

## Benzotriazole계 유도체의 제초활성과 분자 설계

성낙도 · 박현주 · 박승희 · 변종영\*

충남대학교 농과대학 농화학과, \*농학과

**초록 :** Benzotriazole 유도체들의 정량적인 구조와 발아후 벼(*Oryzae sativa* L) 및 피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 성장저해 활성값( $pI_{50}$ )사이의 관계들이 QSAR 방법으로 연구되었다. QSAR 분석에 의하면, 자유 라디칼 파라미터( $E_R$ )가 매우 중요한 요소이었으며  $pI_{50}$  값은 파라치환기(X)의  $E_R$  파라미터에 대하여 포물선형의 관계를 나타내었다. (3)의 성장저해 활성은 (4)보다 우세하였으며 성장저해 활성이 가장 큰 화합물은 (3b)이었고 피의 성장저해 활성에 대한  $E_R$  파라미터의 적정값은 각각  $E_R(3)=0.52$ 와  $E_R(4)=0.15$ 이었다. 분자설계 결과, 치환기(X)가 전자 끌개이고 적정값 (0.52)의  $E_R$  파라미터를 가지는 분자가 가장 활성이 클 것으로 기대되었으며 Benzotriazole 유도체들의 성장저해 활성은 광합성반응(PS-II)에서 전자전달을 효과적으로 차단하는 결과로 믿어진다(1991년 9월 15일 접수, 1991년 9월 31일 수리).

1950년대초 triazole계의 화합물인 Amitrole<sup>1)</sup>은 식물 체중에서 symplastic와 Apoplastic system의 2가지 경로로 쉽게 흡수 이동되어<sup>2)</sup> chloroplast DNA와 18S Fraction protein 및 70S chloroplast ribosomes의 생성을 차단하여 chlorophyll 결핍으로 광합성기능의 저하로 인한 제조성<sup>3)</sup> 알려진 후 지금에 이르기까지 비교적 적은 수의 triazole계 제조성 화합물이 보고되었다.

광합성 반응에 의존적인 제초활성에 관한 정량적인 구조와 활성관계(QSAR)에 대한 연구로는, Hill 반응의 저해에 관련된 제조성 3-[p-(benzyloxy)phenyl]-1, 1-dimethylureas 유도체들의 제초활성 관계에서는 homolytic constant인 free radical parameter( $E_R$ )가 중요한 인자로 관여<sup>4)</sup>하지만, diphenylether 유도체들은 광합성 반응에서 전자흐름의 저해에 관한 연구 결과, lipophilicity constant( $\pi$ )가 가장 중요한 파라미터로 작용하는 반면에 electronic effect( $\sigma$ )는 영향을 미치지 않음을 알았다.<sup>5)</sup>

일련의 광합성 반응에서 free radical 자신은 primary toxicity를 나타내지 않으나, paraquat radical은 이온으로의 자동산화 반응이 일어나는 동안에 생성되는 hydroxyl radical들이 paraquat-induced lipid peroxidation에 작용하여 세포막의 손상과 potentially phytotoxic symptom을 나타낸다는 사실을 보고한 바 있다.<sup>6)</sup>

Cyclic imide 유도체들은 빛에 의존적인 carotenoid 합성저해 반응으로 제초작용이 발현됨을 밝힌 바 있으며<sup>7)</sup>

coenzyme plastoquinone과 구조적으로 유사한 새로운 형의 광합성 저해제로서 4-pyrone과 4-pyridone에 의한 광합성 전자전달 저해에 관한 연구가 보고되기도 하였다.<sup>8)</sup> 또한, amide, phenylurea, carbamate 및 triazine 유도체들은 photosystem II electron transport 저해가 제초활성에 중요하게 작용하며<sup>9)</sup> triazine 유도체들의 제조 활성값과  $E_R$ 상수는 포물선 형의 상관관계를 나타낸다는 QSAR에 관한 연구들이 보고되기도 하였다.<sup>10)</sup>

본 연구에서는 아직 알려진 바 없는 1-(4-치환-phenoxymethyl)group<sup>11)</sup>(Y=O)과 1-(4-치환-thiophenoxymethyl)group<sup>12)</sup>(Y=S)이 치환된 benzotriazole 유도체들의 4-위치 치환기(X)와 Y원자가 변화함에 따른 정량적인 구조와 벼(*Oryzae sativa* L) 및 피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 성장저해 활성관계<sup>13)</sup>(QSAR)를 분석하고 성장저해 활성이 클 것으로 기대되는 활성분자를 설계하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

Benzotriazole 유도체들의 합성에 사용한 1H-benzotriazole, formaldehyde, phenol 및 thiophenol유도체 그리고 benzoyl chloride와 benzyl chloride 등은 Aldrich (GR)제를, 그리고 1, 4-dioxane, THF, chloroform 등 용

이 논문은 1990년도 문교부 한국 학술진흥재단의 대학부설 연구소 지원 학술 연구 조성비에 의하여 연구되었음  
Key words : QSAR, benzotriazoles, herbicidal activity  
Corresponding author : N. D. Sung

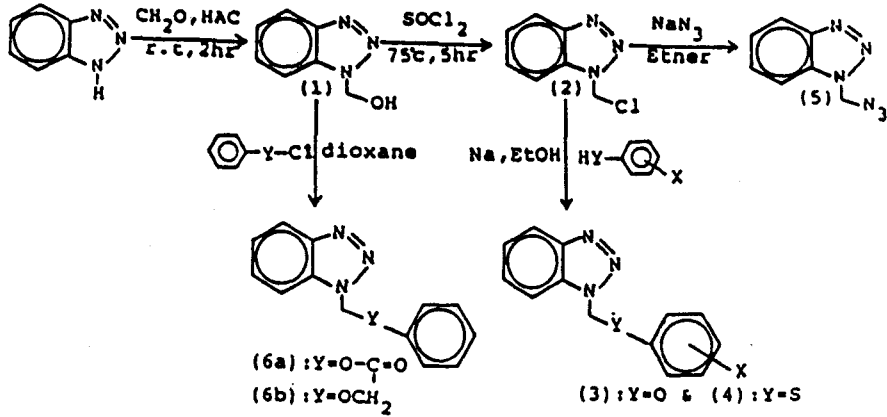


Fig. 1. Synthetic process of benzotriazole analogues.

때는 Fluka(GR) 재를 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 합성된 화합물의 녹는 점은 Fisher-Johns Hot stage Mp. App.를, IR spec.은 Philips SR3 Series IR. spectrophotometer, MS spec.은 JEOL. JMS-DX, 303 spectrometer, 그리고 원소분석은 Perkin Elmer model 240 CHN Elemental Analyzer를 각각 사용하였다.

**Benzotriazole 유도체의 합성**

1H-benzotriazole(BT)과 formaldehyde로부터 합성된 1-(hydroxymethyl)benzotriazole(1)을 chlorination시켜 1-(chloromethyl)benzotriazole(2)<sup>14)</sup>를 합성한 다음에 4-치환-phenol과 4-치환-thiophenol유도체와의 반응으로 1-(4-치환-phenoxymethyl)benzotriazoles(3a-3h),<sup>11)</sup> 1-(4-치환-thiophenoxymethyl)benzotriazoles(4a-4e),<sup>12)</sup> 그리고 (2)와 sodium azide와의 반응으로 azidomethylbenzotriazole(5)을 각각 합성하였다.<sup>15)</sup>

1-(benzoyloxymethyl)benzotriazole(6a)과 1-(benzyloxymethyl)benzotriazole(6b)은 dioxane-용액중에서 (1)과 benzoyl chloride 및 benzyl chloride를 반응시켜 합성하고 benzene과 chloroform으로 재결정하여 백색 침전물을 얻었으며 전 합성과정을 Fig. 1에 요약하였다.

(6a) ; obs. mp : 130°C, yield : 7.73g(53%), Anal. Calc. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ; C, 66.40, H, 4.38, N, 16.59, found ; C, 66.43, H, 4.36, N, 16.60., IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3080, 1600, 1475, 900, 690, MS(m/z, %) : M<sup>+</sup>253(0.2)., (6b) ; obs. mp : 134°C, yield : 6.06g(57%), Anal. Calc. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O ; C, 70.27, H, 5.48, N, 17.56, found ; C, 70.26, H, 5.50, N, 17.57., IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3150, 1705, 1600, 1450, 1300, 690., MS(m/z, %) : M<sup>+</sup>239(0.5)

**발아 실험**

벼(*Oryzae. sativa* L.)(OS)와 피(*Echinochloa crus-galli*)(EC)의 종자를 최아전 benlate로 침지처리 소독하고 2일간 incubator에서 발아시켜 여지를 간 petri dish(9 cm)에 넣고 합성한 (1)-(6) 및 시판용 제초제 Bifenox (BI)을 acetone에 녹여 만든 5~100 ppm의 용액을 가하였다.

Acetone을 증발시킨 다음에 자엽초가 0.5 mm정도 발아된 것만을 골라 petri dish당 6개씩 채종하여 무처리구에서 2엽기가 될 때까지 conviron II Germinator(30/25°C, 12/12 hrs, day/night ; 습도 75~80%)에서 petri dish당 하루 2ml의 1/2 Hoagland 수경액을 공급하면서 10일간 발아 성장시킨 후, 줄기와 뿌리의 성장길이(cm)를 측정하고 다시 80°C에서 3일간 건조한 시료의 무게(mg)를 측정하였다. 이와같은 실험을 3반복 완전 임의 배치 방법으로 수행하였다.

**생장 저해 활성 상수(pI<sub>50</sub>)**

벼와 피를 발아시킨 다음에 대조구와 약제 처리구에서 발아 10일 후에 줄기와 뿌리의 성장량(mm) 그리고 마른무게(mg)의 측정값을 다음 식에 적용하여 성장저해율(%)을 계산하였다.

$$\text{성장 저해율}(\%) = 100 - \left[ \frac{\text{처리구 성장량}}{\text{대조구 성장량}} \times 100 \right]$$

저해율(%)로부터 50% 저해를 나타내는 농도(ppm)를 물농도로 환산하고 물농도의 역의 대수값을 취하여 생장저해 활성값(pI<sub>50</sub>)으로 하였으며 50% 저해(I<sub>50</sub>) 값들의 농도는 10<sup>-3</sup> M~10<sup>-4</sup> M 사이였다. 뿌리와 줄기의 pI<sub>50</sub>

Table 1. Observed and calculated growth inhibiting activities( $pI_{50}$ )<sup>a</sup> against shoot and root of *Oryzae sativa* L. and *Echinochloa crus-galli*

| Compds. No.     | (X)                                 | (Y) | <i>Oryzae sativa</i> L. |      |         |                    |      | <i>Echinochloa crus-galli</i> |      |         |                    |      |
|-----------------|-------------------------------------|-----|-------------------------|------|---------|--------------------|------|-------------------------------|------|---------|--------------------|------|
|                 |                                     |     | shoot root              |      | average |                    |      | shoot root                    |      | average |                    |      |
|                 |                                     |     | obs.                    | obs. | obs.    | calc. <sup>b</sup> | Dev. | obs.                          | obs. | obs.    | calc. <sup>c</sup> | Dev. |
| 1               |                                     |     | 3.09                    | 3.03 | 3.05    |                    |      | 2.75                          | 3.02 | 2.89    |                    |      |
| 2               |                                     |     | 2.94                    | 3.00 | 2.92    |                    |      | 2.99                          | 3.04 | 3.01    |                    |      |
| 3a              | 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | O   | 3.75                    | 3.69 | 3.72    | 3.73               | 0.01 | 3.91                          | 3.34 | 3.62    | 3.62               | 0.00 |
| 3b              | 4-NO <sub>2</sub>                   | O   | 3.60                    | 3.45 | 3.52    | 3.51               | 0.01 | 3.72                          | 3.64 | 3.68    | 3.69               | 0.01 |
| 3c              | 4-CN                                | O   | 3.51                    | 3.52 | 3.51    | 3.49               | 0.02 | 3.67                          | 3.54 | 3.61    | 3.63               | 0.02 |
| 3d              | 4-Cl                                | O   | 3.49                    | 3.44 | 3.46    | 3.47               | 0.01 | 3.58                          | 3.45 | 3.52    | 3.55               | 0.03 |
| 3e              | 4-H                                 | O   | 3.43                    | 3.38 | 3.45    | 3.48               | 0.03 | 3.43                          | 3.38 | 3.40    | 3.46               | 0.06 |
| 3f              | 3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | O   | 3.54                    | 3.48 | 3.51    | 3.50               | 0.01 | 3.56                          | 3.52 | 3.54    | 3.51               | 0.03 |
| 3g              | 4-CH <sub>3</sub>                   | O   | 3.58                    | 3.48 | 3.53    | 3.51               | 0.02 | 3.58                          | 3.47 | 3.52    | 3.49               | 0.03 |
| 3h              | 4-OCH <sub>3</sub>                  | O   | 3.57                    | 3.53 | 3.55    | 3.53               | 0.02 | 3.63                          | 3.60 | 3.61    | 3.55               | 0.06 |
| 4a              | 4-NO <sub>2</sub>                   | S   | 3.36                    | 3.35 | 3.36    | 3.35               | 0.01 | 2.39                          | 2.66 | 2.48    | 2.48               | 0.00 |
| 4b              | 4-Cl                                | S   | 3.60                    | 3.55 | 3.57    | 3.64               | 0.07 | 3.72                          | 3.64 | 3.68    | 3.68               | 0.00 |
| 4c              | 4-H                                 | S   | 3.49                    | 3.49 | 3.50    | 3.40               | 0.10 | 3.56                          | 3.14 | 3.34    | 3.34               | 0.00 |
| 4d              | 4-CH <sub>3</sub>                   | S   | 3.10                    | 3.09 | 3.09    | 3.09               | 0.00 | 3.64                          | 3.57 | 3.60    | 3.48               | 0.12 |
| 4e              | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | S   | 3.13                    | 2.84 | 2.98    | 3.02               | 0.04 | 3.15                          | 3.05 | 3.35    | 3.48               | 0.13 |
| 5               |                                     |     | 3.09                    | 3.09 | 3.09    |                    |      | 2.83                          | 2.83 | 2.84    |                    |      |
| 6a              |                                     |     | 3.23                    | 3.07 | 3.15    |                    |      | 2.93                          | 3.04 | 2.98    |                    |      |
| 6b              |                                     |     | 3.31                    | 3.26 | 3.28    |                    |      | 2.87                          | 3.09 | 2.98    |                    |      |
| BI <sup>d</sup> |                                     |     | 3.18                    | 3.97 | 3.58    |                    |      | 4.29                          | 4.18 | 4.23    |                    |      |

<sup>a</sup>The growth inhibiting activity was expressed as the  $pI_{50}$ , negative logarithm of the molar concentration in test selection required for the 50% inhibition of the shoot and root elongation and dry weight after 10 days germination.

<sup>b</sup>The values were calculated by eq. 2 & 3 in Table 4.

<sup>c</sup>The values were calculated by eq. 4 & 5 in the Table 4.

<sup>d</sup>Bifenox : Commercial herbicide.

Table 2. Various physicochemical parameters

| Sub.(X)  | $\sigma$ | $E_R$ | HB | R     | $B_5$ |
|--|----------|-------|----|-------|-------|
| 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup> | 1.49     | 0.82  | 2  | 0.75  | 4.88  |
| 4-NO <sub>2</sub>                                | 0.78     | 0.41  | 1  | 0.16  | 2.44  |
| 4-CN   | 0.66     | 0.24  | 1  | 0.19  | 1.60  |
| 4-Cl   | 0.23     | 0.10  | 0  | -0.15 | 1.80  |
| 4-H  | 0.00     | 0.00  | 0  | 0.00  | 1.00  |
| 3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup> | -0.14    | 0.06  | 0  | -0.26 | 4.08  |
| 4-CH <sub>3</sub>                                | -0.17    | 0.03  | 0  | -0.13 | 2.04  |
| 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>               | -0.20    | 0.03  | 0  | -0.13 | 3.17  |
| 4-OCH <sub>3</sub>                               | -0.27    | 0.11  | 1  | -0.51 | 3.07  |

$\sigma$  : Ordinary Hammett  $\sigma$  value. R : Resonance component.  $E_R$  : Homolytic parameter(Ref. 22 & 23) HB : Hydrogen bonding parameter,  $B_5$  : Maximum width( $\text{\AA}$ ) of substituents(X). The values were informed by Dr. T. Fujita as those taken from the compilation made by Dr. A. Verloop. *et. als.*, <sup>a</sup> $\sum$  values.

값은 각 부위별 성장량과 마른 무게로부터 구한  $pI_{50}$  값을 평균하였으며 실제 QSAR식의 계산에 이용한 종별  $pI_{50}$  값은 부위별  $pI_{50}$  값들의 평균 값이다.

### MO함수와 QSAR식의 계산

Benzotriazole유도체의 분자궤도(MO) 함수는 EHT방법<sup>16a)</sup>으로 QCPE 프로그램 344번<sup>16b)</sup>을 이용하여 CYBER 170 Computer로 계산하였다.

QSAR식은 Hansch-Fujita<sup>17)</sup>의 extrathermodynamic approach<sup>18)</sup>방법으로 고풍성 화합물을 설계하기 위하여 (1)-(6)의 비와 피에 대한 성장 저해 활성값( $pI_{50}$ )(Table 1)과 치환기(X)에 대한 여러가지 다양한 physicochemical parameters들(Table 2)을 QSAR PC ; PAR 프로그램<sup>19)</sup>에 적용하여 PC로 계산하고 화합물들의 구조와 성장 저해 활성관계(QSAR)를 검토하였다.<sup>20)</sup> 성장 저해 활성관계를 설명하는데 여러가지 파라미터들이 검토되었으나

주로 사용된 치환기(X)들의 physicochemical parameter<sup>21)</sup>로는 Hammett의 electronic constants( $\sigma$ ), H 결합(HB) 상수, free radical 상수( $E_R$ ),<sup>22,23)</sup> Swain-Lupton의 resonance constant(R) 및 STERIMOL parameter인  $B_5$  상수 등이었다.

### 결과 및 고찰

#### Benzotriazole유도체의 MO함수

(3)의 MO함수 계산결과, (X)가 센 전자끌개( $\sigma < 0$ )일수록 LUMO에너지가 크게 감소하는 치환기 효과(HOMO(ev) =  $-3.66 \times 10^{-2} \sigma - 12.26$  및 LUMO(ev) =  $-0.996 \sigma - 10.02$ ,  $r < 0.997$ )로부터 친전자 반응성은 (3)이 (4)보다 클 것이 예상<sup>15)</sup>된다. 또한 비 치환체(3e)에 있어서 골격 원자들((BT)N-CH<sub>2</sub>-OphX)의 원자궤도(AO)(2pX, LUMO)계수 ((BT)N : 0.5034, methylene group C :  $-0.1940$  및 Y=O : 0.0185)로부터 nodal property를 검토한 바, N-CH<sub>2</sub> 결합이 CH<sub>2</sub>-O 결합보다 선택적으로 잘 분해되어 benzotriazolyl anion과 para치환 phenoxymethyl carbocation의 생성이 예상되므로 가수 분해 반응시 (3)과 (4)의 반응점은 활성화된 methylene group의 탄소원자가 될 것이다. (X)에 따른 AO계수 변화는, (X)가 전자 끌개일수록 (BT)N-CH<sub>2</sub> 결합이 더욱 쉽게 분해될 수 있음을 알았다.

한편, 라디칼이 생성되는 경우<sup>24)</sup>에는 (X)와 더불어 O원자가 라디칼을 안정화할 뿐만 아니라, methylene group중 H원자의 이탈을 도우므로 methylene group의 균일분열 반응으로 인하여 H원자의 이탈이 쉽게 일어나 공명으로 안정한 benzotriazolylphenoxymethyl(3) radical이 생성될 것이다. 고립분자계에서 methylene group중 C-H 결합의 균일 분열에 의한 라디칼(3)의 생성에 미치는 (X)의 자유에너지 관계는 C-H결합의 Chemical shift에 미치는 경우와 같이<sup>15)</sup> 공명효과(R)보다 장 효과(F)가 클 것( $R < F$ )이지만 극성이 크고  $\pi$ -system의 성질이 큰 용매 조건일수록 그 반대 ( $R > F$ )의 경향으로 공명효과가 크게 영향을 미칠 것으로 예상된다.

$E_R$  상수는 styrene polymer radical과 isopropyl benzene과의 반응을 model process로 사용하여 정의된<sup>22a)</sup> 것이며 phenyl group은 라디칼을 비 편재화시키는 데 효과적인 치환기들 중의 하나이다. 따라서  $E_R$ 에 의존적인 성장저해 활성은 빛 에너지에 의하여 methylene group중 H원자의 라디칼 추출을 촉진시키는 (X)의 척도로 간주된다.<sup>25)</sup>

#### 성장저해 활성

화합물, (1)-(6)에 의한 벼와 뿌리(RT)와 줄기(ST) 등, 부위별 및 평균 성장 저해 활성값(Table 1)으로부터 벼의 경우(Fig. 2)에 (3)과 (4)가 부위별로 미치는 성장저해 활성((3) :  $pI_{50}(ST) = 0.907 pI_{50}(RT) + 0.386$  및 (4) :  $pI_{50}(ST) = 0.687 pI_{50}(RT) + 1.093$ ,  $r > 0.88$ )은 (3)이 뿌리보다 줄기에 약한 약해를 미치며, (4)는 그 경향이 더 크게 나타나고 있다. 피도 벼와 비슷한 경향으로 줄기의 생장이 더욱 억제되고 있다. 이는 triazole계 제초제가 나타내는 phytotoxicity symptom 중의 하나로서 albino leaves와 줄기의 생장에 영향을 미쳐 chlorophyll이 파괴되는 결과<sup>26)</sup>로 생각된다.

(3)의 성장 저해 활성( $pI_{50}(EC) = 0.538 pI_{50}(OS) + 1.664$ ,  $r > 0.70$ )은 벼보다 피에 대하여 약간의 선택성을 나타내나 (4)는 그 경향이 없었다.

같은 종에 있어서 두 화합물의 성장 저해활성은 반비례관계로 (4)보다 (3)이 약간 컸으며 이는 성장 저해 활성에 미치는 (X)의 물리화학적 효과가 서로 다르게 작용하고 있음을 뜻한다. 평균  $pI_{50}$ 값으로 벼에서는 (3a)가 (BI)보다 큰 약해를 보이는 반면에, 피에서는 (3b)와 (4b)가 큰 성장 저해활성을 나타내며 (4c)와 (4d)는 (BI)보다 벼에 약해가 적으므로 벼보다 피에 대하여 선택적인 성장 저해활성을 보이는 화합물이었다.

#### 정량적인 구조와 성장 저해 활성관계의 분석

(Y)원자와 phenoxy group 및 thiophenoxy group에 치환된 (X)의 변화에 의존적인 (3)과 (4)의 구조와 벼나 피에 대한 성장 저해 활성관계(QSAR)를<sup>20)</sup> 정량적으로

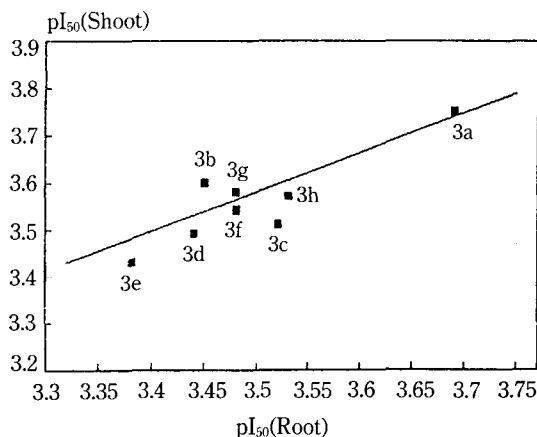


Fig. 2. Relation between  $pI_{50}(\text{shoot})$  values and  $pI_{50}(\text{root})$  values *in-vitro* against *Oryzae sativa L.*, ((3) :  $pI_{50}(\text{shoot}) = 0.907 pI_{50}(\text{root}) + 0.386$ ).

이해하기 위하여 한 종류의 변수로 구성된 2차 회귀식 ( $r > 0.90$ )을 분석한 결과, 벼와 피의 부위별 성장 저해 활성에 미치는 physicochemical parameter의 적정값과 최소값(Table 3)으로부터 줄기에는 주로  $E_R$ 상수와  $\sigma$ 상수 이외에 HB상수를, 그리고 뿌리에는 주로 HB상수와 R상수 이외에  $\sigma$  및  $B_5$ 상수가 성장 저해 활성에 주로 영향을 미치고 있음을 알았다.

줄기에 영향을 미치는 요인으로는 특히,  $E_R$ 상수로서 광 발아성인 피에 대한 광합성 저해반응과 무관하지 않음을 예상케한다. 여기에서 기질 화합물들이 생체내의 작용점에 도달하는 확률에 관련된 자유에너지 관계의 척도<sup>5)</sup>인 hydrophobicity parameter( $\pi$ )보다<sup>26,27)</sup>  $E_R$  parameter가 더 큰 반응성을 나타내는 것은 benzotriazole 유도체가 광합성 저해를 초래하는 triazine이나, pyrazole계 제초제와 구조적으로 비슷하여 염록소 형성저해나 광합성 저해를 유발하기 때문<sup>3)</sup>으로 믿어진다.<sup>9)</sup>  $\sigma$ 상

수는 기질 화합물의 이온화 정도나 그에 관련된 영향에 관한 요소로서 여타의 다른 파라미터 보다 큰 영향력을 나타내고 있으며 주로 전자결계에 의하여 성장 저해가 유발되고 있음을 알 수 있다. 이 때  $\sigma$ 상수와  $pI_{50}$ 값 사이의 비직선형 포물선 관계는 전이 상태의 구조 변화 및 안정성 등이 (X)에 의존적인 원인으로 나타나는 현상으로 성장 저해 작용의 반응속도 결정 단계가 결합과파 단계에서 결합형성 단계로 변화하기 때문<sup>28)</sup>으로 알려져 있다.

뿌리에 영향을 미치는 요인으로 HB상수는 벼보다 피에, 그리고 줄기보다는 뿌리의 성장 저해에 영향을 미치고 있다. 이때 H결합의 세기는 Y원자의 전기음성도 크기(O>S)와(X)의 electronic effect가 methylene group중 H원자의 charge density를 감소시켜 H원자의 이탈( $pK_a < 6.3$ )로 인하여 receptor site에 대한 양성자화 반응이나 B-type의 H 결합성<sup>15)</sup>은 (4)보다 (3)이 더 크게

Table 3. Optimum values<sup>a</sup> and minimum values<sup>b</sup> of physicochemical parameters<sup>c</sup> on the growth inhibiting activities( $pI_{50}$ ) against the system of *Echinochloa crus-galli*<sup>d</sup> and *Oryzae sativa* L.<sup>e</sup>

| Compds. | Species         | System | $E_R$               | HB                   | $\sigma$             | $B_5$             | R                   |
|---------|-----------------|--------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| 3       | EC <sup>d</sup> | ST     | 1.25 <sup>a,f</sup> | -0.85 <sup>b,f</sup> | -0.13 <sup>b,f</sup> |                   |                     |
| 3       | EC <sup>d</sup> | RT     |                     | 0.85 <sup>a</sup>    |                      | 2.89 <sup>a</sup> |                     |
| 4       | EC <sup>d</sup> | ST     |                     |                      | 0.14 <sup>a,f</sup>  |                   |                     |
| 4       | EC <sup>d</sup> | RT     |                     |                      |                      |                   | 4.68 <sup>a</sup>   |
| 3       | OS <sup>e</sup> | ST     | -0.28 <sup>b</sup>  |                      | 0.29 <sup>b</sup>    |                   |                     |
| 3       | OS <sup>e</sup> | RT     |                     | 0.10 <sup>b,f</sup>  |                      |                   | 0.04 <sup>b,f</sup> |
| 4       | OS <sup>e</sup> | ST     |                     |                      | 0.35 <sup>a,f</sup>  |                   |                     |
| 4       | OS <sup>e</sup> | RT     |                     |                      | 0.38 <sup>a,f</sup>  |                   |                     |

ST : Shoot, RT : Root.

<sup>c</sup>The values were calculated from the quadratic equation.

<sup>f</sup>The multiple correlation coefficients are above 0.900 and the figures in parentheses are 95% confidence intervals.

Table 4. Correlation<sup>a</sup> of growth inhibiting activity<sup>b</sup> with substituent parameters against *Oryzae sativa* L.<sup>c</sup> and *Echinochloa crus-galli*<sup>d</sup>

| Compds. | Species          | Equations   | n | r     | s     | F     | Eq.No |
|---------|------------------|---|---|-------|-------|-------|-------|
| 3       | OS <sup>c</sup>  | $pI_{50} = 0.308E_R^2 + 0.027E_R + 3.485$<br>(0.314) (0.264) (0.031)        | 8 | 0.876 | 0.051 | 8.21  | 1     |
|         |                  | $pI_{50} = 0.190\sigma^2 - 0.118\sigma + 3.483$<br>(0.049) (0.112) (0.024)  | 8 | 0.935 | 0.038 | 17.50 | 2     |
| 4       | OS2 <sup>c</sup> | $pI_{50} = -1.984\sigma^2 + 1.486\sigma + 3.399$<br>(0.424) (0.273) (0.052) | 5 | 0.968 | 0.091 | 15.05 | 3     |
| 3       | EC <sup>d</sup>  | $pI_{50} = -0.894E_R^2 + 0.922E_R + 3.462$<br>(0.273) (0.230) (0.027)       | 8 | 0.900 | 0.045 | 10.54 | 4     |
| 4       | EC <sup>d</sup>  | $pI_{50} = -17.750E_R^2 + 5.187E_R + 3.337$<br>(5.130) (2.239) (0.097)      | 5 | 0.983 | 0.135 | 28.12 | 5     |

<sup>a</sup> Figures in parentheses are 95% confidence intervals., <sup>b</sup> observed average  $pI_{50}$  values., n : The number of data used in the correlation, r : Multiple correlation coefficient, s : Standard deviation, F : Calculated F values.

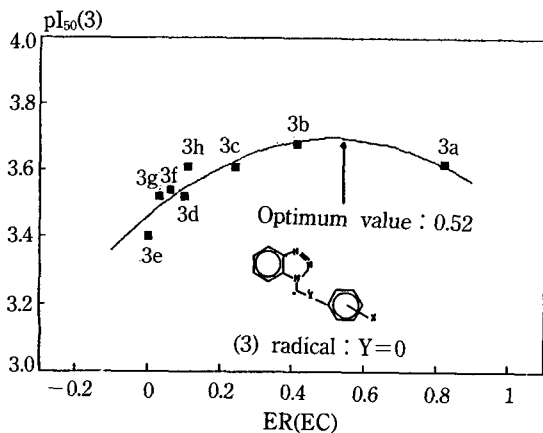


Fig. 3. Relation between growth inhibiting activities( $pI_{50}$ ) of (3) and homolytic constant( $E_R$ ) against *Echinochloa crus-galli*. The points are experimental and line is drawn according to the eq. 4.

생장 저해 활성에 영향을 미칠 것이다. R상수는  $\pi$ -결합을 통하여 전달되는 conjugation effect로서 방향족 화합물에서는 inductive effect보다 크게 나타나며 alkyl치환체일 경우에는 hyperconjugation(no bond resonance)으로 생장 저해 활성이 증가되는 요인임을 보고한 바 있다.<sup>29)</sup> 또한,  $B_s$ 상수는 steric effect를 설명하는 상수로서 (3)과 반응하는 생체내 receptor site의 반응점 크기가 약 2.90Å 정도임을 뜻한다.

Table 1의 calc.  $pI_{50}$ 값은 Table 4의 QSAR식으로 계산된 것이며 obs.  $pI_{50}$ 값과 잘 일치하므로 QSAR식들이 생장 저해 활성관계를 잘 설명하고 있는 것으로 판단된다. 평균  $pI_{50}$ 값을 이용하여 유도된 가장 큰 회귀계수(r)를 나타내는 QSAR식(Table 4)으로부터 보는  $\sigma$ 상수 그리고 피는  $E_R$ 상수가 생장 저해 활성에 가장 큰 영향을 미치고 있다. 벼에서 (3)은 (1)과 (2)식에서 최소값으로  $E_R = -0.04$ 와  $\sigma = -0.31$  그리고 (4)는 (3)식으로부터 적정값이  $\sigma = 0.37$ 이므로 생장 저해활성 반응의 유형이 서로 다를 것임을 암시하며 피에는 특징적으로  $E_R$ 상수만이 영향을 미치고 있다.

특히, 줄기와 피의 생장 저해활성이  $E_R$ 상수에 의존적임은 (3)과 (4)가 광합성 반응중 photosystem II에서 전자전달을 방해하므로써 광합성 기능을 상실케 할 뿐만 아니라. 그로 인하여 많은 2차 대사를 저해<sup>3)</sup>하는 것으로 믿어진다. 그러나 생장 저해 활성에 대한  $E_R$ 상수의 역할을 분명하게 언급할 수 없는 이유중의 하나는 H원자의 추출이 오직 midly rate limiting되어 작용한다는 점이

Table 5. Prediction of highly active\*(pred. $pI_{50}$ ) (3) and (4) derivatives against *Echinochloa crus-galli*

| Ranking | (X)                     | (3) <sup>a</sup> | (X)                                 | (4) <sup>b</sup> |
|---------|-------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|
| 1       | 4-NO <sub>2</sub> ,3-Cl | 3.700            | 3-OH or 4-OH                        | 3.706            |
|         | 3-NO <sub>2</sub> ,4-Br | 3.698            | 4-OCH <sub>3</sub>                  | 3.693            |
| 2       | 4-NO <sub>2</sub>       | 3.689            | 3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3.584            |
| 3       | 4-CN,4-Cl               | 3.665            | 4-CH <sub>3</sub> or 4-t-Bu         | 3.477            |
| 4       | 4-CN                    | 3.632            |                                     |                  |

\* The predicted values were calculated based on the equation (4)<sup>a</sup> and equation (5)<sup>b</sup> in Table 4.

다.<sup>25)</sup> 또한,  $E_R$ 상수의 부호가 음인 경우에는 methylene group중 H원자의 추출을 방해하는 (X)에 의하여 홀 전자가 비 편재화됨을 뜻한다.<sup>25)</sup>

한 예(Fig. 3)로 (4)식으로부터 (3)에 의한  $E_R$ 상수의 적정값은 0.52이며 (5)식으로부터 (4)에 의한  $E_R$ 상수의 적정값은 0.15이므로 (4)보다 (3)이 더 강한 라디칼 반응성을 나타내며 (X)가 센 전자 끌개이어야 높은 생장 저해활성을 나타낼 것으로 예측된다.

#### 생장 저해 활성 분자의 설계<sup>18)</sup>

Benzotriazole유도체의 피에 대한 생장 저해활성은 (X)의  $E_R$ 상수가  $pI_{50}$ 값(Table 1)과 대체로 좋은 포물선의 상관관계(Fig. 3)를 보이고 있으며<sup>10)</sup> 적정  $E_R$ 값은 각각 (3) : 0.52와 (4) : 0.15이었다.

일반적으로  $E_R$ 상수는 전자 끌개일수록 비교적 큰 값을 가지며 전자 밀개일수록 작은 값이므로 적정  $E_R$ 값과 예비분석 결과(Table 3)로부터 (3)은 (4)보다 강한 전자끌개가 치환되어야 할 것이 예상(Table 5)된다. 따라서 (3)은 (4)식을 만족하는 (X)로, 4-NO<sub>2</sub>, 3-Cl( $E_R=0.08$ )과 3-NO<sub>2</sub>( $E_R=0.35$ ), 4-Br( $E_R=0.12$ ) 및 4-NO<sub>2</sub>(3b)치환체 그리고 (4)는 (5)식에 의하여 3-OH 또는 4-OH( $E_R=0.17$ ) 및 4-OCH<sub>3</sub>치환체들이 생장 저해활성을 나타낼 것으로 기대된다. 그러나 강한 생장 저해활성의 증가요인을 탐색<sup>30)</sup>하기 위하여는 입체효과 뿐만 아니라, 다양하고 많은 종류의 유도체들에 대하여 정량적인 구조활성 관계(QSAR)<sup>20)</sup>의 분석이 이루어져야 할 것이다.

#### 감사의 글

본 연구를 수행하는데 연구비를 지원(1990)한 학술진흥 재단과 STERIMOL paramater를 제공해 준 Kyoto 대학의 T. Fujita교수에게 깊은 감사를 드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Shaw W. C. and Swanson C. R. : Weeds, 2 : 43 (1953)
2. Hall W. C. : Texas Agr. Exp. tsa. Bull., 789, 1-15 (1954)
3. Ashton F. M. and Crafts, A. S. : Mode of Action of Herbicides, Ch. 9., John Wiley & Sons(1981)
4. Cross B., Hoffman P. P., Santora G. T., Spatz D. M. and Temploton A. R. : J. Agric. Food Chem., 31 : 260(1983)
5. Berg G. Van Den and Tipker J. : Pestic. Sci., 13 : 29(1982)
6. Kirkwood R. C. : *ibid.*, 14 : 453(1983)
7. Teraoka T., Sandmann G., Böger P. and Wakabayashi K. : *ibid.*, 12 : 499(1987)
8. Asami T., Yoshida S. and Takahashi N. : Agric. Biol. Chem., 50 : 469(1986)
9. Mitsutake K. I., Iwamura H., Shimizu R. and Fujita T. : J. Agric. Food Chem., 34 : 725(1986)
10. Morita K., Nagare T. and Hayashi Y. : Agric. Biol. Chem., 51 : 1955(1987)
11. Kartritzky A. R., Rachwal S. and Rachwal B. : J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 : 791(1987)
12. Kartritzky A. R., Rachwal S., Caster K. C., Nahmi F., Saw K. W. and Rubio O. : *ibid.*, 381(1987)
13. Hansch. C. : Structure Activity Relationships, (Lavallo C. J. ed.) p.75-165 Pergamon, Oxford(1973)
14. Burckhalter J. H., Stephens V. C. and R. Hall L. A. : J. Am. Chem. Soc., 74 : 3868(1952)
15. Sung N. D. : J. Korean Chem. Soc., 33 : 538(1989)
16. a) Yates K. : Hückel Molecular Orbital Theory, Academic press, New York 1978. b) Quantum Chemistry program Exchange, Dept. of Chem., Indiana Univ., Bloomington, IN. 47404. U. S. A.
17. a) Ref. 12, b) Hansch C, and Fujita T. : J. Am. Chem. Soc., 86 : 1616, c) *ibid.*, 85 : 2817(1963)
18. Hansch C., Sammes P. G., Taylor J. B. ed. : Comprehensive Medicinal Chemistry, vol. 4., Quantitative Drug Design., Fujita T. : The Extrathermodynamic Approach to Drug Design, Ch. 21., Pergamon Press(1990)
19. Coburn R. A. : QSAR-PC : PAR, Biosoft. Cambridge. U. K.(1987)
20. a) Fujita T. : Structure-Activity Relationship, Quantitative Approach (I), Nankodo, Tokyo(1978), b) *ibid* (II)(1982)
21. Hansch. C. and Leo. A. : Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley, New York(1979)
22. a) Yamamoto T. and Otsu. T. : Chem. Ind.(London) 787 (1967), b) Otsu T., Ito T., Fuji Y. and Imoto M. : Bull. Chem. Soc., Jap. 41 : 204 (1968)
23. Hansch C. : J. Med. Chem., 11 : 920(1968)
24. Halliwell. B. and Gutteridge, J. C. : Free Radical in Biology and Medicine, 2nd ed., Ch. 6. p 299-309., Clarendon Press, Oxford(1989)
25. Hansch C. and Kerley R. : J. Med. Chem., 13 : 957 (1970)
26. Fujita T. : Substituent Effects in the Partition Coefficient of Disubstituted Benzene, Prog. Phys. Org. Chem., 14 : 75(1985)
27. Esser H. O. : Pestic. Sci., 17 : 265(1968)
28. Sung N. D., Lim. C. H., Choi. W. Y., Ko T. S. and Kwon K. S. : J. Korean Agric. Chem. Soc., 33 : 231 (1990)
29. Sung N. D. : *ibid.*, 32 : 170(1989)
30. Takayama C., Miyashita Y., Sasaki S. and Yoshida M. : Quantitative Structure Activity Relationship. 2 : 121(1983)

---

**Herbicidal activity and molecular design of benzotriazole derivatives**

Nack-Do Sung, Hyeon-Joo Park, Seung-Heui Park and Jong-Yeong Pyon\*(Department of Agricultural Chemistry, \*Department of Agronomy, College of Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea)

**Abstract :** The relationships between the quantitative structure of benzotriazoles and their post-emergence growth inhibiting activity( $PI_{50}$ ) against *Oryzae sativa* L. and *Echinochloa crus-galli* were investigated using a generalized quantitative structure activity relationships (QSAR). According to the QSAR analysis, the free radical parameter ( $E_R$ ) is a very important factor and the growth inhibiting activity values showed parabolic relation to  $E_R$  parameter of para-substituents(X). The activity of (3) was superior to those of (4) and (3b) is selected as the most highly effective compound. The optimal values of  $E_R$  parameter of the growth inhibiting activity against *E. crus-galli* are  $E_R(3) = 0.52$  and  $E_R(4) = 0.15$ , respectively. From the result of molecular design, the substituents(X) of electron withdrawing properties and  $E_R$  parameter of optimal value(0.52) were most desirable for high activity of the benzotriazoles. And in view of this, benzotriazoles may also be effective in blocking the photosynthetic electron transfer.