

## 새로운 Ortho 이치환 Benzenesulfonyl Urea 유도체의 제조활성과 수용액중의 잔류성

성낙도<sup>1\*</sup> · 김용집<sup>1</sup> · 장해성<sup>2</sup> · 김대황<sup>2</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 농화학과, <sup>2</sup>한국화학연구소

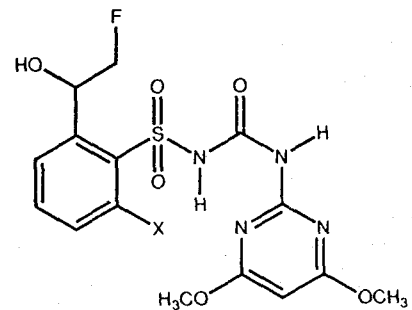
**초록** : 새로운 16종의 ortho 이치환 benzenesulfonyl urea계 제조성 화합물인 N-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-6-치환(X)-benzenesulfonyl-N'-4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea 유도체들을 합성하고 벼(*Oryza sativa* L.)를 위시하여 논 잡초인 강피(*Echinochloa orizicola*) 및 올챙이고랭이(*Scirpus juncooides*)를 대상으로 측정된 제조활성값( $pI_{50}$ )과 ortho-치환기(X)들의 변화에 따른 물리-화학적 파라미터와 가수분해 반응 속도상수로 부터 구조-활성 관계(SAR)를 검토하였다. 잡초들의 제조활성에 미치는 물리-화학적 파라미터의 영향은 입체상수가 음의 값( $E_s, L_1$  및  $B_4 < 0$ )이고 반응 속도상수는 양의 값( $\log k > 0$ )으로 ortho-치환기에 의한 입체효과보다 반응속도상수에 의존적이었다. 초중간의 선택성은 나타나지 않았으나, 강피 > 벼 > 올챙이고랭이 > 벼 3엽기의 순으로 halogen(2 및 5), methyl(15) 및 비(H)치환체(1) 등이 가장 큰 제조활성을 보였다. Ortho-치환기(X)는 전자를 밀수록 제조활성이 증가되었고 수용액 중에서 잔류성은 단축되었으며 pH 6.0의 45°C에서 반감기( $T_{1/2}$ )는 14 시간~58일 범위였다. 그리고 가수분해와 제조활성 반응이 유사한 경로로 진행될 것임을 예상 할 수 있었다 (1995년 8월 14일 접수, 1995년 9월 30일 수리).

### 서 론

근래 농약시장은 제초제, 살충제 및 항균제의 순으로 제초제의 비중이 증가일로에 있으며 Triazine과 Amide 계에 이어 3번째로 sulfonyl urea계 제초제들이 여러가지 개선의 여지에도 불구하고 수요가 상승하는 추세이다.<sup>1)</sup> Sulfonyl urea계 제초제로 Glean(chlorsulfuron)이 처음으로 소개된 이후에 이어 Ally(metsulfuron-methyl) 등은 토양내에서의 잔류성이 너무 길어 윤작에 나쁜 영향을 미치며 적용작물도 한정적이라는 단점을 가지고 있었다.<sup>2)</sup> 이를 보완하기 위하여 개발된 Express(Tribenuron-methyl)와 Harmony(Thiameturon-methyl) 등은 초기 분해 속도가 빨라서 잔류성은 적으나 사용목적에 따라서는 약효 발현이 지속적이지 못하고 야생귀리 등을 효과적으로 방제 할 수 없다는 사실이 대두됨에 따라<sup>3,4)</sup> 최근에는 Imazosulfuron (TH-913), Halosulfuron (NC-319 또는 MON-12000), Nicosulfuron (SL-950), Flazasulfuron (SL-160), Amidosulfuron (HOE-075032) 그리고 Rimsulfuron (DPX-E9636) 등의 새로운 sulfonyl urea계 제초제들이 개발되어 상품화되고 있다.<sup>5)</sup>

Sulfonylurea계 제초제의 정량적인 구조-활성관계(QSAR)에 관한 보고<sup>6)</sup>에 의하면, aryl 부분은 phenyl, thiophene, furan, pyridine, naphthalene 또는 pyrazole 고리가 올 수 있으며 phenyl group의 ortho-위치에 치환기가 있을 때 가장 높은 제조활성을 나타냈다. 그러나, ortho-위치에 carboxyl이나 hydroxyl group이 도입되었을 경우에는 제조활성이 현저하게 감소하는 경향이 알

려져 있다. 또한, hetero고리 부분에서는 4,6-위치에 탄소수가 적고 전자를 미치는 alkyl group이나 alkoxy group이 결합된 대칭성 pyrimidine이나 triazine 또는 pyridine일 때 가장 높은 제조활성을 나타내며 aryl group과 hetero고리 부분을 연결하는 urea bridge 부분에서는 변형된 것 보다 변형이 되지 않은 것이 더 높은 활성을 나타낸다.<sup>6)</sup>



(S)

본 연구에서는 기존의 sulfonyl urea계 제초제들이 나타내는 비교적 긴 잔류성과 침엽 잡초들에 대한 낮은 제조성 등을 개선하기 위하여 ester형태의 ortho-치환기를 다른 형태의 치환기로 전환하여야 할 필요성에 따라 한 ortho 위치를 1-hydroxy-2-fluoroethyl group으로 고정하고 또 다른 ortho 위치에 치환기(X)가 다양하게 변화되므로써 2개의 ortho-치환기가 도입된 새로운 N-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-6-치환(X)-benzenesulfonyl-N'-4,6-

찾는말: ortho-disub. benzenesulfonyl ureas, SAR, herbicidal activity, half life( $T_{1/2}$ ), persistency.

\*연락처

dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea 유도체(S)들을 합성하였다. 그리고 수용액 중에서 이들 화합물들의 적절한 잔류성과 높은 활성을 유지하는 새로운 sulfonylurea계 화합물을 탐색하기 위하여 벼(*Oryza sativa* L.)를 위시하여 강피(*Echinochloa orizicola*)와 올챙이고랭이(*Scirpus juncooides*) 등의 논 잡초를 대상으로 제조활성( $pI_{50}$ )과 pH 6.0에서의 가수분해 반응속도 상수를 측정하여 구조와 제조활성 및 잔류성과의 관계(SAR)<sup>7)</sup>를 검토하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

시료(S)의 합성과 가수분해 반응속도상수 측정에는 Aldrich사제의 1급시약을 그리고 tetrahydrofuran, diethylether, methylene chloride, n-hexane 및 ethylacetate 등 용매는 Fluka제 GR급 시약으로 가능한 정제하여 사용하였다.<sup>8)</sup> 반응속도 상수의 측정에 사용된 HPLC는 Varian-5560 model을, 그리고 pH-meter는 Nova 303 model이었다. 생성물의 구조 확인에 이용한 proton NMR은  $CDCl_3$  또는  $DMSO-d_6$ 중의 실온에서 TMS를 내부 표준 물질로 하여 Bruker AM-300 model(300 MHz) spectrometer로 측정하였으며 chemical shift를  $\delta$ (ppm)값으로 표기하였다. 그리고 화합물들의 녹는점은 Thomas-Hoover model로 측정하여 자료화하였다.

### N-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-6-치환(X)-benzenesulfonyl-N'-4,6-dimethoxypyrimidin-yl-2-yl urea 유도체(S)의 합성

John의 방법<sup>9)</sup>으로 합성된 2-(1-acetoxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide(0.2 g)와 N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonylphenyl ether(0.18 g, 1eq.)를 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-ene(DBU)(0.12 ml, 1.2 eq.) 촉매 하에서 반응시켜 N-2-(1-acetoxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonyl-N'-4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea를 얻었다 (obs.m.p.:176~178°C). Acetoxy group을 hydroxy group으로 전환하기 위하여 앞서언은 1-acetoxy-2-fluoroethyl group으로 치환된 urea(100 mg)를 methanol에 녹이고 lithium hydroxide(6 mg, 2 eq.)와 소량의 증류수를 가한 다음에 5% 염산으로 산성화하였다.<sup>10)</sup> 실온에서 약 6시간 동안 저어 준 다음에 ethylacetate와 물로 추출하여 건조하고 농축한 후에 최종 생성물인 N-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonyl-N'-4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea, **1**을 methylene chloride와 hexane 1:1(v/v) 용액으로 재결정하였다. Obs. m.p.; 171~173°C, <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3/TMS$ ) $\delta$ (ppm): 3.98 (6 H, s, dimethoxy), 5.76(2 H, s, pyrimidine), 5.98(2 H, m, fluoroethyl), 7.1(1 H, s, imide), 7.3~7.7(4 H, m, ph.), 8.15~8.4(1 H, m, ph.), 12.7(1 H, s, imide).

Phenyl backbone의 6번 탄소원자(ortho) 위치에 X-치환기를 도입하기 위하여 출발물질로 aniline 및 그 유도체들을 사용하여 N-t-butylbenzenesulfonamide를 합성

한 다음에 대략 5단계를 거쳐 앞서의 방법<sup>11)</sup>에 따라 화합물 **2~16**를 합성하고 NMR spec.으로 구조를 확인하였으며 녹는점(°C)을 Table 1에 정리하였다.

### 구조-활성 관계(SAR)식의 유도

Ortho-치환기(X) 변화에 따르는 물리-화학적 파라미터<sup>12)</sup>와 관찰된 제조활성 값(obs.  $pI_{50}$ )들은 QSAR PC: PAR program<sup>13)</sup>을 이용하여 SAR식을 유도하고 관련 통계값을 구하였다. 즉, n은 단순 및 다중 회귀분석에 쓰인 화합물의 수이고 r은 상관계수이며, F는 상관율이며 그리고 s는 표준 편차를 나타낸 것이다.

SAR분석에 이용된 물리-화학적 파라미터들은  $\pi$ 값(benzene solute system)을 위시하여 ortho-치환기 상수( $\sigma_o$ ), Es, MR 및 STERIMOL 파라미터( $L_1$  및  $B_4$ ) 등 13종이었다.

### 가수분해 반응속도 상수의 측정

45°C로 유지된 항온조 속의 시험관(30 ml)에 pH 6.0 (phosphate buffer)으로 조절된 완충용액(11 ml)과 저장(S)용액( $3.0 \times 10^{-5}$  M, acetonitrile) 2 ml, 그리고 내부 표준 물질인 4,6-dimethoxy-N-methylaminopyrimidine용액(1000 ppm) 2 ml을 넣은 다음에 잘 섞어 시간의 변화에 따른 시료(S) 물질의 피크와 내부표준 물질이 나타내는 피크의 면적비 변화를 측정하여 HPLC방법<sup>14)</sup>으로 반응속도 상수를 구하였다.

HPLC조건으로 column은 reverse phase인 Linchrosorb  $C_{18}$ (Merck Co.)을 사용 하였고 이동상으로는  $5.0 \times 10^{-3}$  M의 ammonium acetate가 포함된 30% acetonitrile용액을, 그리고 검출범위는 245 nm이었으며 10  $\mu$ 씩을 주입하여 측정하였다.

### 제조활성 검정

제조활성 검정대상으로는 벼(*Oryza sativa* L.)의 3엽기(3 leaf)와 발아 전 씨(seed)의 경우를 포함하여 논 잡초인 강피(*Echinochloa orizicola*), 올챙이고랭이(*Scirpus juncooides*), 물달개비(*Monochoria vaginalis*), 너도방동사니(*Cyperus serotinus*) 및 올미(*Sagittaria pygmaea*) 등 5종이었다. 이들 초종에 대한 제조활성 검정(in-vivo)은 앞서의 방법<sup>15)</sup>에 따라 0.5% Twin-20R를 함유하는 아세톤 수용액에 (S)를 1.6~0.0004 kg/ha의 처리량이 되도록 사용하여 3 반복으로 제조성을 조사한 바, 유의할 만한 결과를 나타낸것은 벼의 경우를 위시하여, 강피와 올챙이고랭이였다.

이들에 대하여 측정된 제조활성(%)을 Dose-Effect analysis program<sup>16)</sup>으로  $I_{50}$ (ppm)을 얻은 후에 mole(M) 농도로 환산하고 역의 log를 취하여 관측된 50% 제조활성(obs.  $pI_{50}$ )값으로 하였다.

## 결과 및 고찰

### 수용액중의 잔류성

Aryl backbone으로 구성된 sulfonyl urea계 제조성 화

합물들은 4.0~5.0 내외의 pKa값을 가지므로 중성용액에서는 전자를 미치는 치환기( $\sigma < 0$ )에 의하여 urea bridge상의 carbonyl oxygen protonation이 촉진되어 conjugate acid(SH<sup>+</sup>)를 중간체로 하는 A-2형(또는 A<sub>AC</sub>2) 메카니즘으로, 그리고 전자끌개( $\sigma > 0$ )는 sulfonyl group인 imide(A) group의 탈 양성자화 반응으로 conjugate base(CB)를 경유하는 단분자적 제거반응인 (E)<sub>anion</sub> 메카니즘으로 진행되는 가수분해 반응이 일어난다.<sup>17)</sup> 그러므로 가수분해 반응은 urea bridge가 반응중심이며 일정한 온도에서 잔류성은 수용액의 pH와 aryl backbone상의 치환기가 전자를 밀고 당기는 세기와 pKa값에 의존적이다. 그러나 pyridylsulfonyl urea의 경우, pyridyl backbone의 3번 위치에 센 전자끌개인 trifluoromethyl group( $\sigma_p = 0.21$ )이 치환된 Flazasulfuron<sup>18)</sup>은 산성용액에서 A-SN<sub>2</sub>Ar 반응으로, 그리고 중성 및 염기성용액에서는 (E)<sub>anion</sub>과 (E<sub>1</sub>CB)<sub>R</sub> 반응으로 생성된 (CB)를 경유하여 분자내 친핵성 치환(SN<sub>2</sub>Ar)반응에 따른 Smile 자리옮김 반응으로 가수분해가 촉진되어 반감기가 단축됨을 알았다. (본 저자 (1995) 미보고)

잔류성을 검토하기 위하여 pH 6.0의 45°C용액에서 가수분해 반응 속도상수(Table 1)의 변화에 미치는 치환기의 효과를 알아보려고 Hammett식( $\log k = \rho \sigma_0$ )에 적용하였다. Ortho-치환기는 반응중심과의 사이에 장(field) 효과로 인하여 자유에너지 직선관계(LFER)<sup>19)</sup>가 성립되지 않으나 propionic acid의 해리(K<sub>a</sub>)반응에 기초하여 측정된 새로운 ortho-치환기 상수( $\sigma_0$ )<sup>20)</sup>와 imide(A) group의 chemical shift( $\delta$ )를 Hammett식에 적용한 1차식( $\delta N-H(A) = 0.93\sigma_0 + 12.74$ ,  $n=5$  및  $r=0.904$ )<sup>17)</sup>으로 외삽(extrapolate)하여 얻은 ortho-치환기 상수와 가수분해 반응속도 상수( $\log k$ )와의 관계는 다음 (1)식과 같다.

pH 6.0의 중성용액에서는 주로 (1)식에 따른 반응이 지배적으로 일어나며 대체로 bulky할 뿐만 아니라, 전자 밀개( $\sigma_0 < 0$ )가 치환된 화합물(9, 13 및 16)들은 입체효과(E<sub>s</sub>)로 인하여 직선관계를 벗어나므로 제외하여 계산하였다.

$$\log k = -2.211\delta_0 + 1.657 \quad (1)$$

(0.313) (0.109)

$$(n=13, s=0.304, F=50.06 \text{ 및 } r=0.905)$$

(1)식으로 부터 가수분해 반응은 ortho-치환기(X)가 전자를 밀수록( $\sigma_0 < 0$ ) 촉진( $\rho = -2.21$ )되어 반감기( $T_{1/2} = 0.693/k$ )가 단축됨을 나타내고 있다. 그리고 여기에서 다루어진 화합물들은 14시간~58일의 반감기를 나타내는 화합물들로 같은 조건에서 Express( $T_{1/2} = 2.3$ 시간)보다 길지만, Harmony( $T_{1/2} = 170$ 시간)보다 짧은 반감기를 나타내는 화합물들도 다수 얻어졌다.

#### Urea bridge의 영향

Bridge중 imide(A) group의 chemical shift(Table 1)와 X와의 관계식( $\delta N-H(A) = 0.929\sigma_0 + 12.703$ ,  $r=0.885$ )으로 부터 X가 전자를 끌수록( $\sigma_0 > 0$ ) 비례적으로 imide(A)

Table 1. Observed melting points, the hydrolysis rate constants and chemical shift ( $\delta$ ) of imide group in (S) derivatives

Compd. No.	Sub.(X)	M.P.(°C)	T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup>	k <sub>obs</sub> <sup>b</sup>	$\delta N-H^c$	$\sigma_0$
1	6-H <sup>d</sup>	171~173	40H	4.810	12.75	0.00
2	6-F <sup>d</sup>	140~141	83H	2.330	12.94	0.13
3	6-CF <sub>3</sub> <sup>d</sup>	152~153	41H	4.700	12.83	0.21
4	6-OCH <sub>3</sub> <sup>d</sup>	154~155	14H	13.660	12.60	-0.13
5	6-Cl <sup>d</sup>	130~135	65H	2.980	13.00	0.24
6	6-SCH <sub>3</sub>	149~150	105H	1.830	12.84	0.11 <sup>e</sup>
7	6-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	158~160	38D	0.210	13.40	0.71 <sup>e</sup>
8	6-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	157~158	138H	1.390	12.83	0.10 <sup>e</sup>
9	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	154~156	65H	2.960	11.70	-1.13 <sup>e</sup>
10	6-SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	173~175	37D	0.217	13.10	0.39 <sup>e</sup>
11	6-SOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	131~135	58D	0.138	13.30	0.61 <sup>e</sup>
12	6-SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	156~158	47H	4.100	12.60	-0.15 <sup>e</sup>
13	6-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	158~160	181H	1.060	12.06	-0.74 <sup>e</sup>
14	6-SOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	155~157	50D	0.160	13.30	0.61 <sup>e</sup>
15	6-CH <sub>3</sub>	142~144	27H	7.130	12.78	-0.09
16	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	147~149	11D	0.740	12.60	-0.15 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Half life and <sup>b</sup>hydrolysis rate constant( $k \cdot 10^6 \text{sec}^{-1}$ ) at pH 6.0 and 45°C, <sup>c</sup>The values were chemical shift(ppm) of imide(A) group neighboring sulfonyl group. <sup>d</sup>Ref. 17, <sup>e</sup>Extrapolated value., Abbreviation: H=hour, D=day

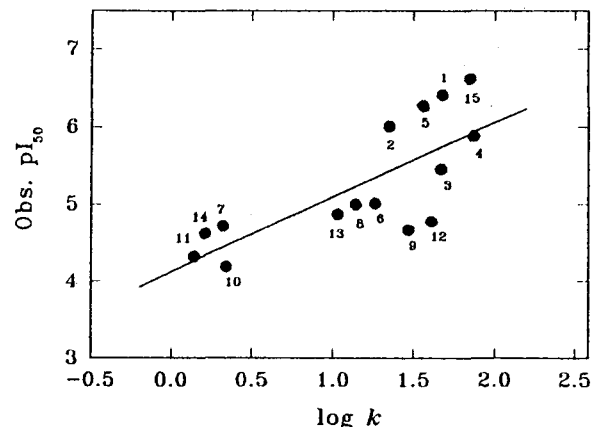


Fig. 1. Relationship of herbicidal activity(pI<sub>50</sub>) *in-vivo* against Barnyard grass(*Echinochloa orizicola*) vs. hydrolysis rate constant (logk) at pH 6.0.

group의 전자밀도가 감소하여 down shift하므로 전자끌개에 의하여 촉진( $\rho > 0$ )되는 imide(A) group의 탈 양성자화반응이 일어날 것임을 설명한 바 있다.<sup>11)</sup> SAR연구에 따르면 변형된 urea bridge는 활성이 저하되지만,<sup>6)</sup> Express의 경우에는 탈 양성자화가 덜 일어나는 pyrimidinyl group인 imide(B) group에 전자 밀개인 N-methyl group을 도입하여 carbonyl oxygen protonation을 촉진( $\rho < 0$ )하도록 도모함으로써 잔류수준의 단축을 실현하였다.

가수분해 반응속도 상수(logk)가 제초활성(pI<sub>50</sub>)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 한 예로, 가장 큰 상관성을 나타낸 강피의 제초활성(pI<sub>50</sub>)과 logk와의 관계(Fig. 1)식

Table 2. Herbicidal activities (pI<sub>50</sub>) values of (S) derivatives *in vivo* against *Orysa Sativa* L. (3-Leaf), *Orysa Sativa* L. (seed), *Echinochloa orizicola* and *Scirpus juncoides*

Cmpd.	<i>Orysa Sativa</i> L. (3-Leaf)			<i>Orysa Sativa</i> L. (seed)			<i>Echinochloa orizicola</i>			<i>Scirpus juncoides</i>		
	Obs.	Calc. <sup>a</sup>	Dev.	Obs.	Calc. <sup>c</sup>	Dev.	Obs.	Calc. <sup>c</sup>	Dev.	Obs.	Calc. <sup>a</sup>	Dev.
1	6.29	6.77	-0.48	6.46	6.83	-0.37	6.41	6.57	-0.16	6.60	6.88	0.10
2	6.97	6.12	0.85	6.06	6.22	-0.16	6.01	6.07	-0.06	6.90	6.41	0.98
3	5.27	5.68	-0.41	5.78	5.82	-0.04	5.46	5.72	-0.26	-	-	-
4	6.14	5.67	0.47	6.31	5.95	0.37	5.88	5.90	-0.02	5.56	5.92	-0.57
5	5.84	5.78	0.06	6.64	6.00	0.64	6.27	5.93	0.34	6.24	6.12	-0.22
6	4.86	5.03	-0.17	4.95	5.31	-0.36	5.01	5.37	-0.36	4.93	5.37	-0.60
7	4.48	4.16	0.32	4.54	4.37	0.17	4.72	4.55	0.17	4.89	4.82	-0.11
8	4.25	4.59	-0.34	4.50	4.84	-0.34	5.00	4.96	0.04	4.74	4.70	0.04
9	4.01	4.08	-0.07	4.49	4.60	-0.11	4.67	4.88	-0.21	4.85	4.81	0.23
10	3.79	3.94	-0.15	4.30	4.15	0.15	4.19	4.36	-0.17	4.03	4.10	-0.07
11	3.72	3.60	0.12	4.04	3.91	0.14	4.32	4.21	0.11	4.30	-	-
12	4.42	3.96	0.46	4.45	4.36	0.09	4.78	4.59	0.19	4.75	4.46	0.54
13	3.66	4.25	-0.59	4.27	4.61	-0.34	4.87	4.82	0.05	4.64	4.75	-0.09
14	3.83	-	-	3.36	-	-	4.62	-	-	4.51	-	-
15	6.22	6.29	-0.07	6.62	6.46	0.16	6.62	6.29	0.03	6.62	6.43	-0.22

The calc. pI<sub>50</sub> values were obtained from equation., 4<sup>a</sup>, 5<sup>b</sup>, 6<sup>c</sup> and 7<sup>d</sup> in Table 3.

은 (2)식과 같았으며 그 이외의 경우도 모두 비슷한 경향이였다. (2)식이 비교적 낮은 상관계수(r=0.75)를 보이는 것은 제초활성에 미치는 영향이 logk에 미치는 σ<sub>0</sub>상수의 영향과 같은 electronic effect 이외(1-r<sup>2</sup>)에도 다양한 입체적(Es) 및 소수성(π)적인 요인들이 관여할 것임을 시사하고 있다.

$$\text{강피} : pI_{50} = 0.963 \log k + 4.132 \quad (2)$$

(0.234)      (0.306)

(n=15, s=0.541, F=16.97 및 r=0.752)

입체효과들이 배제된 (2)식으로 부터 반응속도 상수가 클수록(logk>0) 즉, X가 전자를 밀수록 피에 대한 제초활성이 증가하는 직선성의 비례관계(ρ=0.963)를 나타내었다. 따라서 제초활성 메카니즘과 가수분해 반응 메카니즘이 같은 방향 즉, 유사한 과정으로 진행 될 것임을 암시하고 있다.<sup>21)</sup> 그러므로 제초활성 반응의 초기단계는 bridge중 carbonyl group의 양성자화 반응(A-2형 또는 A<sub>AC</sub>2)과 imide(A) group의 탈 양성자화 반응((E<sub>1</sub>)<sub>anion</sub>)이 일어나는 가수분해 반응<sup>17)</sup>과 비슷한 반응메카니즘으로 진행될 것이라 예상된다. 또한, 종별로 유도된 (2)식과 같은 유형의 식으로부터 logk가 클수록 그리고 X가 전자를 밀수록(σ<sub>0</sub><0) 제초활성에 미치는 영향이 클 것임을 시사하고 있으나 제초활성에 대한 반응속도 상수의 의존도는 강피의 경우가 55%로 가장 높고 그 이외는 35~52% 범위로 낮은 편이었다. 특히, bulky한 X-치환체들은 직선관계(Fig. 1)에서 많이 벗어나 있을 뿐만 아니라, 제초성 보다는 가수분해 반응성이 큰 경향을 보였다.

**제초활성**

화합물 별로 벼(3엽기와 벼씨)를 비롯하여 강피와 울

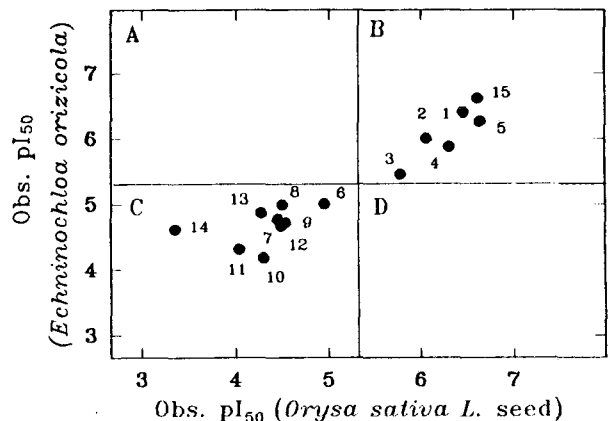


Fig. 2. Relationship between *in-vivo* herbicidal activities(obs. pI<sub>50</sub>) against Barnyard grass (*Echinochloa orizicola*) and rice(*Orysa sativa* L.) seed.

챙이고랭이에 대하여 관측된 50% 제초활성값(obs. pI<sub>50</sub>)과 SAR식(Table 3)들로 계산된 제초활성값(calc. pI<sub>50</sub>) 및 이 값들의 차(Dev.)를 Table 2에 정리하였다. Calc. pI<sub>50</sub> 값들은 obs. pI<sub>50</sub>값과의 차가 적은것으로 보아 유도된 SAR식들이 제초활성을 90% 이상 잘 설명하고 있다. Obs. pI<sub>50</sub>값들을 보면, 벼 3엽기는 3.66~6.97 그리고 벼씨는 3.36~6.64 범위의 제초활성값을 나타냈다. 그리고 강피는 4.19~6.62, 울챙이고랭이는 4.03~6.90 범위의 제초활성값을 보이므로써 강피>벼씨>울챙이고랭이>벼 3엽기의 순서로 강피에 대하여 가장 큰 제초활성을 나타내었다.

한편, 4분할법<sup>22)</sup>으로 나타난 두 초종간의 제초활성에 관한 1차식의 관계가 반 비례적일 경우에는 선택성이 있음을 시사한다. 그러나 한 예로 벼씨와 강피와의 비례적인 제초활성관계(Fig. 2)로부터 모두 (A)나 (D)영

Table 3. SAR equations on the herbicidal activities( $pI_{50}$ ) *in vivo* against *Oryza sativa* L. and weeds.

Species	Eq.No.	$\log k$	$L_1$	$E_s$	Const.	$n^a$	$s^b$	$F^c$	$r^d$
OS-L	4	0.743 (0.242)	-0.504 (0.170)	-0.135 (0.126)	6.559 (0.682)	14	0.468	21.24	0.930
OS-S	5	0.800 (0.178)	-0.375 (0.125)	-0.160 (0.093)	6.260 (0.502)	14	0.345	33.21	0.953
EO	6	0.683 (0.127)	-0.256 (0.089)	-0.153 (0.066)	5.946 (0.927)	14	0.246	42.59	0.963
SJ	7	0.578 (0.211)	-0.361 (0.105)	-0.201 <sup>e</sup> (0.078)	6.851 (0.480)	12	0.318	30.23	0.959

Estimated standard deviation in the least significant figure are given in parentheses. Abbreviation: OS-L, *Oryza sativa* L.(3. leaf); OS-S, *Oryza sativa* L. (seed); EO, *Echinochloa orizicola*; SJ, *Scirpus Juncooides*. <sup>a</sup>Number of compounds used in regression analysis, <sup>b</sup>Standard error, <sup>c</sup>Calculated F value, <sup>d</sup>Correlation coefficient, <sup>e</sup>Weighing factor of  $B_4$  parameter

역에 포함되어 선택성을 나타내는 화합물이 없었으며 제초활성을 약(C)하거나 강(B)하게 미치는 일반적인 경향을 나타내고 있다. 따라서, 이들 사이의 관계를 나타내는 (3)식으로부터 강피보다는 벼씨에 대하여 약간 큰 제초활성을 나타내고 있다.

$$\text{Obs. } pI_{50}(\text{강피}) = 0.750(\text{벼씨})\text{Obs. } pI_{50} + 1.385 \quad (3)$$

$$(0.058) \quad (0.307)$$

$$(n=15, s=0.222, F=164.57 \text{ 및 } r=0.963)$$

이와 같은 검토에 따라 강피에 있어서는 thiophenyl-치환체인 **10**이 최저의 제초활성(obs.  $pI_{50}$ =4.19)을 그리고 **1**, **5** 및 **15**는 최고의 제초활성(obs.  $pI_{50}$ =6.62)을 보였으며 올챙이고랭이의 경우에도 이와 유사한 경향이였다. 그러므로 벼에 있어서는 **13** 그리고 잡초의 경우에는 **10**이 최저의 제초활성을 나타내었고 모든 경우에 최고의 제초활성을 나타낸 화합물들은 halogen-치환체, (**2** 및 **5**)를 위시하여 비(H)-치환체, **1**과 methyl-치환체, **15** 등이였다.

#### 구조-활성 관계(SAR)

제초활성에 영향을 미치는 ortho-치환기들의 물리-화학적 파라미터들을 알아보기 위하여 parameter focusing<sup>23)</sup>을 검토한 바,  $pI_{50}$ =5.84 이상을 나타내는 비교적 높은 활성을 나타내는 화합물들이  $\log k$ 와  $L_1$  및 MR과의 관계에서 무리(focus)를 이루고 있음을 나타내었다. 그 결과로부터 파라미터의 종류와 그 범위의 값은 각각  $\log k$  ( $\text{sec.}^{-1}$ )=1.35~1.87, MR( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )=0.92~7.87 및  $L_1(\text{\AA})$ =2.06~3.98 등 이었으며 이들 파라미터들이 변수로 구성된 다중 회귀식들이 좋은 상관성을 나타낼 것임을 예상할 수 있었다.

1차식을 검토한 바에 따르면 MR상수를 변수로한 식들이 가장 상관성( $r=0.86$ )이 좋았다. MR상수는 분자의 분극률에 비례하는 양이며 체적(molar volume)의 차원( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )을 가지는 온도 의존성이 작은 양이다.<sup>24)</sup> 그리고 계수의 부호가 모두 음(MR<0)이므로 ortho-치환기는 분산력(polarizability)으로 작용하지않고 ligand macromolecule과의 상호작용에 있어서 steric effect에 의존적임을

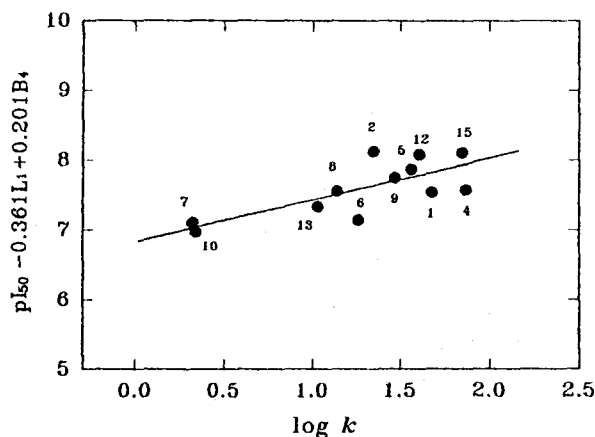


Fig. 3. Relationship of sum value vs.  $\log k$  against Bulrush(*Scirpus juncooides*), (Sum=0.581 $\log k$ +6.847)

의미한다.<sup>25)</sup> 따라서 MR상수를 변수로한 1차식들이 제초활성의 약 75%를 설명하는 것으로 보아 ortho-치환기는 주로 입체효과로 작용한다는 것을 알 수 있었다. 그러므로 MR상수 대신에 입체상수로  $L_1$ 과  $E_s$ 상수를, 그리고  $\log k$ 와 조합된 상관성이 양호한( $r>0.93$ ) QSAR식 (Table 3)들이 유도되었다. 이 결과에 의하면 벼(OS-L 및 OS-S), 올챙이고랭이(SJ) 및 강피(EO) 등 4가지 경우의 제초활성을 설명하는 (4)~(7)식들 모두가 비슷한 경향으로  $\log k$ 를 변수로한 식들의 상관성이 크게 증가( $r>0.93$ )되었다. 그러므로 ortho-치환기(X) 못지 않게 urea bridge가 제초활성에 영향을 크게 미치는 것으로 믿어진다.

Ortho-치환기(X)의 입체상수( $E_s$ )와  $\log k$  및 STERIMOL 파라미터( $L_1$  및  $B_4$ )을 포함하는 SAR식들이 제초활성의 약 85~90% 정도를 설명함으로써  $\log k > L_1 > E_s$  (또는  $B_4$ )의 순으로  $\log k$ 의 영향이 가장 크게 미치고 있음을 알 수 있으며 한 예로 올챙이고랭이의 제초활성에 관한 SAR관계를 Fig. 3에 나타내었다. 이들 SAR식들의 변수 중에서  $\log k$ 는 (1)식으로 부터 electronic effect( $\sigma$ )로 간주<sup>26)</sup>될 뿐만 아니라, 양( $\log k > 0$ )의 값이므로 가수분해 반응속도가 클수록 즉, 센 전자밀도( $\sigma_0 < 0$ )일

수록 제조활성이 증가함을 암시한다. 그리고 변수들의 부호가 모두 음의 값( $L_1$ ,  $E_s$  및  $B_4 < 0$ )이므로 치환기의 장축길이( $L_1$ )와 폭( $B_4$ )이 증가 할수록 활성이 감소됨을 의미한다.<sup>27)</sup> 따라서 ortho-치환기의 길이와 폭(bulkiness)이 작아야 할 것( $E_s < 0$ )임을 설명하고 있다.

벼의 경우(4 및 5식)에는 잡초(6 및 7식)의 경우와는 반대의 경향이어서 하므로 벼에 대한 제조활성을 낮추기 위하여는 ortho-치환기가 전자 끌개( $\sigma_o > 0$ )이어야 할 것( $\log k < 0$ )이며  $L_1$ 과  $E_s$ 값이 양의 값( $L_1$  및  $E_s > 0$ )으로 ortho-치환기는 다소 bulky하여야 할 것이다. 그리고 여기에서 제조활성 발현에 보편적으로 가장 큰 영향을 미치는 소수성( $\pi$ )에 대한 의존성이 나타나지 않는 이유는 이들 (S)자체가 이미 충분한 정도의 소수성을 유지하고 있음을 설명하고 있다.<sup>28)</sup> SAR식(Table 3)들은  $\log k$  ( $\sigma$ ),  $E_s$  및  $L_1$ 에 의존적으로 제조활성을 90% 이상 설명하고 있으므로 그 이외( $1-r^2$ )의 영향은 작을 것이며 correlation matrix로 부터 변수들의 상호간에는 서로 독립적이었다.

이상과 같은 결과에 의하여 ortho 이치환체의 제조활성 수준( $pI_{50} = 6.97 \sim 3.36$ )은 저하되지 않았다. 그리고 잔류성은 (S)의 pKa상수, 수용액의 pH 및 ortho-치환기(X)의 전자수수 관계에 의존적이며 urea bridge가 반응 중심이었다. 반면에 제조활성 반응은 가수분해 반응과 유사한 경로로 carbonyl group은 수용체로 부터의 protonation 반응이나 회합(H-결합)에 의하여, 그리고 ortho-치환기(X)는 steric effect( $L_1$  및  $E_s < 0$ )는 물론, 전자밀도에 의한 electronic effect( $\log k > 0$ )에 의존적으로 제조활성에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

다음 연구로는 보다 많은 ortho-이치환 benzenesulfonyl urea 유도체들을 합성하여 다양한 초종에 대한 SAR 탐색을 시도하고자 한다.

## 참 고 문 헌

1. Agrochemical Year Book (1994) Agrochemicals Industrial Association, Seoul Korea.
2. Harvey, J. Jr., J. J. Dulka and J. J. Anderson (1985) Properties of sulfometuron-methyl is an extremely potent and relective inhibitor of acetolactase synthase in *Salmonella typhimurium*. *J. Bio. Chem.* **259**, 8753-8759.
3. Kearney, P. C. and D. D. Kaufman (1988) Herbicides Chemistry: Degradation and Mode of Action., Ch. 3. Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
4. Ray, T. B., (1984) Site of action of chlorosulfuron. *Plants Physiol.* **75**, 827-8314.
5. Hogkins, W. C. (1993) AG Chem. New Compound Review: Vol. 11., AG Chem. Information Series., 6705 E. 71st St., Indianapolis IN. 46220 USA.
6. Baker, D. R., J. G. Fenyes and W. K. Morberg, (1991) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II Ch. 2., ACS., Washington D. C.
7. Kubinyi, H., (1993), QSAR;Hansch Analysis and Related Approaches, VCH, Weinheim.
8. Perrin, D. D. and W. L. F. Armarego (1988) Purification of Laboratory Chemicals, 3rd ed., Pergamon Press. Toronto.
9. John, D. C., and W. L. Matier, (1974) Trifluoroacetic acid cleavage of N-tert-butylamides, a new synthesis of primary sulfamides. *J. Org. Chem.* **39**, 566-570.
10. House, H. O., G. S. Nomura, D. V. Derveer, and J. E. Wissinger, (1986) Perhydroazulenes. 6,4-keto derivatives with bridgehead methyl substituents. *J. Org. Chem.* **51**, 2408-2412.
11. Kim, Y. J. (1995) Synthesis of New ortho-substituted Sulfonylurea Derivatives and Herbicidal Activity Analysis. M. Sc. Thesis, Graduate School of Chungnam National University. Korea.
12. Hansch, C. and A. Leo (1987) Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley & Sons, New York.
13. Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC:PAR, Biosoft, Cambridge, U.K.
14. Kavalek, J., S. E. Bahaje, and V. Sterba, (1984) Kinetics and mechanism of methanolysis of benzoyl derivatives of substituted phenylureas and phenylthioureas. *Coll. Czechoslovak. Chem. Commun.* **49**, 2103-2106.
15. Sung, N. D., H. J. Kim, H. S. Chang and D. W. Kim. (1993) Influence of 3-(N-methyl-N-X(sub.)phenylaminooxoacetyl) group on the herbicidal activity of imazethapyr derivatives. *J. Korean Agri. Chem. Soc.* **36**, 381-386.
16. Chou, J. and T. C. Chon (1987) Does-Effect Analysis with Microcomputers, Biosoft Cambridge, U.K.
17. Sung, N. D., C. B. Lee, J. W. Rhu and D. W. Kim (1995) Kinetics and hydrolysis mechanism of herbicidal N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-substituted-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide Derivatives. *Agri. Chem. & Biotech.* **38**, 455-462.
18. Ref. 6., Ch. 9.
19. Sung, N. D. (1989) Solvent dependence and component of LFER on the chemical shift of methylene proton in 1-(phenoxymethyl)benzotriazole derivatives. *J. Korean Chem. Soc.* **33**, 538-544.
20. Soloman, I. J. and R. Filler (1963) A new method of evaluating ortho  $\sigma$ -constants. *J. Am. Chem. soc.* **85**, 3492-3497.
21. Jonathan, J. S. and D. L. Macalady, (1993) Quantitative structure-activity relationship in bacterial and abiotic alkaline hydrolyses of para-substituted acetanilides. *J. Agri. Food Chem.* **41**, 1760-1766.
22. Sung, N. D., T. S. Ryu, H. S. Chang and D. W. Kim., (1994) Influence of 3-(N-methyl-N-X(sub.)phenylaminooxoacetyl) group on the herbicidal activity of imazapyr derivatives. *Agri. Chem. Biotech.* **37**, 516-521.
23. Magee, P. S. (1983) "IUPAC Pesticide Chemistry, Human welfare and the Environment," ed, by J. Miyamoto and Kearney. vol. 1. p. 251-260, Pergamon Press Oxford, New York.
24. Fujita, T. (1979) Structure-Activity Relationships., Quantitative Approach. The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch. 2. p.139-141, Nankodo, Tokyo.
25. Hansch, C. Yoshimoto, M. and M. M. Doll (1976) SAR in immunochemistry. 4. Inhibition of complement by benzyl-

- pyridinium ions. on the predictive value of correlation equations. *J. Med. Chem.* **19**, 1089-1093.
26. Gozzo, F., M. Masoero, L. Quadrelli and A. Zagni (1980) A novel series of O,O-dimethyl-O-(1,3-disub-1,2,4-triazol-5-yl)phosphorothioates, Part II, QSAR. *Pesti. Sci.* **11**, 314-323.
27. Miyamoto, J. Ed., (1983) IUPAC Pesticide Chemistry, Vol. 1. 233-242, Pergamon Press, Oxford.
28. Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure-activity relationships in penicillin derivatives. *J. Med. Chem.* **7**, 691-694.

---

### Herbicidal Activity and Persistency in Aqueous Solution of Ortho Disubstituted Benzenesulfonyl Urea Derivatives

Nack-Do Sung<sup>1\*</sup>, Yong-Jip Kim<sup>1</sup>, Hae-Sung Chang<sup>2</sup> and Dae-Whang Kim<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea; <sup>2</sup>KRICK, P. O. Box 9, Daedong-danji, Taejeon 305-606, Korea)

**Abstract:** The new sixteen herbicidal N-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-6-substituted(X)-benzenesulfonyl-N'-4,6-dimethoxy-pyrimidinyl-2-yl urea derivatives(S) were synthesized and their herbicidal activities( $pl_{50}$ ) *in vivo* against rice(*Oryza Sativa* L.), Barnyard grass(*Echinochloa orizicola*) and Bulrush(*Scirpus juncoides*) were measured by the pot test under paddy conditions. The structure activity relationship(SAR) were studied using the physicochemical parameters of ortho-substituents(X) and hydrolysis rate constant( $\log k$ ) and herbicidal activities by the multiple regression technique. The SAR suggested that the herbicidal activities were more dependant on the hydrolysis rate constant( $\log k > 0$ ) than the steric constants ( $E_s < L_1$  (or  $B_4 < 0$ ), small width( $B_4$ ) and length( $L_1$ )). Among them, halogens(**2** & **5**), methyl(**15**) and non(H) substituent(**1**) showed higher herbicidal activity for weeds which was not tolerant to rise and weeds. The herbicidal activity was increased and the persistency in aqueous solution was decreased by electron donating( $\sigma_0 < 0$ ) groups as ortho-substituent(X). From the relationship equation between herbicidal activity and hydrolysis rate constant, it was assumed that the both reactions would be proceeds with similar process. And the conditions on the ortho substituents to show higher herbicidal activity and the persistency in aqueous solution were also discussed.

---

\*Corresponding author