

Imazethapyr 유도체의 제조활성에 미치는 3-(*N*-methyl-*N*-(X)-치환-phenylaminooxoacetyl) group의 영향

성낙도 · 김현재* · 장해성** · 김대환**

충남대학교 농화학과, 경북농약(주) 연구실*, 한국화학 연구소**

초록 : 새로운 25종의 Imazethapyr 유도체, (2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(*N*-methyl-*N*-(X)치환-phenylaminooxoacetyl)-5-methylpyridine)들을 합성하여 치환기(X) 변화에 따른 발아 전 후, 피(*Echinochla crus-galli*)의 제조활성에 미치는 3-(*N*-methyl-*N*-(X)치환-phenylaminooxoacetyl) group의 영향을 검토한 바, 발아 전보다 발아 후의 제조활성에 더 큰 영향을 미침을 알 수 있었다. 발아 후의 제조활성은 X-치환기의 전자밀도 효과와 입체상수(E_s)에 의존적이었으며 가장 큰 제조활성을 나타내는 화합물로는 bulky($E_s < 0$)하고 전자밀도($\sigma < 0$)가 치환된 화합물, **15**(4-*t*-butyl group)와 **20**(3,5-dimethyl group)이었다. 그리고 높은 제조활성을 나타낼 것으로 예상되는 화합물의 조건들이 검토되었다(1993년 9월 18일 접수, 1993년 9월 22일 수리).

80년대 초부터 개발되기 시작한 새로운 부류의 imidazolinone계 제초제¹⁾인 Imazapyr, Imazethapyr, Imazaquin 및 Imazamethabenz 등은 단자엽이나 쌍자엽 식물에 대하여 제조활성을 나타내며 sulfonylurea계 제초제와 구조적으로 유사성은 없으나 공통적으로 acetolactate synthase(ALS)에 대한 저해 작용에 기인하는 제조활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁾

Imidazolinone계 제초제들의 기본구조는 주로 pyridine(또는 benzene) backbone에 2-imidazolinone고리와 3-carboxyl group의 결합체로 구성되어 있다. Backbone의 구조는 benzene보다 비치환(H) 또는 5-methyl group이 치환된 pyridine backbone이, 그리고 2-imidazolinone 고리중에는 4-methyl-4-isopropyl group이 치환된 nicotinic acid들이 가장 좋은 제조활성을 나타내며 imazapyr, [2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid]와 imazamethabenz, [2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-imidazolin-2-yl)-5-methylnicotinic acid]가 처음 개발된 imidazolinone계 제초제들이다.³⁾

일반적으로 imidazolinone계 제초제들은 선택성의 범위가 좁고 광범위한 제초효과가 없다는 단점을 보완하기 위하여 근래에는 backbone이나 imidazolinone고리를 변형한 imidazolinthion,⁴⁾ Furo 또는 thienopyridine, 3-imidazolinone-(*Z*)-2,3-dimethyl-acrylic acid⁵⁻⁷⁾ 등의 imida-

zolinone계 제초제⁸⁾가 알려지기도 하였으나, 3-carboxyl group의 변형에 따른 제조활성에 관한 연구는 드물다.

본 연구에서는 보다 개선된 제조활성 화합물을 탐색하기 위하여 시도된 바 없는 imazethapyr(AC 263,499)의 3-methoxycarbonyl group을 3-(*N*-methyl-*N*-(X)치환-phenylaminooxoacetyl) group으로 변형한 화합물으로써 옥수수과 두과식물에는 약해를 적게 미치는 일련의 새로운 Imazethapyr 유도체, [2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(*N*-methyl-*N*-(X)치환-phenylaminooxoacetyl)-5-methylpyridine]⁹⁾를 합성하여 3-(*N*-methyl-*N*-(X)치환-phenylaminooxoacetyl) group의 치환기(X) 변화에 따르는 발아 전 후의 피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제조활성을 검토하고 정량적인 구조와 활성관계(QSAR)¹⁰⁻¹¹⁾를 알아보고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

기질 유도체의 합성에 쓴 시약으로는 주로 Aldrich 및 Fluka제 GR급이었고 정제가 필요한 경우에는 알려진 방법에 따라¹²⁾ 정제하여 사용하였다.

합성된 화합물의 녹는점은 Fisher-Johns Hot stage 융점 측정기로 측정하였으며 구조와 순도확인에 이용한

Key words : QSAR, herbicidal activity, 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-*N*-methyl-*N*-X(sub.-)phenylaminooxoacetyl-5-methyl pyridines.

Corresponding author : N. D. Sung

기기로는 Shimadzu IR-435 IR 분광기 광도계, JEOL JNM-PMX PMR(60MHz) Spectrometer, JEOL JMSDX GC/MS Spectrometer 및 Varian Vista Series HPLC 등을 각 각 이용하였다.

Imazethapyr 유도체의 합성

5-methyl-2-pyridine carboxylic acid chloride를 2-amino-2-carbamoyl-3-methyl-butane과 반응시킨후, 염기 존재하의 methanol 수용액속에서 생성된 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-methylnicotinic acid (0.011 mole, 2.5 g)¹³⁾를 무수 THF 100 ml에 녹이고 -70°C로 냉각시킨 다음, N₂기체 존재하에서 n-butyl lithium(2.5 mole, 9.68 ml)을 가하여 2시간 동안 반응시켰다. 여기에 N-methyl-N-치환(X)-phenyloxoamide acid methyl ester(0.016 mole, 3.4 g)를 THF 10 ml에 녹인 용액을 천천히 혼합하여 30분간 반응시키고 실온까지 올린 다음, 반응 혼합물에 물 50 ml를 가하여 methylene

chloride로 추출하였다.

추출물 중 methylene chloride를 증류하고 methylene chloride-ethyl acetate(1:1)를 용출 용매로한 silica gel column을 통과한 용출액을 감압증발 시킨 다음, ethyl ether로 재결정하여 옅은 노란색이나 백색 결정인 25종의 새로운 Imazethapyr 유도체(수율 20% 내외)들을 얻었다.⁹⁾

녹는점(Table 1)을 측정하고 IR, GC/MS 및 NMR Spec. 등의 기기분석 결과¹⁴⁾로부터 합성이 원만히 이루어졌음을 확인하였으며 합성과정을 Fig. 1에 요약하였다.

제초 활성(pl₅₀) 검증

피(*Echinochloa crus-galli*)를 대상으로 하여 발아 전(preemergence)과 발아 후(post-emergence)의 제초활성을 조사하였다.

발아 전, 제초활성은 피 종자를 사질양토와 혼합하여 화분내의 흙 1인치 정도 위에 심고 0.5% Tween-20[®]을

Table 1. Observed melting points (mp), calculated and observed preemergence and post-emergence herbicidal activity (pl₅₀) of imazethapyr derivatives *in vivo* against *Echinochloa crus-galli*.

Compd. No.	(X)-Subs.	Obs.mp (°C)	PRE		POST	
			Obs.	Obs.	Calc. ^a	Dev.
1	4-OCH ₃	179-181	4.10	4.04	4.06	-0.02
2	4-CH ₂ CH ₃	155~157	4.11	4.15	4.25	-0.10
3	4-n-Butyl	-	4.21	4.30	4.33	-0.03
4	4-Br	165~167	4.14	4.20	4.20	0.00
5	3-Cl, 4-OCH ₃	187~189	4.21	4.27	4.29	-0.02
6	3-SCH ₃	145~148	4.25	4.15	4.18	-0.03
7	3-SOCH ₃	164~167	4.21	4.19	4.21	-0.02
8	3-SO ₂ CH ₃	187~189	4.26	-	-	-
9	4-CH(CH ₃) ₂	134~138	4.18	4.32	4.34	-0.02
10	2-OCH ₃ , 5-CH ₃	154~157	4.09	4.35	4.35	0.00
11	4-CH ₃ , 3-F	-	4.18	4.08	4.10	-0.02
12	3-Cl	181~183	4.20	4.13	4.15	-0.02
13	3-Cl, 4-F	212~216	4.23	4.28	4.26	0.26
14	4-SCH ₃	145~148	4.11	4.15	4.18	-0.03
15	4-C(CH ₃) ₃	188~189	4.20	4.60	4.61	0.01
16	4-Cyclohexyl	167~168	4.28	4.43	4.43	0.00
17	4-OC ₆ H ₅	107~112	4.35	-	-	-
18	3-F, 4-F	173~175	4.23	4.12	4.24	-0.12
19	4-OCH(CH ₃) ₂	142~144	4.15	-	-	-
20	3-CH ₃ , 5-CH ₃	182~184	4.14	4.58	4.54	0.04
21	2-Cl	171~172	4.31	4.13	4.13	0.00
22	2-F	158~160	4.34	4.03	4.00	0.03
23	2-CH ₃	179~181	4.14	4.04	4.06	-0.02
24	4-H	153~156	4.13	3.93	3.92	-0.01
25	2-OCH ₃	181~183	4.11	4.19	4.21	-0.02

^aThe values were calculated according to the equation (2).

함유하는 acetone수용액에 합성한 화합물을 녹여 0.06~10 Kg/ha의 처리량이 되도록 분무한 다음에 통상의 온실 조건에서 재배하여 2~4주부터 화합물의 농도 별 제조활성을 소정의 평가기준에 따라 백분율(%)로 3 반복하여 평가하였다. 발아후 제조활성은 피 종자를 2주일간 화분에서 성장시킨 다음에 합성한 화합물을 녹인 acetone 수용액을 분무하고 발아 전과 같은 방법으로 평가하였다.¹⁵⁾

발아 전과 발아 후의 처리 평가로부터 X-치환기 변화에 따라 유의할 만한 제조 활성의 차이를 나타내는 결과에 대하여 50% 저해를 나타내는 화합물의 농도(I₅₀)를 mole 농도로 환산한 다음에 역의 대수를 취하여 관측된 제조활성(obs. pI₅₀) 값(Table 1)으로 정하였다.

QSAR식의 계산

Imazethapyr 유도체별로 피에 대한 obs.pI₅₀과 치환기(X)의 물리 화학적 파라미터를 Hansch-Fujita 방법¹⁶⁻¹⁹⁾에 기초한 QSAR-PC:PAR 프로그램²⁰⁾을 이용하여 QSAR식을 계산하고 통계값을 얻었다. 통계값 중 n은 회귀분석에 이용된 화합물의 갯수이며 r은 상관계수, F는 상관율 그리고 s는 표준편차이다.

물리 화학적 파라미터로는 electronic(σ), molar refractivity(M_R), hydrophobicity(π) 및 Taft의 steric(E_s) parameter 등²¹⁾과 STERIMOL parameter²²⁾가 검토되었다.

결과 및 고찰

제조활성(pI₅₀) 값

합성한 imazethapyr 유도체별로 측정된 제조활성(Table 1)값으로부터 발아 전(PRE. : 4.09~4.35)과 발아 후(POST. : 3.93~4.61)에 미치는 제조활성의 경향을 알아보기 위하여 각 범위의 중간값(PRE. : 4.22 및 POST. : 4.26)을 기준으로 4등분(A-D)한 발아 전후의 제조활성 관계(Fig. 2)에서 (A)와 (D). 그리고 (B)와 (C)는 서로 상

반된 활성을 나타내는 영역으로 화합물 15와 20은 발아 후, 21 및 22는 발아 전 그리고 16은 발아 전후에 모두 영향을 미치는 화합물임을 알 수 있으며, 대체적으로 발아 전보다 발아 후에 비교적 큰 제조활성을 나타내는 화합물이었다. 따라서 제조활성의 차이가 비교적 큰, 발아 후의 제조활성에 미치는 X-치환기의 영향을 검토하기 위하여 유도된 (2)식에 의한 계산값(calc. pI₅₀)과 관측값(obs.pI₅₀)과의 관계는 (1)식과 같다.

$$\text{Obs.pI}_{50} = 0.992 \text{ Calc.pI}_{50} + 0.026 \quad (1)$$

$$(0.076) \quad (0.323)$$

$$(n=22, s=0.058, F=168.7 \text{ 및 } r=0.946)$$

(1)식으로부터 두 값은 서로 정비례(r=0.946)의 관계를 보여줄 뿐만 아니라, Table 1의 관측값과 계산값의 차(Dev.)가 적은 것으로 보아 (2)식이 발아 후의 제조활성을 잘 설명하고 있다고 믿어진다.

Parameter focusing

제조활성값의 검토 결과로부터 발아 후의 제조활성에 미치는 key parameter를 알아보기 위하여 parameter focusing²³⁾을 시도한 바(Fig. 3), E_s = -1.7~-2.48과 σ = -0.14~-0.40 범위의 값을 갖는 obs.pI₅₀ = 4.30 이상의 3, 9, 10, 15, 16 및 20 등 6개 화합물들이 비교적 큰 제조활성을 보이고 있다.

특히, 발아 후에 X는 전자밀체($\sigma < 0$)로써 E_s 상수가 음(E_s < 0)의 값을 갖는 치환체 일수록 개선된 제조활성을 나타낼 것으로 기대되었으며, 25개(n) 화합물의 치환기 변화에 따른 X-치환기의 물리화학적 파라미터와 제조활성(pI₅₀)값과의 관계를 알아보기 위하여 2개의 변수(σ 및 E_s)로 이루어진 구조활성 관계식 (2)을 유도함으로써 우발적인 상관관계가 이루어지지 않도록 하였다.

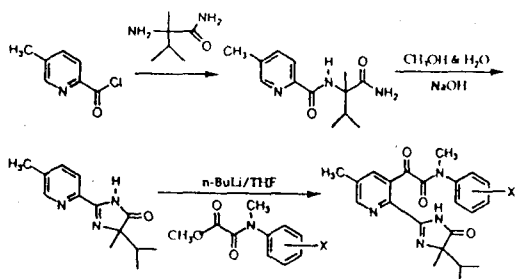


Fig. 1. Synthetic process of (2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolyl)-3-(N-methyl-N-X(sub.)-phenylamino)oxoacetyl)-5-methylpyridine derivatives.

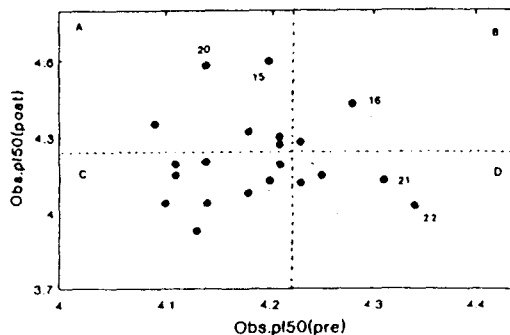


Fig. 2. Relationship between pre-emergence obs.pI₅₀ and post-emergence obs.pI₅₀ of imazethapyr derivatives *in vivo* against Barnyard grass (*E. crus-galli*)

정량적인 구조와 발아 후 피의 제초활성 관계

생태계의 다양성과 불균일성에도 불구하고 특정한 제초활성의 발현과정에 관여하는 화합물과 수용체간의 구조와 활성관계에 관한 상호작용의 본질을 알아내기 위하여 imazethapyr의 3-methoxycarbonyl group을 3-(N-methyl-N-(X)치환-phenylaminooxo-acetyl) group으로 변형한 유도체들의 피에 대한 제초활성을 측정한 바, 평균 obs. pI₅₀=4.20으로 X의 변화에 따라 유의할 만한 차이 (obs.pI₅₀=3.93~4.60)가 있었다. 이러한 제초활성의 차이뿐만 아니라, 선택성은 약제의 흡수나 이동 및 ALS 때문이 아니고 투여된 약제를 비활성화 시키는 대사과정 이 다르기 때문²⁴⁾으로 알려져 있다.

X가 변화함에 따라 발아 후의 obs.pI₅₀에 미치는 구조와 활성관계를 검토하기 위하여 Hansch¹⁶⁻¹⁹⁾식을 기초로 한 Topliss방법²⁵⁻²⁷⁾으로 상관성이 좋은(r=0.95) QSAR식 (2)을 유도하였다.

$$pI_{50} = -0.250E_s - 0.225\sigma + 3.920 \quad (2)$$

(0.019) (0.029) (0.028)

(n=22, s=0.525, F=103.58 및 r=0.957)

제초활성에 관한 관측값과 계산된 값과의 관계식 (1)으로부터 예상된 바와 같이 (2)식은 '발아 후의 제초활성을 잘 설명하고 있으며, 공통적으로 electronic effect (σ)와 steric factor(E_s)가 같은 정도로 영향을 미치고 있으나 steric effect가 약간 큰 영향을 미치고 있다. 그러므로 Fig. 4에는 steric effect에 의존적인 제초활성 관계를 나타내었다. 뿐만 아니라, X-치환기의 위치나 전자수수관계를 나타내는 지시변수들과는 뚜렷한 상관성이 없었으며 correlation matrix로부터 각 물리 화학적 파

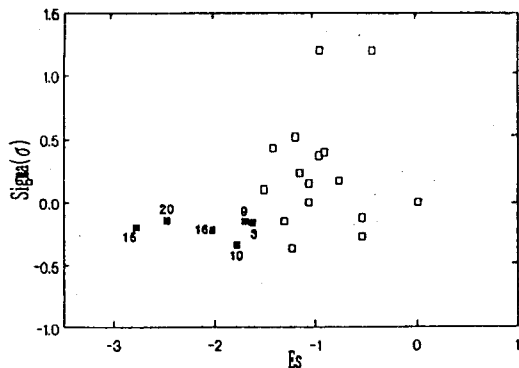


Fig. 3. Parameter focusing between σ and E_s constants in post-emergence herbicidal activity of imazethapyr derivatives *in vivo* against Barnyard grass (*E. crus-galli*). Active compounds (■): Above pI₅₀ 4.30

라미터들은 독립적이었다.

발아 후의 제초활성(Fig. 4)에는 (2)식과 같이 전자 밀도에 의한 electronic effect(σ<0) 를 나타내는 치환기와 주로 E_s값이 음(E_s<0)의 값을 갖는 치환기 일수록 개선된 제초활성이 기대된다. 특히, 여기에서 다른 화합물들 가운데 높은 활성을 나타내는 분자들은 분자간 입체효과 해석에 대한 폭넓은 응용범위를 갖는 E_s상수의 부호가 큰 음(E_s<0)의 값이므로 치환기의 부피가 클수록 합성한 화합물과 수용체 사이의 입체적 상보성이 좋을 것임을²⁸⁾ 설명하고 있다. 따라서 (2)식을 만족하는 X-치환기로는 제초활성값에서 검토된 바와 같이 bulky하고 전자를 미는(σ<0) 4-t-butyl group(15)과 3,5-dimethyl group(20)이 3-(N-methyl-N-(X)치환-phenylaminooxoacetyl) group에 도입된 화합물들이 발아 후의 피에 대하여 큰 제초활성을 나타내는 실험 사실과 일치하는 결론을 얻음으로써 제초활성에 미치는 요인이 X-치환기에 의한 electronic effect와 steric effect의 결과임을 반증하고 있다.

여기서 STERIMOL parameter (L₁ 및 B₁)와 수소 결합성(HB) 및 hydrophobicity(π)의 영향은 적은 편이었으며 특히, 소수성의 bulky한 alkyl group이 치환되므로써 electronic effect와 steric effect에만 의존적이고 소수성을 의미하는 π에 관한 의존성이 작은 까닭은 imazethapyr 유도체들 자신이 이미 충분한 소수성을 갖추고 있기 때문으로 해석된다.²⁹⁾

이와 같은 검토 결과에 의하면, 대개의 경우에 치환기는 활성의 크기에 영향을 미치는 반면에 화합물들의 backbone은 주로 종별에 따른 선택성에 영향을 미친다. 그러나 동일한 backbone을 유지하는 화합물 중에서도 치환기의 변화에 의하여 활성의 크기는 물론, 선택성이

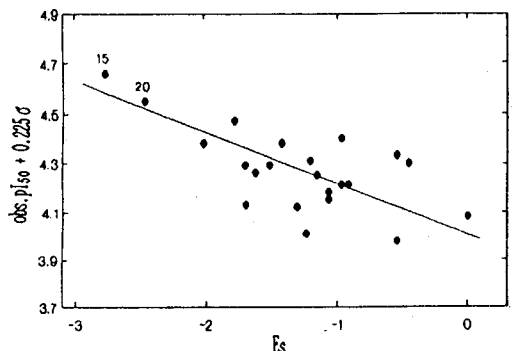


Fig. 4. Plots of Sum (obs.pI₅₀+0.225σ) versus steric factor (E_s) of substituents (X) on the post-emergence herbicidal activity *in vivo* against Barnyard grass (*E. crus-galli*): (SUM = -0.208(0.033)E_s + 4.009(0.046), n=22, s=0.098, F=40.14 & r=0.817)

달라지는 경우도 있음을 확인한 바 있다.³¹⁾

앞으로의 연구는 같은 계열 화합물에서 다양한 변수들의 최적값을 얻을 수 있도록 많은 imazethapyr 유도체를 합성하여 다양한 작물과 잡초들에 대한 정량적인 구조와 제조활성 관계를 검토함으로써 선택적인 제조활성을 탐색함은 물론, 가수분해반응 메카니즘을 검토하여 제조활성에 미치는 가수분해반응의 영향과 생체내 대사 과정에 대하여도 연구하고자 한다.

참 고 문 헌

- P. S. Magee, ed.: In 'Pesticide Synthesis through Rational Approaches,' ACS Symposium Series, 255 : p.29-44(1984)
- Stidham, M. A. and Shamer, D. L.: Pestic. Sci. 29 : 335(1990)
- Lander, D. W.: Pestic. Sci. 29 : 317(1990)
- Baker, D. R., Fenyas, J. G. and Moberg, W. K., eds., In 'Synthesis and Chemistry of Agrochemicals,' ACS Symposium Series, 355 : Ch. 8(1987)
- Kohsaka, H.: Australian Patent. 8, 661, 0730-A(1987)
- Uemura, M.: U.S Patent 4, 726, 835(1988)
- Buck, W.: *ibid.*, 4, 723, 989(1988)
- Baker, D. R., Fenyas, J. G. and Moberg, W. K., eds.: In 'Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II,' ACS Symposium Series, 443 : Ch.10 & 11 (1987)
- Kim, D. W., Chang, H. S., Cheon, D. J., Ryu, J. W. and Whang, I. T.: Herbicidal Pyridine Derivatives and the Salts of 3-(aminooxo-acetyl)-2-(2-imidazolyl-2-yl)pyridine Derivatives, PCT., WO 91/13069 (1991)
- Fujita, T.: In 'Structure-Activity Relationship: Quantitative Approach (I),' Nankodo, Tokyo(1978)
- ibid.*, (II)(1982)
- Perrin, D. D. and Armarego, W. L. H., 3rd ed., In 'Purification of Laboratory Chemicals,' Pergamon Press, New York(1988)
- Korean Patent Specification: 85-1817
- Kim, H. J., MS. Thesis, Chungnam National University, 1992
- A Study on Development of New Pesticides (II), p. 593-654, KRICT(1990)
- Hansch, C. and Fujita, T.: J. Am. Chem. Soc., 86 : 1616(1963)
- ibid.*, 86 : 2817(1963)
- Yoshimoto, T. and Hansch, C.: J. Med. Chem., 19 : 71(1976)
- ibid.*, J. Org. Chem., 41 : 2269(1976)
- Coburn, R. A.: QSAR-PC:PAR, Biosoft Cambridge, U.K.(1987)
- Hansch, C. and Leo, A.: In 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology,' John Wiley & Sons, New York(1987)
- Verloop, A. and Tipkey, J.: Pestic. Sci., 7 : 379(1976)
- Magee, D. S.: In 'IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment,' Vol.1, p. 251-260, Pergamon Press, Oxford and New York(1983)
- Shaner, D. L., Anderson, P. C., Reider, M., Stidham, M. A. and Orwick, P. L.: Proc. South Weed Sci., 37 : 364(1984)
- Topliss, J. G.: J. Med. Chem., 15 : 1006(1972)
- ibid.*, 20 : 463(1977)
- Ariens, E. J., ed., In 'Drug Design,' Vol. 5., p. 1., Academic press, New York(1965)
- Kirino, O., Takayama, C. and Inoue, S.: Pestic. Sci., 12 : 79(1987)
- Hansch, C. and Steward, A. R.: J. Med. Chem. 7 : 691(1964)
- Hansch, C. and Deusch, E. W.: *ibid.*, 8 : 705(1965)
- Sung, N. D., Ryu, T. S. and Kim, D. W.: Unpublished result(1992)

Influence of 3-(*N*-methyl-*N*-X(sub.)phenylaminooxoacetyl) group on the herbicidal activity of Imazethapyr derivatives

N. D. Sung, H. J. Kim*, H. S. Chang** and D. W. Kim** (Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejeon, 305-764, Korea, *Kyung-Buk Agrochemical Co Ltd., Kyungju 780-110, Korea, **Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 9, Daedeog-danji, Taejeon, 305-606, Korea)

Abstract : New twenty five Imazethapyr derivatives, (2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(*N*-methyl-*N*-X(sub.)phenylaminooxoacetyl)-5-methylpyridine) were synthesized. and The quantitative structure activity relationships (QSARs) between their post-emergence herbicidal activity(pI_{50}) values *in vivo* against Barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) and physicochemical parameters of substituents(X) of 3-(*N*-methyl-*N*-X(sub.)phenylaminooxoacetyl) group have been studied. From the basis on the findings, in case of post-emergence, the activities were dependent on the steric constant($E_s < 0$) and electron donating ($\sigma < 0$) effect by substituents(X) of 3-(*N*-methyl-*N*-X(sub.)phenylaminooxoacetyl) group. Therefore, The most effective compound, **15** (4-t-butyl group) and **20** (3,5-dimethyl group) were examined in this study. And the conditions on the compounds predicted to show higher herbicidal activity were also discussed.