다.
- [296] 이를 위해 처리구(실험군)로서 담수 유해조류로는 남조류인 *Microcystis aeruginosa*(마이크로시스티스 아에루기노사), *Anabaena flos-aqua*(아나베나 플로스-아쿠아), 규조류인 *Stephanodiscus hantzschii*(스테파노디스커스 한츠치), *Cyclotella meneghinia*(사이클로텔라 메네기니아), *Aulacoseira*(아울라코 세이라), *Synedra acus*(시네드라 아쿠스), 녹조류인 *Scenedesmus actus*(시네데스무스

액투스), 해수 유해조류로는 와편모조류인 *Alexandrium tamarens*(알렉산드리움 타마렌스), *Cochlodinium polykrikoides*(코클로디니움 폴리코리코이테스), *Heterocapsa triquetra*(헤테로캡사 트리퀘트라), *Prorocentrum micans*(프로로센트럼 마이칸스), 침편모조류 *Chattonella marina*(샤토넬라 마리나), *Heterosigma akashiwo*(헤테로시그마 아카시오), 규조류인 *Pseudo-nitzschia pungens*(슈도니치시아 편젠스)를 사용하였다. 배양조건은 하기의 표 2와 같다.

[297] [표2]

조류	배지 (pH)	수온	광량	광량주기	기타
남조강	CB (pH9)	20~25 °C	50 $\mu\text{mol}/\text{E}^2 \cdot \text{S}$	12jr Light : 12hr Dark	정치, 진탕배양
규조강	DM (pH6.9)	15~20 °C	50 $\mu\text{mol}/\text{E}^2 \cdot \text{S}$	12jr Light : 12hr Dark	정치배양
녹조강	C (pH7)	20~25 °C	50 $\mu\text{mol}/\text{E}^2 \cdot \text{S}$	12jr Light : 12hr Dark	정치, 진탕배양
와편모조강	F/2 (pH8)	20~25 °C	50 $\mu\text{mol}/\text{E}^2 \cdot \text{S}$	12jr Light : 12hr Dark	정치배양
침편모강	F/2 (pH8)	20~25 °C	50 $\mu\text{mol}/\text{E}^2 \cdot \text{S}$	12jr Light : 12hr Dark	정치배양

[298] 실험은 우선 각각 10 mL의 *Microcystis aeruginosa*(마이크로시스티스 아에루기노사), *Anabaena flos-aqua*(아나베나 플로스-아쿠아), *Stephanodiscus hantzschii*(스테파노디스커스 한츠치), *Scenedesmus actus*(시네테스무스 액투스), *Aulacoseira*(아울라코 세이라) 등을 5×10^5 cells/mL이 되도록 준비하였으며, *Cyclotella meneghinia*(사이클로텔라 메네기니아)의 경우에는 1×10^5 cells/mL 준비한 후 상기 [화학식 6] 내지 [화학식 56]으로 표시되는 화합물을 다양한 농도로 접종하여 최종농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 M이 되도록 처리해 주었다. 해수 조류 *Alexandrium tamarens*(알렉산드리움 타마렌스), *Cochlodinium polykrikoides*(코클로디니움 폴리코리코이테스), *Heterocapsa triquetra*(헤테로캡사 트리퀘트라), *Prorocentrum micans*(프로로센트럼 마이칸스), *Chattonella marina*(샤토넬라 마리나), *Heterosigma akashiwo*(헤테로시그마 아카시오), *Pseudo-nitzschia pungens*(슈도니치시아 편젠스)의 경우에는 1×10^3 cells/mL 준비한 후 상기 [화학식 6] 내지 [화학식 56]으로 표시되는 화합물을 다양한 농도로 접종하여 최종농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 M이 되도록 처리해 주었다. 처리조건은 접종 후 조류의 배양조건 하에서 7일 혹은 10일 동안 배양하면서, 정립 또는 도립 현미경 하에서 SR-chamber 또는 heamocytometer를 통해 육안으로 직접 계수해 주었다. 이후 처리 7일 혹은 10일 후, 세포의 감소율(reduction ratio), 즉 살조 활성(%)을 하기 식을 사용해 계산하였다.

- [299] 살조 활성(%)=(1-Tt/Ct) x 100
- [300] 상기 식에서, T는 화합물 처리후 세포의 밀도를 나타낸 것이고, C는 화합물을 처리하지 않은 세포의 밀도를 나타낸 것이며, t는 배양 시간을 나타낸 것이다.
- [301] 유해조류를 포함한 다양한 식물플랑크톤을 대상으로 개발된 물질을 1, 5, 10, 20M의 농도로 접종하여 각각 살조효과를 도출하였다. 상기 식을 바탕으로 구한 각 화합물의 살조활성을 < 60, 70, 80, 90%로 표기하였다.
- [302] 또한, 상기 화합물들의 살조효과를 Microplate assay를 이용하여 Screening 하였다. 48 well plate에 대수성장기 상태의 관심 대상조류의 배양주를 분주 한 후 합성된 유도체 물질을 1에서 20 uM의 농도로 각 대수성장기의 각 조류종에 접종하여 7일간 배양 및 세포수를 계측하였다. 0, 1, 2, 4, 7일 째 되는 날 해당 각 well에서 10-50 ul의 샘플을 분취해 Neubauer hemocytometer 또는 SR chamber에 올리고 IX71 microscope (Olympus, Japan) 하에서 온전한 형태의 조류 세포수를 계수하여 대조구 대비 감소한 세포 수 계측을 통해 해당물질의 살조능(%)을 구하였다. 실험 7일째의 세포 수 계측을 통해 각 살조물질 농도별 해당조류에 대한 살조능을 나타내었다. 하지만 실험시작 7일 이후 지속적인 15일까지의 관찰 결과 대조구 대비 살조능이 60 이하로 떨어진 경우에는 특별한 살조 효과가 없는 것으로 판단하였으며, 그 결과는 하기 도 1 내지 도 2에 나타내었다.
- [303] 하기 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 유해조류 제어용 조성물의 담수 미세조류에 대한 녹조제어 효과를 테스트한 결과를 나타낸 도면이고, 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유해조류 제어용 조성물의 해수 미세조류에 대한 녹조제어 효과를 테스트한 결과를 나타낸 도면이다.
- [304] 실험결과, 본 발명에 따른 [화학식 6] 내지 [화학식 56]의 화합물들은 여름철 문제 녹조 원인종인 남조류 *Anabaena* sp.와 *Microcystis* sp.에 대해서 1, 5, 10, 20 uM 농도에서 90% 이상의 살조능을 나타내었으며, 특히 1 uM의 매우 낮은 농도에서도 90%이상의 효과를 관찰할 수 있었으며 유해 남조류만을 특이적으로 제어 가능하다는 것을 확인하였다. 특히, *Anabaena* sp.에 대해서는 1 uM의 낮은 농도에서 90%이상의 살조 효과를 나타내었으며, 겨울철 녹조현상의 주 원인종이며 낮은 밀도의 세포수로도 취수장의 정수처리에 문제를 일으키는 규조류 *Stephanodiscus* sp.에 대해서는 1, 5, 10, 20 uM에서 80% 이상의 살조효과를 나타내었다. 또한, 여름철과 겨울철의 주 원인종을 제외한 규조류 *Synedra*, *Aulacoseira* 및 남조류 *Cosmarium*, *Snedesmus*등에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 해양 적조 발생종인 *Alexandrium tamarens*, *Cochlodinium polykrikoides*, *Heterocapsa triquetra*, *Prorocentrum micans*, *Chattonella marina*, *Heterosigma akashiwo*, *Pseudo-nitzschia pungens*에 대해서는 대부분 5 uM 농도에서 90%이상의 살조효과를 나타내었다. 그밖에 대부분의 실험구에서 비교적 녹조, 적조 문제생물이 아닌 다른 생물군에 대해서는 살조 효과가 미비한 것으로 나타났다.
- [305] 따라서 상기 결과를 통해 본 발명의 화합물들을 유효성분으로 함유하는

조성물이 *Aulacoseira granulata*, *Synedra acus*와 같이 담수와 기수역에서 상대적으로 문제가 되지 않는 종들에게는 거의 영향을 미치지 않는 반면, 국내외에서 녹조, 적조현상을 유발시켜 큰 문제를 발생시키는 유해조류에 대하여 우수한 살조 효과가 있음을 확인하였다.

[306]

[307] **실시예 2: 생태독성 평가(Ecotoxicity test)**

[308] 본 발명에 따른 화합물들이 생태계에 미치는 영향을 알아보기 위하여 OECD, EPA의 생태독성 평가 지표생물인 *Selenastrum capricornutum*(셀레나스트럼 카프리카너툼), *Daphnia magna*(다프니아 마그나), *Danio rerio*(지브라피쉬)를 이용하여 생태독성 평가를 진행하였다.

[309] 우선 지표조류의 경우, 지수성장 단계의 *Selenastrum capricornutum*(셀레나스트럼 카프리카너툼)을 준비하고 신규화합 물질을 접종하여 지표생물의 시작밀도와 접종농도가 각각 1×10^4 cells/mL, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μ M이 되도록 준비하였다. 혼합 배양액은 지표생물의 최적성장 조건으로 배양되었다 (20 °C, 50 mol/m²s, EG:JM 배지, 12hr light : 12hr dark cycle). 12시간 단위로 72시간 동안 광학현미경 하에서 지표생물의 개체수 변화를 직접 관찰하였다.

[310] 다음으로, 지표동물플랑크톤의 경우, 태어난지 24시간이 경과하지 않은 동물플랑크톤(zooplankton) *Daphnia magna*(다프니아 마그나) 성체를 10 마리씩 3개의 반복구로 준비하고 신규화합 물질을 접종하여 시작농도가 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μ M이 되도록 준비하였다. 배양조건은 25 °C, 50 mol/m²s, 12hr light : 12hr dark cycle의 배양조건으로 24 시간 단위로 48 시간 개체수 변화를 관찰하였다. 다프니아 마그나의 배양수로는 KCl 0.024g, MgSO₄·7H₂O 0.738g, CaSO₄·7H₂O 0.360g, NaHCO₃ 0.576g가 포함된 멸균수(DW) 3 L를 준비하였다. 상기 종의 관찰은 육안으로 직접 수행하여 기록해 주었다.

[311] 마지막으로 지표어류 *Danio rerio*(지브라피쉬) 생물의 경우, 2~3 cm의 *Danio rerio*를 무작위로 골라내어 7 마리씩 노출시켰다. 신규화합 물질을 접종하여 시작농도가 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 μ M이 되도록 준비하였다. 배양조건은 25 °C, 50 mol/m²s, 12hr light : 12hr dark cycle의 배양조건으로 24 시간 단위로 96 시간 개체수 변화를 관찰하였다.

[312] 도 3은 미국 EPA 기준 생태독성평가를 위한 지표 생물인 셀레나스트럼 카프리카너툼(*Selenastrum capricornutum*), 다프니아 마그나(*Daphnia magna*), 지브라피쉬(*Danio rerio*)에 대한 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물의 생태독성 평가 결과를 나타낸 도면이다.

[313] 실험결과, 본 발명에 따른 화합물들은 접종농도에 따라 *Selenastrum capricornutum*, *Daphnia magna*, *Danio rerio*의 세포수 변화의 경향성을 관찰할 수 없었으며, 모든 실험구에서 접종농도가 상대적으로 높은 2 μ M 경우에도 대조구 대비 숙주 개체수의 감소가 거의 관찰되지 않음을 확인할 수 있었다.

[314]

[315] **실시예 3: 종다양성 증진 효과에 대한 10 L scale Microcosm test**

- [316] 본 발명에 따른 화합물들을 함유하는 유해조류 제어용 조성물을 이용한 조류제어 기술이 수생태계 복원 및 종 다양성 확보에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 *Stephanodiscus* sp. 가 우점한 낙동강 현장수를 이용하여 Microcosm 실험을 수행하였다.
- [317] 도 4는 스테파노디스커스(*Stephanodiscus*)가 우점한 낙동강 현장수에 대하여 본 발명에 따른 유해조류 제어용 조성물 처리시, microcosm 내 식물플랑크톤 변화량을 측정한 그래프이고, 도 5는 microcosm 내 스테파노디스커스(*Stephanodiscus*)를 제외한 식물플랑크톤 변화량을 측정한 그래프이며, 도 6은 microcosm 내 식물플랑크톤의 종다양성 지수 변화값을 나타낸 그래프이다.
- [318] 대상 조류인 *Stephanodiscus* sp.의 경우 실험기간 동안 대조구에서 3.9×10^3 cells/mL에서 최대 9.1×10^4 cells/mL까지 증가하였으나, 본 발명에 따른 화합물을 접종한 처리구에서는 접종 후 2일째부터 10일까지 지속적으로 감소하여 10일째에는 대상종인 *Stephanodiscus* sp.종이 6.4×10^2 cells/ml까지 감소하여 살조 효과가 99%로 관찰된 반면, 대상종인 *Stephanodiscus* sp.를 제외한 다른 식물플랑크톤의 경우, 대조구에서는 실험기간동안 *Stephanodiscus* sp.종이 0일째 77.8%에서 10일째 97.8%까지 우점하여 다른 식물플랑크톤이 전혀 성장하지 못하였으나, 본 발명에 따른 화합물을 처리한 처리구에서는 *Stephanodiscus* sp.종이 0일째 77.8%에서 10일째 8.4%로 감소하여 다른 식물플랑크톤이 성장할 수 있는 조건을 만족함을 확인하였다. 이러한 우점종의 변화에 대한 결과로서, 본 발명에 따른 화합물을 처리한 처리구내에서는 다양한 유용 조류들이 성장함을 확인하였으며, 이러한 결과를 바탕으로 종 다양성 지수를 측정한 결과 대조구 대비 본 발명에 따른 화합물을 처리시 종 다양성 지수가 월등히 향상되는 것을 확인하였다.

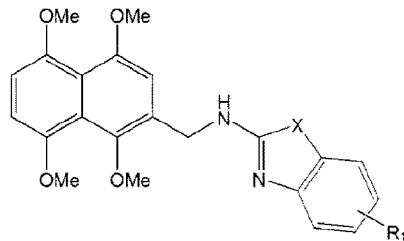
산업상 이용가능성

- [319] 본 발명에 따르면 담수 또는 해수에서 발생하는 유해조류 대발생을 예방하고 수질오염을 방지하는데 매우 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 녹조 및 적조에 대한 방오제 또는 도료의 중요한 성분으로 활용 가능하여 상용화 가능성이 매우 크다는 장점이 있다.

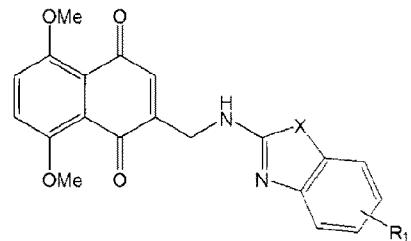
청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]로 표시되는 화합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하는 유해조류 제어용 조성물:

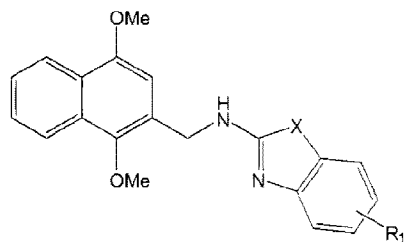
[화학식 1]



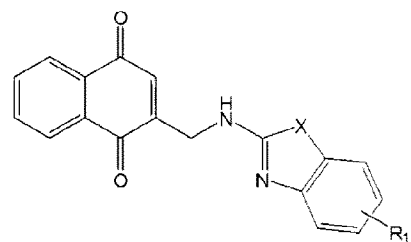
[화학식 2]



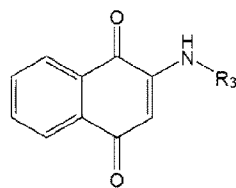
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]에서,

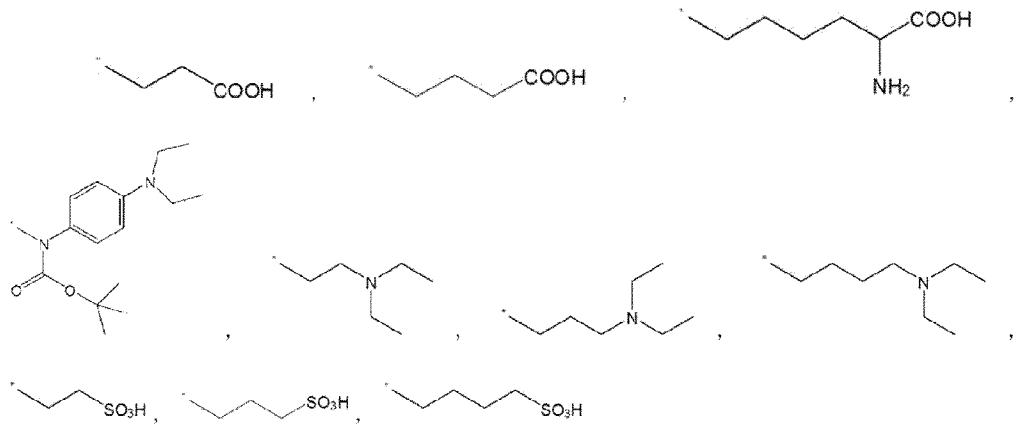
X는 O, S 또는 NR₂이고,

R₁은 수소, 할로젠, CF₃, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 12의 알콕시기이며,

R₂는 수소, 아세틸(Ac) 또는 t-부톡시카보닐(Boc)이고,

R₃는 하기 [구조식 1] 중에서 선택되는 어느 하나이며,

[구조식 1]



상기 [구조식 1]에서,

*는 상기 [화학식 5]에 결합하는 위치를 표시한 것이다.

[청구항 2] 제1항의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 유해조류 제어용 조성물을, 유해조류가 번무한 지역 또는 발생징후가 관찰된 지역에 처리하는 것을 포함하는 유해조류의 제어방법.

[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 처리는 선박을 이용하여 국부적으로 살포하는 형태로 이루어지는 것을 특징으로 하는 유해조류의 제어방법.

[표 1]

		신규Nq 살조물질 및 각 시험 농도 (μM)																											
		2-0			2-1			2-2			2-3			2-4			2-5			2-6			2-7						
		1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
담수신	분류	Species																											
	구조류	Stephanodiscus sp. Cyclotella sp. Synedra acus Aulacoseira granulata																											
	남조류	Anabaena sp. Microcystis sp. Oscillatoria sp. Nostoc paludosum																											
	녹조류	Cosmarium bioculatum Scenedesmus quadricauda																											

		신규Nq 살조물질 및 각 시험 농도 (μM)																											
		2-8			2-9			2-10			2-11			2-12			2-13			2-14									
		1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
담수신	분류	Species																											
	구조류	Stephanodiscus sp. Cyclotella sp. Synedra acus Aulacoseira granulata																											
	남조류	Anabaena sp. Microcystis sp. Oscillatoria sp. Nostoc paludosum																											
	녹조류	Cosmarium bioculatum Scenedesmus quadricauda																											

[표 3]

화합물	카테고리	종	분류	엔드포인트/두레이션 (End point/duration)	EC ₅₀ & LC ₅₀	유즈(use)	리마크(Remark)
신규 화합물	살조제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	2179 µg/L	136.2 µg/L (0.5 µM)	This study
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	2179 µg/L		
		D. rerio	어류	96h/Survival	5464 µg/L		
피스(Loess)	응고제 및 살조제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	0.79 g/L	3.2 g/L	This study
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	ND(>12.8 g/L)		
		D. rerio	어류	96h/Survival	ND(>12.8 g/L)		
트리클로산 (Triclosan)	응고제 및 살조제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	4.46 µg/L	5.4 µg/L	Marie et al., 2007
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	344 µg/L		
		D. rerio	어류	96h/Survival	689 µg/L		
포스락 (Phoslock)	응고제 및 살조제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	450 mg/L	250 mg / L	L.Stauber & Binet, 2000
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	4900 mg/L		
		D. rerio	어류	96h/Survival	ND(>10000 mg/L)		
스미치온 (Smithion)	살충제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	2.3 µg/L	1 µg / L	This study
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	ND(<0.1 µg/L)		
		D. rerio	어류	96h/Survival	3.9 µg/L		
실바코 (Silvaco)	살균제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	3.4 µg/L	2 µg/L (0.5 µM)	This study
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	3.2 µg/L		
		D. rerio	어류	96h/Survival	6.4 µg/L		
바스타(Bastar)	제초제	S. capricorrotum	녹조류	72h/Cell density	ND(<0.1 µg/L)	4 µg/L	This study
		D. magm	물벼룩	48h/ Immobility	3.3 µg/L		
		D. rerio	어류	96h/Survival	10.0 µg/L		

ND : 미검출(Not detect)

[도4]

