

N-(4,6-이치환-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide 유도체의 제조활성에 미치는 Hetero고리의 영향

성낙도^{1*} · 이상호¹ · 고영관² · 김대황²

¹충남대학교 농화학과, ²한국화학연구소

초록 : Aryl backbone의 ortho-위치에 (1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethyl group이 치환된 일련의 제조성 N-(4,6-이치환-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **1**과 N-(4,6-이치환-triazin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **2** 유도체들을 합성하고 벼(*Oryza sativa* L.)를 위시하여 논 잡초인 피(*Echinochloa crus-galli*)와 올챙이 고랭이(*Scirpus juncooides*) 및 물달개비(*Monochoria vaginalis* presl.)를 대상으로 측정된 제조활성(pI₅₀)과 헤테로 고리 및 헤테로 고리상 4,6-이치환기의 변화에 따른 구조활성 관계(SAR)를 검토하였다. 그 결과 특히, 피에 대한 제조활성 조건으로 헤테로 고리는 소수성(log P < 0)이, 그리고 4,6-이치환기는 분자궤질(M_R)_{opt} = 14.58 cm³/mol 상수가 가장 큰 영향을 미치는 요인이었다. 이들 두 상수(log P 및 MR)의 적정값(optimum value)을 만족하는 4,6-이치환기(X 및 Y)로는 dimethoxy group(**1a** 및 **2c**)이었으며 pyrimidine-치환체(**1a**)는 triazine-치환체(**2c**)보다 피에 대하여 선택적으로 양호한 제조활성(Δobs.pI₅₀ = 1.12)을 나타내었다. 그리고 벼와 피에 대한 sulfonyl urea계 화합물의 선택성은 ortho-치환된 aryl backbone보다 4,6-이치환된 헤테로 고리의 구조에 의존적이었다.(1996년 2월 13일 접수, 1996년 7월 8일 수리)

서 론

농업방식의 전환과 약제 저항성 잡초의 출현으로 sulfonyl urea계 화합물의 제조활성과 잔류성은 정량적인 구조-활성관계(QSAR)의 지속적인 연구에 의하여 개선되고 있으나¹⁾ 특히, 선택성과 잔류성에 관하여는 아직도 해결하여야 할 여지가 많은 것으로 알려지고 있다.²⁾

Aryl backbone으로 구성된 sulfonyl urea계 제조성 화합물들의 긴 잔류성과 화분과 잡초들에 대한 제조활성의 개선을 도모하기 위하여 저자들은 ortho-이치환된 N-2-(1-hydroxy-2-fluoro)-ethyl-6-치환-benzenesulfonyl-N-dimethoxypyrimidine-2-yl urea 유도체들에 대한 제조활성³⁾과 수용액중에서 benzene 및 pyridylsulfonyl urea 유도체들의 분해반응 메카니즘^{4,5)} 등에 관하여 보고한 바 있다. Sulfonyl urea계 화합물들은 imidazolinone, triazine, pyrimidine 및 pyrimidine ether계 화합물과 더불어 acetolactate synthase(ALS) 저해제⁶⁾로 식물체의 중별로 분자내 각기 다른 위치에서 선택적인 제조활성 반응에 관여한다.⁷⁾ 그러나 수용액중에서 분해반응은 주로 aryl backbone에 결합된 치환기의 전자 수수관계에 영향을 받는 pKa상수와 수용액의 pH에 의존적으로 urea bridge에서만 일어난다.⁴⁾

본 연구에서는 aryl backbone의 ortho-위치에 (1,1-eth-

ylenedioxy-2-fluoro)ethyl group이 치환된 N-(4,6-이치환-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide 유도체들을 합성하고⁸⁾ 정량적으로 검토된 바 없는 헤테로 고리와 헤테로 고리상 4,6-이치환기들의 변화에 따라 벼를 위시하여 논 잡초인 피와 올챙이 고랭이 및 물달개비 등을 대상으로 측정된 제조활성과의 관계(SAR)⁹⁾를 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 사용된 2-bromothiophenol, chloromethylmethyl ether, phenylchloroformate 등 대부분의 시약들은 주로 Aldrich제나 Fluka제의 1급 시약을, 그리고 methylene chloride, tetrahydrofuran(THF), acetonitrile, ethylacetate 및 n-hexane 등 용매들은 알려진 방법¹⁰⁾에 따라 정제하여 사용하였다. 또한, n-butyl lithium, magnesium sulfate, sodium hydride 등은 Junsei 제 Ep급 시약을 썼다.

합성된 화합물들의 구조는 실온의 deuteriochloroform 중에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker AM-300 모델(300 MHz) NMR spectrometer로 얻은 NMR 스펙트럼으로 확인하였으며 chemical shift는 σ (ppm)값으로 표기하였다. 화합물의 녹는점은 Thomas-Hoover 모델의

찾는말 : N-(4,6-disub. pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, SAR, Herbicidal activity., Heterocyclic group.

*연락처

용점 측정기를 사용하였다. 그리고 반응의 진행여부는 Thin layer chromatography(TLC)로 확인 하였으며 silica gel (Merck사의 70~230 mesh)이 채워진 column chromatography(CC)를 이용하여 혼합물들을 분리하고 정제하였다.

1-bromo-2-(methoxymethyl)thiobenzene, (i) : 2-bromothiophenol, 1.9 g(10 mM)을 methylene chloride 30 ml에 희석한 후, 잘 저어주면서 실온에서 triethylamine, 1.1 g(11 mM)과 chloromethylmethyl ether, 0.9 g(11 mM)을 온도가 올라가지 않게 조절하면서 천천히 가한다. 실온에서 하루동안 반응시키고 methylene chloride 50 ml로 희석한 다음에 10% sodium bicarbonate 용액으로 3회 세척하여 준다. 유기층을 분리하여 magnesium sulfate로 건조하고 농축한 다음에 CC로 분리 정제하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 3.44(s, 3H), 5.01(s, 2H), 6.98~7.08(m, 1H), 7.21~7.31(m, 1H), 7.49~7.62(m, 2H).

2-(fluoroacetyl)phenylmethoxymethyl sulfide, (ii) : 질소 기체하에서 **i**, 1.17 g(5 mM)을 넣고 잘 건조된 THF 50 ml를 주입하여 희석한다. 용액의 온도를 -78°C 로 유지하고 n-butyl lithium 2.2 ml(5 mM)를 온도가 올라가지 않게 조절하면서 10분 동안 천천히 주입한다. 이 혼합용액을 -78°C 에서 30분간 반응시키고 ethylfluoroacetate, 1.06 g(2 eq. 10 mM)을 잘 건조된 THF 5 ml에 희석시켜 온도가 오르지 않도록 하면서 천천히 주입한다.¹¹⁾ 1시간 동안 저어주고 염화암모늄 포화용액(30 ml)으로 quenching한다. Ethyl acetate(50 ml)를 가하여 유기층을 분리한 후에 유기층은 포화 소금물(20 ml)로 세척하였다. 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 여과한 다음에 감압 농축시키고 CC로 분리정제(hexane : ethylacetate=4 : 1)하였다.¹²⁾ M.p.;64~65°C, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 3.44 (s, 3H), 4.98(s, 2H), 5.42(d, 2H, J=47 Hz), 7.29~7.35(m, 1H), 7.47~7.60(m, 2H), 7.75~7.81(m, 1H).

2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylphenyl methoxymethyl sulfide, (iii) : **ii**, 1.07 g(5 mM)을 ethylene glycol 10 ml에 suspension 시키고 0°C 에서 chlorotrimethylsilane, 2.17 g(20 mM)을 천천히 가한다. 상온에서 12시간 동안 저어준 다음에 sodium carbonate(1 g)를 넣고 methylene chloride 50 ml로 희석하고 10% sodium bicarbonate 용액으로 3회 세척한다. 유기층을 분리하여 magnesium sulfate로 건조하고 여과한 후에 여액을 CC로 분리하고 정제하였다.¹³⁾ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : 3.5(s, 3H), 3.8~4.4(m, 4H), 4.5(s, 1H), 5.1(s, 2H), 5.2(s, 1H), 7.4~7.6(m, 4H).

2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide, (iv) : **iii**, 1.29 g(5 mM)을 20 ml 물-methylene chloride(v/v, 1 : 4)에 현탁하고 0°C 에서 염소기체를 1시간 동안 통과시킨 다음에 methylene chloride 50 ml로 용

액을 희석하여 물 20 ml로 2회 세척하고 유기층을 분리한다. 분리된 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 여과하여 농축한 후에 ethyl acetate 20 ml에 녹이고 0°C 에서 암모니아 수용액 5 ml를 가한다. 1시간 동안 저어준 후에 ethyl acetate 30 ml로 희석하여 소금물 30 ml로 세척하고 유기층을 분리한다.¹²⁾ 분리된 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 여과하여 농축시킨 다음에 CC(ethylacetate/n-hexane)로 분리, 정제하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.1~4.4(m, 4H), 4.6(s, 1H), 5.3(s, 1H), 5.9(bs, 2H), 7.5~8.3(m, 4H).

N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)phenylcarbamate, (v) : 2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine, 1.55 g (10 mM)을 THF 50 ml에 녹이고 질소 기체하의 -78°C 에서 n-butyl lithium, 4.4ml(10mM)를 서서히 가한다. 10분후에 chlorotrimethylsilane, 12.7 ml(10 mM)를 넣고 다시 10분간 저어주었다. n-butyl lithium, 4.4 ml(10 mM)를 -78°C 에서 서서히 가하고 10분간 저어준 다음에 phenylchloroformate, 1.56 g(10 mM)을 THF 10 ml에 녹여 넣는다. 30분간 충분히 섞은 다음에 포화 암모늄 수용액으로 quenching하고 ethylacetate 100 ml를 넣어 유기층을 분리하였다. 분리액을 magnesium sulfate로 건조하고 농축한 후에 ethylether/hexane으로 재결정하여 고체 화합물을 얻었다.¹⁴⁾ M.p.;124~125°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.9(s, 6H), 5.87(s, 1H), 7.16~7.53(m, 5H), 7.83 (br, s, 1H).

이와 같은 방법으로 4,6-이치환된 2-aminopyrimidine 유도체들과 phenylchloroformate를 반응시켜 **v**의 유도체들을 합성하였다.

N-(4-Methyl-6-methoxytriazin-2-yl)phenylcarbamate, (vi) : 2-amino-4,6-dimethoxytriazine, 1.4 g(10 mM)과 diphenyl carbonate, 2.14 g(10 mM)을 잘 건조된 THF 20 ml로 희석한 다음에 0°C 로 온도를 내리고 60% sodium hydride(0.4 g)를 천천히 넣는다. 온도를 서서히 올려서 실온에서 3시간 동안 환류시키고 온도를 다시 0°C 로 내린다. 다음에 물을 조금씩 가하여 반응하고 남은 sodium hydride를 처리한 후, 5% 염산 용액으로 중화시키고 ethyl acetate로 추출하였다. 분리된 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 농축한 후에 CC(ethylacetate/n-hexane=1 : 3)로 분리, 정제하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.5(s, 3H), 3.95(s, 3H), 7.0~7.2(m, 5H), 8.75(s, 1H).

이와 같은 방법으로 4,6-이치환된 2-aminotriazine 유도체들을 diphenyl carbonate와 반응시켜 4,6-이치환된 triazine-2-ylphenyl carbamate유도체들을 합성하였다.

N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide, 1a : **iv** 1.32 g(5 mM)을 잘 건조된 acetonitrile 30 ml에 녹인 다음에 실온에서 **v**, 1.37 g(5 mM)과 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene(DBU), 0.9 g(6 mM)을 넣고 30분 동안 잘 저어준 다음에 5% 염산으로 중화시키고 ethyl acetate로

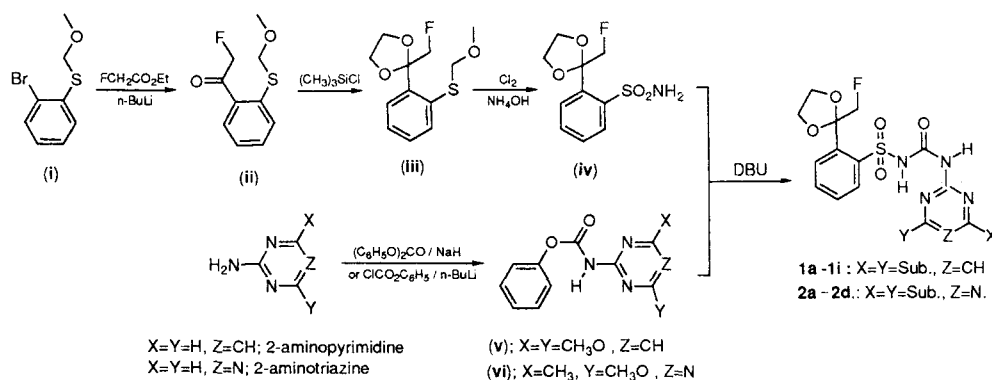


Fig. 1. Synthetic process of N-(4,6-disub. pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide Derivatives.

Table 1. Physicochemical parameters of 4,6-disubstituted heterocyclo groups in **1** and **2** derivatives

Comps.	Substituents			Vw. ^a	μ^b	log <i>P</i>	$\sum M_R^c$	I ^d
	X	Y	Z					
1a	-OCH ₃	-OCH ₃	CH	1.182	4.23	0.701	15.74	1
1b	-CH ₃	-CH ₃	CH	1.020	2.12	0.839	11.30	1
1c	-CH ₃	-OCH ₃	CH	1.101	3.18	0.766	13.52	1
1d	-Cl	-CH ₃	CH	1.031	2.01	0.947	11.68	1
1e	-Cl	-OCH ₃	CH	1.112	2.75	0.873	13.90	1
1f	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	CH	1.289	2.46	1.579	21.20	1
1g	-Cl	-N(CH ₃) ₂	CH	1.300	2.62	1.740	21.58	1
1h	-CH ₃	-OC ₂ H ₅	CH	1.255	3.18	1.295	18.12	1
1i	-Cl	-OC ₂ H ₅	CH	1.266	2.75	1.402	18.50	1
2a	-CH ₃	-CH ₃	N	0.977	0.18	-0.197	11.30	0
2b	-CH ₃	-OCH ₃	N	1.058	0.90	-0.177	13.52	0
2c	-OCH ₃	-OCH ₃	N	1.139	1.88	-0.154	15.74	0
2d	-Cl	-OCH ₃	N	1.069	1.10	-0.090	13.90	0

^aVan der Waals volume(\AA^3),¹⁷ ^bDipole moment, Debye(10^{-18} e.s.u.), ^cMolar refractivity(cm^3/mol) constant of 4,6-disubstituents(X & Y) on the heterocyclo group., ^dIndicator variable(1=pyrimidine & 0=triazine).

추출하였다. 이 용액을 magnesium sulfate로 건조하고 여과, 농축하여 백색의 고체 화합물 **1a**를 얻었다. M.p.; 170~172°C, ¹H-NMR (CDCl₃), δ : 3.8(s, 6H), 4.3(s, 1H), 5.1(s, 1H), 5.55(s, 1H), 7.3~7.6(m, 3H), 8.1~8.3(m, 1H), 11.8(s, 1H).

이와 같이 **v**와 **vi** 등의 유도체들과 **iv**와의 반응으로 N-(4,6-이치환-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **1**과 N-(4,6-이치환-triazin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **2** 유도체들을 각각 합성하였으며⁸⁾ 그 과정을 Fig. 1에 요약하였다.

물리-화학 파라미터

헤테로 고리와 헤테로 고리상의 4,6-이치환기 변화에 따르는 물리-화학 파라미터¹⁵⁾와 관찰된 제조활성 값(obs. pI₅₀)들은 QSAR PC:PAR 프로그램¹⁶⁾을 이용하여 SAR 식을 계산하였다. 통계값 중에서 n은 각 회귀분석에 쓰인 화합물의 수이고 r은 상관계수이다. 또한 r²은 결

정계수이고, F는 계산된 F값이며 s는 표준편차를 나타낸 것이다.

SAR분석에 사용된 물리-화학 파라미터들은 4,6-이치환된 pyrimidinyl group이나 triazinyl group의 값들이다. 입체효과(ES) 대신에 사용한 Van der Waals(Vw) 체적(\AA^3)은 문헌^{17,18)}에 의하여 계산된 값이며 전자효과(σ) 대신에 사용한 쌍극자 능률(μ)¹⁹⁾은 PC MODEL 프로그램으로 계산하였다.²⁰⁾ 또한, 소수성(π) 상수의 경우에는 CLOGP 프로그램으로 log *P*를 계산하여 각각 사용하였다.²¹⁾ 그러나 분자굴절(M_R) 상수(cm^3/mol)¹⁵⁾는 4,6-이치환기의 값이며 지시변수(I)가 0인것은 헤테로 고리가 triazine이고 1로 표기된 것은 pyrimidine인데 이들 물리-화학 파라미터들을 Table 1에 정리하였다.

제조활성 검정

멸균된 논 토양(60 cm³)에 포트당 비료(N:P₂O₅:K₂O = 5:9:7) 1g씩을 혼합하고 제조활성 검정대상으로 벼 (*Oryza sativa* L.)를 위시하여 논 잡초인 피(*Echinochloa*

Table 2. Melting points and herbicidal activities(pl_{50}) of **1** and **2** derivatives *in vivo* against *Oryza Sativa* L. and 3 weeds

Compds	M.P(°C)	<i>Oryza sativa</i> L. ^a			<i>Echinochloa crus-galli</i>			<i>Scirpus Juncooides</i>			<i>M. vaginalis presl.</i>		
		Obs.	Calc. ^b	Dev.	Obs.	Calc. ^b	Dev.	Obs.	Calc. ^b	Dev.	Obs.	Calc. ^b	Dev.
1a	170~172	4.36	4.26	0.10	5.48	5.50	-0.02	4.78	4.72	0.06	4.72	4.63	0.09
1b	205~207	4.76	4.67	0.09	4.36	4.38	-0.02	4.34	4.39	-0.05	4.22	4.22	0.00
1c	215~217	4.59	4.46	0.13	5.10	4.95	0.15	4.64	4.55	0.09	4.56	4.42	0.14
1d	186~196	4.77	4.91	-0.14	4.10	4.05	0.05	4.35	4.42	-0.07	4.23	4.35	-0.12
1e	210~212	4.86	4.87	-0.01	4.28	4.52	-0.24	4.66	4.59	0.07	4.60	4.56	0.04
1f	- ^c	7.08	6.74	0.34	2.13	2.37	-0.24	5.26	5.02	0.24	6.22	5.79	0.43
1g	- ^c	7.05	6.88	0.17	1.98	1.92	0.06	5.11	5.04	0.07	6.08	5.98	0.10
1h	187~189	5.61	5.86	-0.25	3.58	3.48	0.10	4.76	4.92	-0.16	5.15	5.42	-0.27
1i	165~170	5.83	6.27	-0.44	3.16	3.01	0.15	4.70	4.96	-0.26	5.15	5.55	-0.40
2a	197~198	4.93	5.03	-0.10	4.74	4.93	-0.19	5.32	5.30	0.02	5.11	5.05	0.06
2b	200~201	5.39	5.10	0.29	5.60	5.14	0.46	5.62	5.48	0.14	5.55	5.34	0.21
2c	213~215	4.96	5.03	-0.07	5.18	5.44	-0.26	5.62	5.64	-0.02	5.62	5.63	-0.01
2d	190~195	5.01	5.14	-0.13	5.01	5.03	-0.02	5.36	5.50	-0.14	5.18	5.45	-0.27

^aThree-leaf stage., ^bThe values were calculated according to the equations in Table 3. ^cliquid phase at room temperature.

Table 3. Correlation equations on the herbicidal activities (pl_{50}) *in vivo* against rice(*Oryza sativa* L.) and 3 weeds

Species	Eq No.	μ	Vw	$\log P$	$(\log P)^2$	I_1	C	n^a	s^b	F^c	r^d
<i>Oryza sativa</i> L. ^e	1	-0.544 (0.477)	5.431 (4.970)	1.062 (1.425)		-0.631 (2.118)	0.027 (5.024)	13	0.267	29.98	0.968
<i>Echinochloa crus-galli</i>	2	0.355 (0.113)		-2.196 (1.743)	-0.287 (0.721)	1.237 (1.305)	4.440 (0.325)	13	0.247	67.96	0.986
<i>Scirpus juncooides</i> .	3	-0.028 (0.076)	2.400 (0.513)			-0.966 (0.156)	2.962 (0.523)	13	0.155	29.59	0.953
<i>Monochoria vaginalis presl.</i>	4		3.341 (1.229)	0.913 (0.376)		-1.917 (0.415)	1.962 (1.356)	13	0.258	21.70	0.937

^aNumber of compounds used in regression analysis., ^bStandard error., ^cCalculated F value., ^dCorrelation coefficient. & ^eThree-leaf stage.

crus-galli), 올챙이 고랭이(*Scirpus juncooides*) 및 물달개비 (*Monochoria vaginalis presl.*) 등 4종의 영양체를 토양 표층에 재식하고 미리 육묘에 둔 벼의 묘(3엽기)를 포트당 1본씩 2 cm 깊이로 심었다. 2 cm 깊이로 담수하여 1일이 경과한 후에 4 kg/ha 수준(1,000 ppm)의 시료 화합물을 용매(acetone)에 녹이고, 비 이온성 계면활성제(Tween-20)가 첨가된 물에 각각 1:1(v/v)이 되도록 희석한 4 ml의 화합물을 골고루 침지 처리 하였다.

온실내에서 2~3주간 생육시킨 다음에 제초효과를 형태와 생리학적 관찰 근거에 의한 평가 방법²²⁾에 따라 조사된 제초활성 검정 결과(%)를 Dose-Effect analysis 프로그램²³⁾에 적용하여 구한 관측된 50% 제초 활성값(obs. pl_{50})들을 Table 2에 정리하였다.

결과 및 고찰

제초 활성

벼의 3엽기를 포함하여 논 잡초인 피와 올챙이 고랭이 및 물달개비 등 4종의 초종들을 대상으로 측정된 제초 활성(Obs. pl_{50})과 4,6-이치환 헤테로 고리의 변화에 따른 구조-활성관계(SAR)식 (Table 3)으로 계산된 제초활성(Calc. pl_{50}) 그리고 이들 두 값들의 차(Dev.)를 Table 2에

정리하였다. 차(Dev.)가 비교적 작은 것으로 보아 calc. pl_{50} 값을 계산하는데 이용된 SAR식들(0.983>r)이 제초 활성을 잘 설명(96%)하는 것으로 믿어진다.

관측값(obs. pl_{50})을 근거로하여 벼와 잡초들 사이의 제초활성을 "4 분할법"²⁴⁾으로 검토한 바, 벼-피 그리고 물달개비-올챙이 고랭이 사이의 제초활성 관계를 제외하고는 여기에서 다룬 화합물들이 모두 일정한 경향성이 없이 (A)~(D)의 전 영역에 걸쳐 고르게 분포된 양상을 나타내었다. 한 예로, 벼-피 사이의 제초활성 관계(Fig. 2)식(Obs. pl_{50} (벼) = -0.638(피)Obs. pl_{50} + 8.007, $r=0.873$)으로 부터 두 초종사이의 제초활성은 반비례적인 관계를 나타냄으로써 벼와 피사이에는 선택성이 있음을 시사하였다. 즉, ethoxy-치환체(**1h** 및 **1i**)들과 특히, (A)영역에 위치한 N,N-dimethylamino-치환체(**1f**과 **1g**)들은 벼>물달개비>올챙이 고랭이>피의 순서로 피보다 벼에 대하여 뚜렷한 약해를 보인 반면에 나머지 (D)영역의 화합물들은 methyl이나 methoxy-치환체들로 피에 대하여 선택적인 제초활성을, 그리고 4-methyl-6-methoxy-치환체(**2b**)는 두 초종에 대하여 모두 제초활성($pl_{50}=5.39\sim 5.60$)을 나타내었다. 그리고 triazine 고리 치환체(**2**)들이 벼보다 피에 대하여 우세한 제초활성을 보였다. 그러나 ortho-이치환된 benzenesulfonyl urea 유도체에 있어서

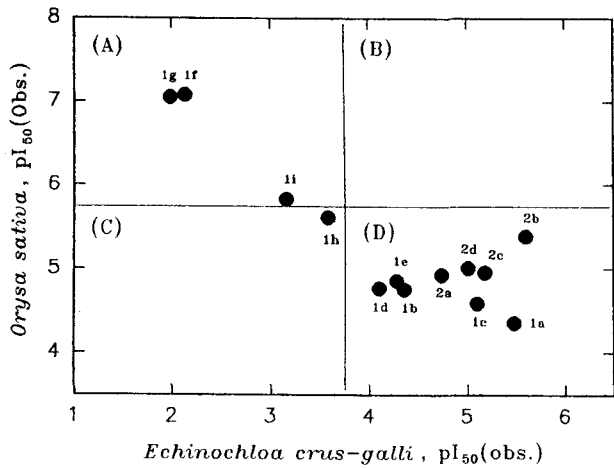


Fig. 2. Four division plots between herbicidal activities(obs. pI₅₀) in vivo against rice(*oryza. sativa* L.) and barnyard grass(*Echinochloa crus-galli*).

dimethylamino group이 결합된 경우에는 피에 대하여 높은 제초활성(obs.pI₅₀=6.62)을 나타내었다.³⁾

물달개비-올챙이고랭이와의 제초활성은 비례적인 관계로써 **1f**와 **1g**는 물달개비에 그리고 methoxy-치환체(**2b** 및 **2c**) 등은 이들 두 초종에 대하여 모두 비교적 강한 제초활성을 나타내었다. 특히, 4,6-dimethoxypyrimidine-치환체(**1**)는 벼(obs.pI₅₀=4.36)를 제외한 피(obs.pI₅₀=5.48)에 대하여 선택적으로 양호한 제초활성(Δ obs.pI₅₀=1.12)을 보임으로써 이는 문헌과 유사한 경향을 나타내는 결과였다.¹⁾

헤테로 고리의 영향

벼(3엽기)를 포함한 3종의 논 잡초들에 대한 4,6-이치환 헤테로 고리의 변화에 따른 구조-활성 관계(SAR)를 검토하기 위하여 유도된 SAR식($0.937 > r$)들을 Table 3에 정리하였다. SAR을 유도하는 모든 경우에 4,6-이치환기들의 전자효과(\sum_{em})보다 쌍극자능을(μ)을 변수로 하였을 때가 상관성이 월등하게 높은 경향을 보여주었다. 따라서 4,6-이치환기는 입체효과($M_R < 0$) 뿐만 아니라, 수용체와의 charge-dipole, dipole-dipole 및 dipole-induced dipole 등의 상호작용에 관여하는 것으로 예상된다. 여기에서 전자효과(σ) 대신에 사용된 μ 값은 벤젠 고리상의 전자밀도($\sigma < 0$)인 meta 및 para-치환기 상수와의 1차식 관계($\mu = \sigma_m$ (또는 σ_p)+C)로부터 σ_m 가 σ_p 상수보다 양호한 상관성($r = \sigma_m > \sigma_p$)을 나타내었다. 이는 벤젠 고리와 p-치환기 사이의 비편재화에 기인하기 때문이며 이와 같은 논의로부터 전자효과의 척도로 μ 값이 SAR분석에 사용되기도 한다.¹⁹⁾ 그러므로 전하분리의 정량적 척도인 μ 값은 비공유 결합을 통한 약제-수용체 상호작용을 설명하는데 유용하다.

벼에 있어서는 (1)식에서 알 수 있는 바와같이 소수성(log P)이 전자효과(μ) 및 입체효과(Vw)보다 큰 영향을 미치고 있다. 따라서 쌍극자능을 값이 작을수록($\mu < 0$), 치환기가 bulky할수록 (Vw>0) 그리고 log P는 양의 최

소값($(\log P)_{\text{min}} = 0.452$) 이상으로 클수록 약해를 증가시킬 것으로 예상되므로 이들 변수의 계수부호가 반대이어야 약해를 경감시키는 조건이 될 것이다. 이같은 사실은 앞서 제초활성(Fig. 2)에서 검토된 바와 같이 pyrimidine 고리상에 4,6-이치환기로서 methyl이나 methoxy group보다 센 전자밀도($\sigma < 0$)이고 더욱 bulky한 N,N-dimethylamino-치환체(**1f** 및 **1g**)가 치환되었을 경우에는 벼의 생장에 큰 약해를 미칠 것이라는 사실을 잘 설명하고 있다. 또한, log P와 Vw의 계수가 양의 값으로 같은 경향을 나타내는 것은 이들 변수들 간에 비례관계가 성립하기 때문으로 보아진다.¹⁷⁾

피에 있어서는 벼에서와 마찬가지로 log P가 제일 큰 영향을 미쳤으며 (2)식으로 부터 log P의 적정값은 -3.83이었다. 그러므로 이 음의 log P에 가까운 값을 갖는 triazine-치환체(**2**)들이 제초활성을 증가시킬 것임을 예상($I_1 > 0$)할 수 있으며 log P 상수만으로 구성된 이차식($r = 0.96$)은 제초활성($(\log P)_{\text{opt}} = -0.32$)의 약 92%($100r^2$)를 설명하였다. 따라서 벼와 피의 제초활성은 약제의 흡수와 이동에 관여하는 자유에너지 척도²⁰⁾인 log P에 의존적이므로 벼에 있어서는 log P가 작을수록 약해가 경감되는 반면에 피의 경우에는 적정값($(\log P)_{\text{opt}} = -3.83$)을 만족하는 즉, 큰 음의 log P값을 갖는 치환기를 도입 함으로써 벼와 피 두 초종에 대하여 차별적으로 제초활성을 조절 할 수 있을 것으로 판단된다. 여기에서 소수성이 결여(log P<0)된 적정값은 hetero 고리에 국한된 값(Table 1)을 의미하는 것이지 분자전체의 소수성을 나타내는 것이 아니다.

한편, 올챙이고랭이의 경우 (3)식은 (1)식과 같은 경향으로 쌍극자능을 값이 작을수록 ($\mu < 0$) 그리고 입체효과가 클수록(Vw>0) 제초활성을 증진시킬 것으로 예상되며 이들 변수들이 제초활성의 94% ($100r^2$)를 설명하고 있다. 또한, 물달개비에 대한 제초활성 관계를 나타낸 (4)식으로부터 Vw와 log P가 양의 값으로 클수록 큰 제초 활성을 나타낼 것이다. 따라서 올챙이고랭이와 물달개비는 벼의 경우와 같은 물리-화학 파라미터들이 같은 경향($\mu < 0$, Vw 및 log P>0)을 나타냄으로써 피의 제초활성 조건과는 상이함을 나타내고 있다. 또한 지시변수(I)에 의하면 피의 경우에는 pyrimidinyl group ($I_1 > 0$)이 개선된 제초활성을 나타내고 있음을 설명하고 있다.

4,6-이치환기의 영향

헤테로 고리의 4,6-이치환기(X 및 Y)의 변화에 따른 제초활성에 미치는 치환기 효과를 정량적으로 검토하기 위하여 여러가지 물리-화학 파라미터와의 관계를 검토한 바에 의하면 분자굴절($\sum M_R$)상수¹⁵⁾만이 가장 유의할만한 상관성($0.94 > r$)을 나타내었다. 벼에 있어서 M_R 상수와 관측된 제초활성(obs. pI₅₀)과의 관계($pI_{50} = 0.035 M_R^2 - 0.925 M_R + 10.925$, $r = 0.947$)로부터 M_R 상수의 최저값은 $13.21(\text{cm}^3/\text{mol})$ 이었다. 그러므로 이 값을 중심으로 크거나 작을 경우에 약해를 유발하게 될 것이다. 따라서 벼에 있어서 약해를 가장 작게 미치는 4,6-이치환기(X

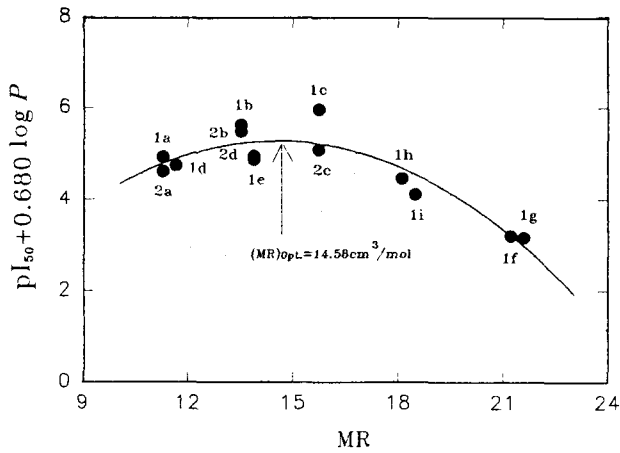


Fig. 3. Plots of $\text{sum}(pI_{50} + 0.680 \log P)$ vs. molecular refractivity (M_R) constant of 4,6-disubstituents on the heterocyclic group., Eq. (5).

및 Y)의 M_R 값이 $13.21(\text{cm}^3/\text{mol})$ 로 최소가 되는 치환기로는 methyl이나 methoxy-치환체이어야 하며 이에 해당되는 화합물들은 대략 **1a**, **1b** 및 **1c** 등(Fig. 2)이었다.

피의 경우에 M_R 상수를 변수로 한 (5)식은 제조활성의 95%(100 r^2)를 설명하고 있다.

$$\text{피: } pI_{50} = -0.046M_R^2 + 1.342M_R - 0.680 \log P - 4.476 \quad (5)$$

(0.012) (0.382) (0.242) (2.907)

(n = 13, s = 0.392, F = 33.89 및 r = 0.958)

M_R 상수에 대한 의존성을 나타낸 (5)식($pI_{50} = -0.046(M_R - 14.58)^2 - 0.680 \log P + 5.302$)으로부터 $\text{sum}(pI_{50} + 0.680 \log P)$ 과 M_R 상수와의 관계(Fig. 3)에 따르면 M_R 상수의 적정값은 $14.58(\text{cm}^3/\text{mol})$ 이었다. 따라서 이 값($(M_R)_{\text{opt.}} = 14.58 \text{ cm}^3/\text{mol}$)을 만족하는 치환기로는 methyl-치환체(**2b** 및 **2d**)나 methoxy-치환체(**1a** 및 **2c**)들로서 큰 제조활성(Fig. 2)을 나타내고 있다.

여기에서 M_R 상수는 기질분자의 분극율에 비례하는 양이며 체적(molar volume)의 단위(cm^3/mol)을 가지고 있을 뿐만 아니라, 온도에 의존성이 아주 작은 양에 해당하는 값이다.²⁶⁾ 또한, (5)식에서 a항 계수의 부호가 음($M_R < 0$)의 값이므로 헤테로 고리상의 4,6-치환체들을 이들 초종과 제조 활성반응에서 분산력($M_R > 0$)으로 작용하지 않고 식물체내 ligand macromolecule과의 상호작용에 있어서 입체효과(Es)에 의존적임을 암시하고 있다.²⁷⁾ 그리고 M_R 과 π 상수 이외(1- r^2)는 전자효과(σ)가 영향을 미칠 것이며 correlation matrix로 부터 SAR분석에 이용된 변수들 사이에는 상호 독립적이었다.

이상과 같은 검토 결과, 벼와 잡초 특히, 피사이의 제조활성에 미치는 요인은 주로 $\log P$ 와 M_R 상수에 의존적이었다. 이는 acetohydroacid synthase로 알려진 ALS의 활성을 차단하거나 결사슬 아미노산의 생합성을 저해²⁸⁾하는데 heterocyclo group은 소수성과 charge-dipole 등의 상호작용으로 그리고 4,6-이치환기는 입체효과($M_R < 0$) 등으로 영향을 미치기 때문으로 믿어진다. 피에

대한 제조활성 조건으로는 4,6-이치환 헤테로 고리 치환체의 소수성($\log P < 0$)과 그리고 분자굴절($(M_R)_{\text{opt.}} = 14.58 \text{ cm}^3/\text{mol}$)상수의 적정값에 가까운 값을 갖는 4,6-dimethoxytriazine 고리(**2c**)가 치환되어야 한다. 반면에 벼에 대하여 가장 작은 약해를 나타내는 치환체로는 $\log P$ 값이 작고 M_R 상수가 최소값($13.21 \text{ cm}^3/\text{mol}$)을 가지는 4,6-dimethoxypyrimidine-치환체(**1a**)라는 사실을 잘 설명하고 있다. 따라서 **1a**와 **2c**의 제조활성을 비교한 바, **1a**가 **2c**보다 피에 대하여 선택적($\Delta \text{obs. } pI_{50} = 1.12$)으로 양호한 제조활성을 나타내었다. 그리고 일련의 연구로부터 sulfonyl urea계 화합물들의 벼와 피에 대한 선택적인 제조활성은 ortho-치환된 aryl backbone³⁾보다 4,6-이치환된 헤테로고리의 구조에 의존적이라는 사실을 알았다.

다음 연구로는 aryl backbone에 비 치환(H)된 sulfonyl-urea 분자의 형태와 반응성 그리고 ortho- 위치에 (1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethyl group이 열린 형태의 (1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethyl group이 치환된 일련의 benzene-sulfonyl urea계 화합물들에 대한 구조와 제조활성(SAR)에 관하여 검토하고자 한다.

참 고 문 헌

- Baker, D. R., J. G. Fenynes and W. K. Morberg (1991) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II, Ch. 2., ACS, Washington D. C.
- Kearney, P. C. and D. D. Kaufman (1988) Herbicides Chemistry; Degradation and Mode of Action, Ch. 3., Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
- Sung, N. D., Y. J. Kim, H. S. Chang and D. W. Kim (1995) Herbicidal Activity and Persistency in Aqueous Solution of Ortho Disubstituted Benzenesulfonyl urea Derivatives, *Agri. Chem. & Biotech.*, **38**, 570-576.
- Sung, N. D., C. B. Lee, J. W. Ryu and D. W. Kim (1995) Kinetics and Hydrolysis Mechanism of Herbicidal N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1-hydroxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide Derivatives, *ibid.*, **38**, 455-462.
- Sung, N. D., G. J. Lee, Y. J. Kim and D. W. Kim (1996) Smile Rearrangement of Herbicidal Flazasulfuron, *ibid.*, **39**, 70-76.
- Larossa, R. A. and J. V. Schloss (1984) The Sulfonyl urea Herbicide Sulfometuron-Methyl is an Extremely Potent and Selective Inhibitor of Acetolactate Synthase in *Salmonella typhimurium*, *J. Bio. Chem.*, **259**, 8753-8759.
- Ref. 1. Ch. 3. Plant Biochemistry, Environmental, Properties and Global Impact of the Sulfonylurea Herbicides. p 40.
- Lee, S. H. (1995) Conformation and Structure-Activity Relationships of Herbicidal Benzenesulfonyl urea Derivatives., M. Sc. Degree Thesis., Graduate School, Chung-Nam National University., Taejon Korea.
- Hansch, C. Ed., (1990) Comprehensive Medicinal Chemistry. Vol. 4. p.497-734. Pergamon Press. Toronto.
- Perrin, D. D. and W. L. F. Armarego (1988) Purification of Laboratory Chemicals (3rd ed.), Pergamon Press, Oxford.

11. Vacchia, L. D. and I. Vlattas (1977) Lithuation of 4,4-Dimethyl-2-(2-trienyl)-2-oxazoline, *J. Org. Chem.*, **42**, 2649-2654.
12. Kim D. W., Y. K. Ko and S. H. Kim (1992) A New and Facile Synthesis of Sulfonyl chlorides., *Synthesis*, 1203-1205.
13. Chan, T. H., M. A. Brook and T. Chaily (1947) A Simple Procedure for the Acetylation of Carbonyl Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3072-3076.
14. Brown, D. J. (1962) The Pyrimidines., The Chemistry of Heterocycle Compounds, Vol 16. John Wiley & Sons Ins. N.Y. USA.
15. Hansch, C. (1987) Table of Parameter Values(Mirofiche), Pomona College, Medicinal Chemistry Project. Datacorp., Claremont, California, U.S.A.
16. Coburn, R. A. (1987) SAR-PC;PAR, Biosoft Cambridge, U.K.
17. Moriguchi, I., Y. Kanda and K. Komatsu (1976) Van der Waals Volume and the Related Parameters for Hydrophobicity in Structure Activity Studies, *Chem. Pharm. Bull.* **24**, 1799-1806.
18. Moriguchi, I., Y. Kanda (1977) Use of Van der Waals Volume in Structure Activity Studies, *ibid.*, **25**, 926-935.
19. Lien, E. J., Z. R. Guo, R. L. Li and C. T. Su, (1982) Use of Dipole Moment as a Parameter in Drug Receptor., Interaction and Quantitative Structure Activity Relationship Studies, *J. Pham. Sci.*, **71**, 641-655.
20. PCMODEL, (1992) Molecular Modeling Software (Version 3.2), Serena Software., Box 3076 Bloomington, IN 47402-3076.
21. CLOGP(Version 3.53), log P. Calculation Algorithm, Pomona College Medicinal Chemistry Project. Claremont. CA 91711. U.S.A.
22. MOST (1993) Screening System for New Agrochemicals, 220-286. KRICK.
23. Chou, J. and T. C. Chon (1989) Does-Effect Analysis with Microcomputers, Biosoft, Cambridge, U.K.
24. Sung, N. D., T. S. Ryu, H. S. Chang and D. W. Kim (1994) Influence of 3-(N-methyl-N-X-(sub.)phenylaminooxocetyl) Group on the Herbicidal Activity of Imazapyr Derivatives., *Agri. Chem. & Biotech.* **37**, 516-521.
25. Taft, R. W. (1983) Progress in Physical Organic Chemistry, Vol. 14., p. 75-113. Interscience Pub., New York.
26. Fujita, T. (1979) Structure Activity Relationships., Quantitative Approach. The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch. 2. p139-141. Nonkodo. Tokyo.
27. Hansch, C., Yoshimoto, M. and M. M. Doll (1976) SAR in Immunochemistry, 4. Inhibition of Complement by Benzylpyridinium Ions on the Predictive Value of Correlation Equations, *J. Med. Chem.*, **19**, 1089-1093.
28. Kirkwood, R. C. Ed., (1991) Target Sites for Herbicide Action., Ch. 6. p. 182-183, Plenym Press. New York.

Influence of 4,6-disubstituted Heterocyclic Group on the Herbicidal Activity of N- (4,6-disubstituted pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide Derivatives

Nack-Do Sung^{1*}, Sang-Ho Lee¹, Young-Kwan Ko² and Dae-Wang Kim² (¹Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea; ²KRICK, P. O. Box 9, Daedog-danji, Taejon 305-606, Korea)

Abstract : A series of the herbicidal N-(4,6-disubstituted pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **1** and N-(4,6-disubstituted triazin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **2** were synthesized and their herbicidal activities *in-vivo* against rice (*Oryza sativa* L.), barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*), bulrush (*Scirpus juncooides*) and pickerel weed (*Monochoria vaginalis presl.*) were measured by the pot test under the paddy conditions. The structure activity relationships (SAR) between the herbicidal activity (pI₅₀) and a various physicochemical parameters of the hetero group and 4,6-disubstituents on the heterocyclic group were analyzed by the multiple regression technique. The SAR suggest that the 4,6-dimethoxypyrimidine substituent, **1a** showed selective ($\Delta_{\text{obs. pI}_{50}} = 1.12$) and the most highest activity against barnyard grass, which depend on the hydrophobicity ($\log P < 0$) of heterocyclic group and molecular refractivity ($(M_R)_{\text{opt.}} = 14.58 \text{ cm}^3/\text{mol}$) constant of 4,6-disubstituents on the heterocyclic group.

*Corresponding author