

## 제조성 Benzenesulfonyl urea계 화합물의 형태와 반응성

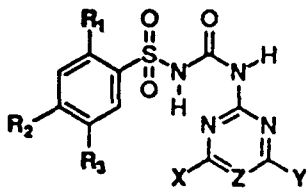
성낙도<sup>1\*</sup> · 유성재<sup>1</sup> · 이상호<sup>1</sup> · 고영관<sup>2</sup>

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

**초록** : 제조성 비치환(H) benzenesulfonyl urea 분자, **1**은 sulfonyl group 인접의 amino group과 pyrimidinyl group의 N원자 사이에 회합(H-결합)된 형태(II-keto)가 제일 안정하였으며 phenyl 치환(R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>)유도체, **2**는 전자를 밀수록( $\sigma < 0$ ) LUMO(ev.)는 음의 값으로 증가하여 물 분자의 HOMO(ev.) 사이에 궤도 조절반응( $\rho < 0$ )에 따른 전형적인 친핵 반응성을 나타낸다. N-(4,6-이치환-pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **3** 및 N-(4,6-이치환-triazine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide, **4** 유도체의 4,6-이치환기(X 및 Y)와 헤테로 고리의 변화에 따른 올챙이고랭이(*Scirpus juncooides*.)에 대한 제조활성은 소수성( $\log P$ )<sub>opt</sub>=0.89)이 가장 큰 영향을 미치는 요인이었다. 또한, pyrimidine-치환체, **3**이 triazine-치환체, **4**보다 양호한 제조활성을 나타내었으며 dimethoxypyrimidine-치환체, **3a**가 가장 큰 제조활성을 보였다.(1996년 4월 2일 접수, 1996년 5월 20일 수리)

### 서 론

최근에 이르기까지 sulfonylurea계 제초제들<sup>1)</sup>의 활성개선을 위한 다양한 연구들<sup>2)</sup>은 많이 이루어지고 있으나<sup>3,4)</sup> 이들 분자들의 형태와 반응성 관계에 관한 연구는 흔하지 않은 실정이다. 일련의 연구에 의하여 저자들은 sulfonyl urea계 화합물의 제조활성이 ortho-치환된 aryl backbone<sup>5)</sup> 못지 않게 4,6-이치환된 헤테로 고리의 구조<sup>6)</sup> 변화에 따라 영향이 크게 나타나며 수용액중에서의 분해 반응성은 화합물의 pKa상수와 용액의 pH에 의존적<sup>7)</sup>으로 urea bridge에서만이 일어남을 보고한 바 있다.<sup>8)</sup> 특히, 벼(*Oryza sativa* L.)와 피(*Echinochloa crusgalli*) 사이의 제조활성에 있어서는 일반적으로 triazine이 pyrimidine 고리 치환체보다 높은 활성을 보였으나 4,6-dimethoxypyrimidine-치환체의 경우에는 피에 대하여 선택적인 제조활성을 나타낸다는 사실을 알았다.<sup>9)</sup>



**1**: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, X=Y=OMe & Z=CH

**2**: R<sub>1</sub>=C(OH)CH<sub>2</sub>F, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=Sub., X=Y=OMe & Z=CH

**3**: R<sub>1</sub>=C(OMe)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, X=Y=Sub. & Z=CH

**4**: R<sub>1</sub>=C(OMe)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, X=Y=Sub. & Z=N

본 연구에서는 제조성 benzenesulfonyl urea계 화합물중에서 비치환(H)된, **1**의 형태와 aryl backbone의 치

환기 변화에 따른 phenyl-치환체, **2**에 대한 반응성은 물론, ortho-치환기로서 고리형인 (1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethyl group<sup>9)</sup> 대신에 열린 사슬형태의 (1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethyl group이 치환된 일련의 N-(4,6-이치환-pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **3** 및 N-(4,6-이치환-triazine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **4** 유도체들에 있어서 4,6-이치환기와 헤테로 고리의 변화에 따른 구조와 올챙이고랭이(*Scirpus juncooides*.)에 대한 제조활성과의 관계(SAR)<sup>4)</sup>를 검토하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

시료의 합성에 사용된 시약들은 모두 Aldrich 제나 또는 Fluka 제 1급 시약이었으며 용매들은 가능한 정제하여<sup>9)</sup> 사용하였다. 기타 sodium carbonate 및 magnesium sulfate 등 염류들은 주로 Junsei제 EP급 시약을 이용하였다.

시료 물질들의 구조 확인에 이용된 NMR 스펙트럼은 deuteriochloroform 용매중의 실온에서 TMS를 내부 표준물질로하여 Bruker AM-300 모델(300 MHz)의 spectrometer로 측정하였으며 chemical shift를  $\delta$ (ppm)값으로 표기하였다. 그리고 화합물의 녹는점은 Thomas-Hoover 모델의 융점 측정기로 측정하였다.

(1) 2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylphenylmethoxymethyl sulfide, (i) : 2-(fluoroacetyl) phenylmethoxymethyl sulfide,<sup>6)</sup> 1.07 g(5 mM)을 메틸알콜 10 ml에 희석한 후,

찾는말 : Conformation & Reactivity, N-(4,6-disub. pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzene-sulfonamide, SAR, Herbicidal activity

\*연락처

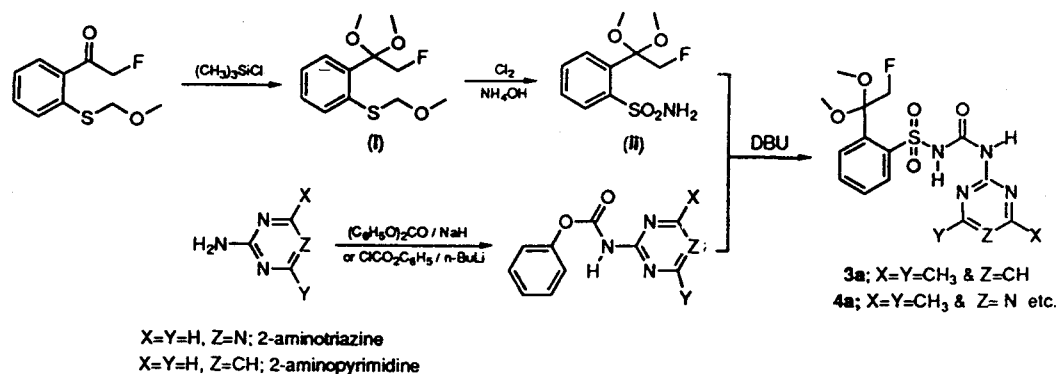


Fig. 1. Synthetic process of N-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide derivatives

chlorotrimethylsilane, 2.17 g(20 mM)을 서서히 가한다. 상온에서 12시간 동안 저어주고 용매를 제거한 후에 methylene chloride(50 ml)로 희석하고 5% sodium bicarbonate 용액으로 세척한다.<sup>10)</sup> 유기층을 magnesium sulfate로 건조한 후에 여과하고 그 여액을 농축시킨 다음에 column chromatography(ethylacetate :n-hexane=1:1(v/v))로 분리 정제하여 순수한 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.35(s, 6H), 3.41(s, 3H), 4.4(s, 1H), 4.85(s, 2H), 5.1(s, 1H), 6.9~7.6(m, 4H).

(2) 2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide, (ii): (i) 1.3 g(5 mM)을 물-methylene chloride에 현탁하고 0°C에서 염소 기체를 통과시킨 다음에 methylene chloride(50 ml)로 희석하여 물로 세척하고 유기층을 분리한다. 분리한 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 여과한 후에 그 여액을 농축시킨다. 이 농축액을 ethyl acetate(20 ml)에 희석시키고 0°C에서 암모니아 수용액 5 ml를 온도가 올라가지 않게 조절하면서 천천히 가한다.<sup>11)</sup> 0°C에서 1시간 동안 저어주고 유기층을 분리하여 magnesium sulfate로 건조한 후 여과, 농축하고 앞서와 같은 조건에서 column chromatography로 분리, 정제하였다. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.45(s, 6H), 4.4(s, 1H), 5.15(s, 1H), 5.5(bs, 2H), 7.4~7.6(m, 3H), 8.1~8.3(m, 1H).

(3) N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide, **3a**: (ii) 1.32 g(5 mM)을 잘 건조된 acetonitrile(30 ml)에 녹이고 실온에서 4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylphenyl carbamate,<sup>6)</sup> 1.37 g(5 mM)과 촉매로 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-ene(DBU), 0.9 g(6 mM)을 가한 다음에 30분 동안 잘 저어 주었다. 반응액을 5% 염산으로 중화시키고 ethyl acetate와 물로 추출한 다음에 이 용액을 magnesium sulfate로 건조하고 여과 농축하여 백색의 고체 화합물을 얻었다. M.P.; 179~180°C, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.4(s, 6H), 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 (ii)와 4,6-이치환 pyrimidine-2-ylphenyl carbamate나 또는 4,6-이치환-triazinyl-2-ylphenyl carbamate 유도체들과의 반응으로 N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)

Table 1. Physical constants of the non-substituted benzenesulfonyl urea, **1** and its tautomers

Conformers	Et(e.v) <sup>a</sup>	D <sub>M</sub> <sup>b</sup>	M <sub>E</sub> <sup>c</sup>	T <sub>OR</sub> <sup>d</sup>	V <sub>w</sub> <sup>e</sup>	Stability
1 <sup>f</sup>	-29117.40043	1.39	1.40	11.86	10.16	3
I-Keto	-29092.71982	1.46	0.40	11.90	9.51	4
I-Enol	-28616.26619	3.67	85.09	27.12	9.55	5
II-Keto	-29447.27973	6.56	-10.36	11.36	8.64	1
II-Enol	-29320.54764	9.82	8.89	7.92	10.02	2

<sup>a</sup>Total energy, <sup>b</sup>Dipole moments(Debye), <sup>c</sup>Minimization energy(Kcal/mol), <sup>d</sup>Torsion energy(Kcal/mol), <sup>e</sup>Van der Waals energy(cal/mol), <sup>f</sup>Non hydrogen bonding molecule.

aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **3** 및 N-(4,6-dimethoxytriazin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **4** 유도체를 각각 합성<sup>12)</sup>하였으며 그 과정을 Fig. 1에 요약하였다.

#### 물리상수의 계산

비치환(H)된 benzenesulfonyl urea 분자, **1**의 호변 이성질체들에 대한 최소화 에너지(M<sub>E</sub>), 쌍극자 능률(D<sub>M</sub>), Van der Waals(V<sub>w</sub>)에너지, 비틀림 에너지(T<sub>OR</sub>) 등 물리상수들은 PC MODEL 프로그램<sup>13)</sup>으로 그리고 **2** 유도체들의 LUMO와 HOMO에너지(ev) 및 전체 에너지(Et)는 MNDO방법에 따른 Hyperchem 프로그램<sup>14)</sup>으로 각각 계산하여 Table 1에 정리하였다.

한편, 올챙이고랭이(*Scirpus juncoides*.)를 대상으로 한, **3** 및 **4** 유도체들의 제조활성 검정과 구조-활성관계(SAR)식의 계산은 앞서의 방법<sup>6)</sup>에 따라 실시하고 관련된 통계값들을 구하였다.

#### 결과 및 고찰

##### 분자의 형태

Aryl backbone에 비치환(H)된 N-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)aminocarbonylbenzenesulfonamide 분자, **1**의 형태를 검토하기 위하여 분자내 회합된 4가지 형태 이

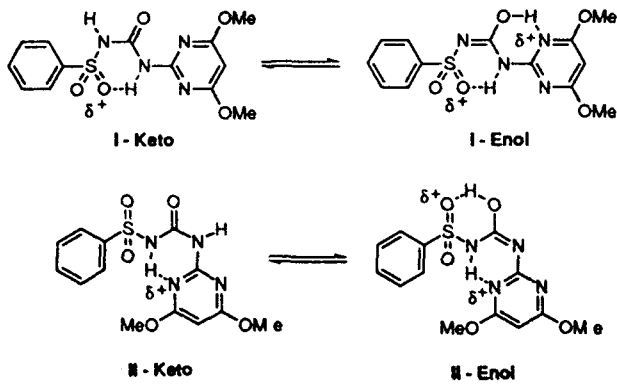


Fig. 2. Intramolecular associated(H-bonding) tautomers in non substituted benzenesulfonyl urea, 1.

성질체(Fig. 2)들과 회합하지 않은 **1**에 대한 전체 에너지(Et) 및 쌍극자 능률값(D<sub>M</sub>) 등 물리상수(Table 1)로 부터 안정도를 검토한 결과, II-Keto>II-Enol>**1**>I-Keto>I-Enol의 순서로 sulfonyl group 인접의 imide group과 pyrimidinyl 고리의 질소원자 사이에 분자내 회합(H-결합)된 II-keto형이 가장 안정하였으며 II-enol형보다 -127 e.v.정도의 전체 에너지 차를 나타내었다. 따라서 II-keto형의 분자내 회합은 주로 소수성의 증가와 imide group의 탈양성자화를 촉진하는 요인으로 작용할 것으로 예상된다.

II-keto 형태에 있어서 3차원 구조에 대한 bond parameter를 확인한 바, bridge의 amide에 대한 pyrimidinyl group의 이면각은 약 180°로써 동일면상 이지만, phenyl 고리는 amide에 대하여 수직일때가 제일 낮은 에너지를 나타내었다. 그리고 bridge부분의 결합들은 거의 동일 면상에 있으나 sulfonyl group과 carbonyl group의 산소 원자들은 서로 반대 방향으로 배열되었으며 urea bridge를 중심으로 phenyl group과 pyrimidinyl group이 엇비슷하게 비틀리어서 서로 수직의 관계에 가까운 배열을 이루고 있었다.<sup>12)</sup>

한편, ortho-치환기로서 형태적 회전 가능성과 bulky한 정도가 서로 다른 phenylacetic ester와 butyrolactone 고리가 치환된 sulfonyl urea 유도체들의 제초활성을 비교한 바, 보다 bulky하고 회전이 억제된 lactone 고리 치환체가 열린 사슬 형태의 phenylacetic ester 치환체보다 높은 제초활성을 나타내었다.<sup>15)</sup> 이와 같이 고리형인 (1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethyl-치환체<sup>6)</sup>와 여기에서 다루는 열린 사슬형인 (1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethyl-치환체, **3** 및 **4**의 제초활성을 벼와 피 등에 대하여 비교한 결과에 따르면, 앞서의 경우<sup>15)</sup>와 같이 고리형 치환체가 사슬형 치환체보다 부분적으로 약간 높은 제초활성을 보이는 경향이였다.<sup>12)</sup> 이는 전자 끌개로서 ortho-치환기가 ALS효소의 저해작용에 있어서 주로 소수성(log P)에 의존적으로 작용하는 결과로 믿어진다.<sup>4)</sup> 왜냐하면, 사슬 구조가 고리형 구조로 변화함에 따라 분자의 크기와 모양, 전자의 분포, 소수성, 입체상수 및 반응성 등에 상응하는 물리-화학적 파라미터들이 달라지므로써 생물

활성에 큰 영향을 미치기 때문이다.<sup>16)</sup> 저자들의 연구중에서도 이러한 현상의 결과로 설명되는 imidacloprid의 살충활성에 대하여 보고한 바 있다.<sup>17)</sup>

분자의 반응성

2-(1-hydroxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonyl-N-4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea, **2** 유도체들의 meta(R<sub>3</sub>) 및 para(R<sub>2</sub>)-치환기 변화에 따른 LUMO와 HOMO 에너지에 미치는 영향을 알아 보기 위하여 Klopman의 섭동이론<sup>18)</sup>에 의한 고립 분자계에 있어서 한 예로 비 치환체(H)인 **2a**와 물 분자와의 frontier orbital interaction 관계<sup>19)</sup>를 Fig. 2에 나타내었다.

**2a**의 LUMO와 물 분자의 HOMO사이의 에너지 차(ΔE=-10.16614 eV)가 **2a**의 HOMO와 물 분자의 LUMO사이의 에너지 차(ΔE=-14.9388 eV)보다 작으므로 **2a**의 LUMO와 물 분자의 HOMO사이에는 energy gap control에 따른 soft-soft한 궤도조절 반응이 그리고 **2a**의 HOMO와 물 분자의 LUMO사이에 작용하는 coulomb interaction에 따른 hard-hard한 전하조절 반응보다 우세하게 일어날 것이다. 따라서 **2a**와 물 분자 사이에는 주로 전형적인 친핵성 반응이 일어날 것임을 알 수 있다.

Meta(R<sub>3</sub>) 및 para(R<sub>2</sub>)-치환기 변화에 따른 electronic effect(σ)가 각 유도체들의 LUMO와 HOMO에 미치는 영향을 알아보기 위하여 유도된 (1)식으로 부터 치환기 효과<sup>20)</sup>(HOMO(e.v)=-0.200σ-9.514, r=0.888)는 전하조절 반응과 궤도조절 반응이 같은 방향(ρ<0)으로 일어난다.

$$\begin{aligned} \text{LUMO(e.v)} &= -0.567\sigma - 2.068 & (1) \\ & (0.071) \quad (0.020) \\ (n=11, s=0.059, F=62.76 \text{ 및 } r=0.936) \end{aligned}$$

즉, (1)식으로부터 치환기(R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>)가 전자를 밀수록 (σ<0) LUMO 에너지가 음의 값으로 증가(ρ<0)하므로써 물 분자의 HOMO와 상호작용이 증가하여 **2**는 전자 친화력에 의존적으로 큰 친전자성을 나타낸다. 그리고 그 변화의 크기는 HOMO보다 LUMO에너지가 약 3배 정도 크다. 그러므로 Fig. 2와 식(1)에서 예상되는 바와 같이 전자밀개(σ<0)에 의하여 LUMO에너지가 음의 값으로 증가하여 물 분자의 HOMO와 에너지 차이가 적어 지므로 **2**와 물 분자 사이에는 전자 밀개들에 의하여 궤도 조절반응으로 친핵 반응성(ρ<0)이 증진<sup>21)</sup> 될 것이다.

Sulfonyl urea 유도체들은 aryl backbone과 hetero고리에 결합된 치환기들의 electronic effect에 의하여 sulfonyl group 인접 imide group의 탈양성자화(pKa=3.3~5.2)<sup>22)</sup>에 영향을 미치므로써 keto와 enol형의 tautomer(Fig. 2)를 생성하게 된다. 따라서 중성 수용액중에서 분해반응은 pKa상수와 pH에 의존적으로 전자밀개(σ<0)에 의하여 carbonyl protonation이 촉진되므로써 conjugate acid(SH<sup>+</sup>)를 중간체로하는 A-2형(또는 A<sub>Ac</sub>2형)반응이 일어나거나 전자끌개(σ>0)에 의한 imide group의 탈

Table 2. Substituent constants and LUMO, HOMO energy of 2 by MNDO calculation

Compds.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	LUMO <sup>a</sup>	HOMO <sup>a</sup>	σ <sub>p</sub> <sup>b</sup>
2a	H	H	-2.02472	-9.49566	0.00
2b	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	-2.01064	-9.48705	-0.17
2c	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	-1.93718	-9.47722	-0.27
2d	<i>p</i> -F	H	-2.18776	-9.56473	0.06
2e	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	H	-2.42861	-9.64445	0.54
2f	<i>p</i> -Cl	H	-2.20564	-9.56060	0.23
2g	H	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	-2.02985	-9.49508	-0.07 <sup>c</sup>
2h	H	<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	-2.05663	-9.48954	0.12 <sup>c</sup>
2i	H	<i>m</i> -F	-2.23617	-9.56637	0.34 <sup>c</sup>
2j	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	-2.38218	-9.62896	0.43 <sup>c</sup>
2k	H	<i>m</i> -Cl	-2.20353	-9.55557	0.37 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>electron volt, <sup>b</sup>Ref. 20 & <sup>c</sup>σ<sub>m</sub> constants

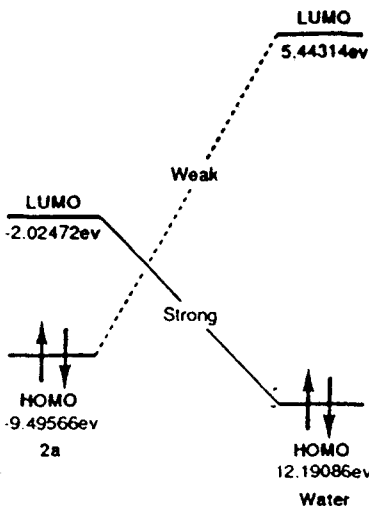


Fig. 3. Frontier orbital interaction between 2a and water molecule by MNDO calculation.

양성자화로 인하여 conjugate base(S<sup>-</sup>)를 중간체로 하는 E1CB 반응이 일어난다. 이같은 사실은 pyridyl<sup>8)</sup> 및 benzenesulfonyl urea<sup>7)</sup> 유도체들의 가수분해 반응에서 그 반응성이 논의된 바 있다. 따라서 생리 pH에서 imide group의 탈양성자화 반응으로 생성된 (S<sup>-</sup>)는 thiol, disulfide 및 thiamine diphosphate 등의 sub unit 1개씩을 포함하고 있는 ALS (4.1.3.18)<sup>23)</sup> 효소의 활성을 저해하는데 필수적인 요소로 작용하는 것으로 보여진다.<sup>4)</sup>

#### 구조와 제초활성 관계(SAR)

올챙이고랭이를 대상으로 측정된 3과 4 유도체들의 제초활성(pI<sub>50</sub>)은 3a, 3h, 3g 및 3i의 순으로 pyrimidine 고리 치환체, 3(pI<sub>50</sub>=5.90~5.12)이 triazine-치환체, 4(pI<sub>50</sub>=4.62~4.13)에 비하여 현저히 큰 제초활성을 나타내었다. 이는 aryl backbone의 ortho-치환기가 고리형인 2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethyl group으로 치환된 경우<sup>6)</sup>에 비하여 반대의 결과이다.

한편, 헤테로 고리와 4,6-이치환기 변화에 따른 구조

Table 3. Melting points and herbicidal activities(pI<sub>50</sub>) of 3 and 4 *in vivo* against *Scirpus juncoides*.

Compds.	M.P(°C)	Substituents			pI <sub>50</sub>	
		X	Y	Z	Obs.	Calc. <sup>a</sup>
3a	179~180	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH	5.90	5.52
3b	193~193.5	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH	5.44	5.37
3c	207	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CH	5.18	5.21
3d	170~174	-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH	5.21	5.24
3e	173~175	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	CH	5.12	5.41
3f	195~197	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH	5.35	5.53
3g	192~193	-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH	5.51	5.33
3h	164~165	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	5.57	5.58
3i	137~146	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	5.49	5.52
4a	- <sup>b</sup>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	N	4.13	4.11
4b	172~173	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	N	4.62	4.32
4c	189~191	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	N	4.22	4.53
4d	- <sup>b</sup>	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	N	4.42	4.51

<sup>a</sup>The values were calculated according to the equation (2), <sup>b</sup>liquid phase in room temperature.

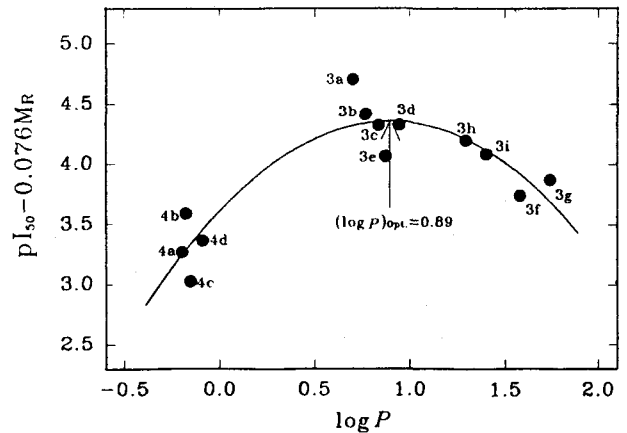


Fig. 4. Plots of Sum(pI<sub>50</sub>-0.076 M<sub>R</sub>) value vs. hydrophobicity (log P.), Eq.(2).

활성관계(SAR)는 (2)식와 같다. 제초활성의 87%(100r<sup>2</sup>)를 설명하는 이 식에 따르면, 약제의 생체내 흡수와 이동에 관여하는 자유에너지 관계의 척도<sup>24)</sup>인 소수성(log P)이 입체 파라미터로 사용된 분자 굴절상수(M<sub>R</sub>)보다 크게 영향을 미치는 요인이었다. 즉, (2)식의 T-검정(9, 0.05) 값이 2.262인 반면에 log P상수의 편회귀 계수에 대한 T-값이 5.595로 T-검정값보다 클 뿐만 아니라, 이들 변수의 계수값 크기(log P > M<sub>R</sub>)로 보아 log P상수가 M<sub>R</sub>상수보다 제초활성(pI<sub>50</sub>)에 더욱 의존적임을 나타내고 있으며 이외(1-r<sup>2</sup>)의 요인으로는 전자효과(σ)가 영향을 미칠 것으로 예상된다.

$$pI_{50} = -0.929(\log P - 0.89)^2 + 0.076 M_R + 4.355 \quad (2)$$

(n=13, s=0.236, F=19.61 및 r=0.931)

log P에 대한 의존성을 나타내는 log P와 sum(pI<sub>50</sub>-0.076 M<sub>R</sub>)과의 관계(Fig. 4)에 따르면 소수성의 적정값(log

$P_{opt}$ )은 0.89이었으며  $M_R$ 상수가 큰 치환체가 양호한 제조활성을 나타낼 것으로 예상되었다. 따라서 Fig. 4와 같은 포물선 관계는 약제가 생체내 lipoidal-aqueous phase 통과 과정에서 반복되는 분배평형으로 인하여 작용점에 도달 하므로써 활성을 나타내는데 필요한 약제의 농도와 소수성과의 관계를 나타내는 것으로 약제가 50%의 활성을 저해하는 데에 가장 적합한 약제의 소수성은 0.89임을 설명하고 있다.<sup>25)</sup> 또한,  $M_R$ 상수는 체적의 차원( $cm^3/mol$ )을 갖는 입체 파라미터로서 뿐만 아니라, 분산력을 나타내는 중요한 파라미터로써 양면성을 띄고 있다. (2)식에서는  $M_R$ 상수의 계수가 양( $M_R > 0$ )의 값이므로 제조활성은 무극성 분자들 사이에 작용하는 약한 Van der waals 인력 즉, 분산력으로서 활성발현에 관여할 것이며 효소-기질사이의 상호작용이 분산력으로 지배되는 경우, 그 에너지( $E_{disp.}$ )는 근사적으로 London 식으로 주어진다.<sup>26)</sup> 이와같이 (2)식의 조건에 따르는 화합물로는 3h를 위시하여 3i, 3f 및 3a 등이 비교적 큰 제조활성을 나타내었다. 여기에서 이들 화합물들이 양호한 제조활성을 보이는 것은 이들 치환기중의 비공유 전자쌍들이 활성에 기여하기 때문<sup>27)</sup>으로 생각된다. 또한, 관측값으로 3a가 가장 큰 제조활성을 나타내는 것은 log P가 큰 영향을 미치기 때문으로 믿어진다.<sup>6)</sup>

이상과 같은 결과와 앞서 일련의 연구로부터 benzenesulfonyl urea계 제조성 화합물은 분자내 회합된 II-keto 형태가 가장 안정한 구조이었으며 일반적으로 aryl backbone의 ortho-치환기는 고리 형태<sup>6)</sup>가 열린 사슬형태보다, 그리고 diortho-치환체들<sup>5)</sup>은 ortho-치환체<sup>6)</sup>보다 약간 높은 활성을 나타내었다. 또한, 중성용액에서 가수분해 반응은 용액의 pH와 화합물의 pKa상수에 의존적으로 전자 밀도에 의한 음의 LUMO와 물 분자의 HOMO사이에 궤도 조절반응으로 carbonyl protonation된 다음에 물 분자의 친핵성 첨가반응으로 진행되지만,<sup>7)</sup> 제조활성은 생리 pH에서 imide group의 탈양성자화 반응<sup>4)</sup>( $pK_a = 3.3 \sim 5.2$ )<sup>22)</sup>에 의하여 발현될 것이라는 사실들을 알았다.

### 참 고 문 헌

1. Smith, C. (1991) Sulfonylurea Herbicides. Agrow., PJB Pub. Richmond. Surrey TW10 6UA. U.K.
2. Baker, D. R., J. G. Fenynes and W. K. Morberg (1991) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II. Ch. 2-9. ACS., Washington D. C.
3. Baker, D. R., Fenyes, J. G. and Steffen, J. J. (1992) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals. III. Ch. 5 & 6., ACS. Washington D.C.
4. Draber, W. and Fujita, T. (1992) Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals, Ch. 15. CRC Press, London
5. 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.
6. Sung, N. D., S. H. Lee, Y. K. Ko and D. W. Kim (1996) 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, *Agri. Chem. & Biotech.*, **39**, in press.
7. 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.
8. Sung, N. D., G. J. Lee, Y. J. Kim and D. W. Kim (1996) Smile Rearrangement of Herbicidal Flazasulfuron, *ibid.*, **39**, 70-76.
9. Perrin, D. D. and W. L. F. Armarego (1988) Purification of Laboratory Chemicals(3rd. ed.) Pergamon Press, Oxford
10. Chan, T. H., M. A. Brook and T. Charly (1947) A Simple Procedure for the Acetylation of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3072-3076.
11. Kim, D. W., Y. K. Ko and S. H. Kim (1992) A New and Facile Synthesis of Sulfonyl Chlorides: *Synthesis*. 1203-1205.
12. Lee, S. H. (1995) Conformation and Structure Activity Relationships of Herbicidal Benzenesulfonyl urea Derivatives. M.S., Degree Thesis, Graduate School, Chungnam National University. Taejon Korea
13. PCMODEL (1992) Molecular Modeling Software (Ver. 3.2) Serena Software, Box. 3076 Bloomington, IN. 47402-3076.
14. Hyperchem. (1993) Hyperchem for Windows, Ch. 7 chemical calculation, HyperCube Inc. Ontario, Canada
15. Baker, D., J. Fenyes, and W. Moberg (1991) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals, Part II, Ch. 7. ACS, Washington, D.C.
16. Silverman, R. B. (1992) The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Ch. 2. 21. Academic Press. Inc. Toronto
17. Sung, N. D., M. S. Kang, H. S. Jang and D. W. Kim (1996) Influence of 3-N-Substituents(R) on the Insecticidal Activities of Imidacloprid and its Related Compounds, *Agri. Chem. & Biotech.* **39**, 140-146.
18. Klopman, G. (1974) Chemical Reactivity and Reaction Paths. Ch. 4., p. 55-165, John Willy & Sons, New York.
19. Fleming, I. (1976) Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Ch. 3. Ionic Reactions John Wiley & Sons, London
20. Chapman, N. B. and Shorter, J. ed., (1978) Correlation Analysis in Chemistry. Ch. 5. & 10., Plenum Press, New York and London.
21. Sung, N. D., S. J. Yu, D. J. Jeon and D. W. Kim (1995) Herbicidal Activities of Phenylvinylsulfone Derivatives *Agri. chem. & Biotech.* **38**, 90-94.
22. Ray, T. B.(1984) The Site of Action of Chlorosulfuron: Inhibition of Valine and Isoleucine in Plants, *Plant Physiol.* **75**, 827-832.
23. Dixon, M. and Webb, E. C. ed., (1979) Enzymes, Ch. X., p. 564, Longman Group Ltd., London.
24. Penistone, J. T., L. Beckett, D. L. Bently and C. Hansh, (1969) Passive Permeation of Organic Compounds through

- Biological Tissue :A Non Steady State Theory, *Mol. Pharmacol.* **5**, 333-338.
25. Fujita, T. Ed., (1979) Structure-Activity Relationships: Quantitative Approaches., The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch. 3. p.227, Nankodo, Tokyo.
26. Ref. 25. Ch. 2. p. 117 & 143.
27. Mitami, K., T. Yoshida, T. Suzuki, E. Koshinaka, H. Kato, Y. Ito and T. Fujita, (1988) *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 776-783.

---

#### Conformation and Reactivity of Herbicidal Benzenesulfonyl urea Compounds

Nack-Do Sung<sup>1\*</sup>, Seong-Jae Yu<sup>1</sup>, Sang-Ho Lee<sup>1</sup> and Young-Kwan Ko<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, Daedog-danji, Taejeon 305-606, Korea)

**Abstract** : The most stable stereo conformer in non substituted benzenesulfonyl urea, **1** was the II-keto form, which the molecule was intramolecular associated(H-bond) conformer between imide group and N atom on the pyrimidine ring. The hydrolytic degradation of **2** derivatives were proceeds by nucleophilic addition reaction( $\rho < 0$ ) with orbital controlled intermolecular interaction between LUMO with electron donating( $\sigma < 0$ ) groups of **2** and HOMO of water molecule. N-(4,6-disub. pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **3** and N-(4,6-disub. triazine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-dimethoxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamides, **4** were synthesized and their herbicidal activities *in vivo* against bulrush (*Scirpus juncoides*.) were measured by the pot test under the paddy conditions. And the structure activity relationships(SAR) were analyzed by the multiple regression technique. The results of the SAR suggested that the **3** and **4** derivatives indicated dependent on the hydrophobicity of the 4,6-disubstituents and the heterocyclo group, where the optimal value ( $\log P_{opt}$ ) of hydrophobicity was 0.89. The pyrimidine substituents, **3** showed higher herbicidal activity than the triazine substituents, **4**. Among them, 4,6-dimethoxypyrimidine substituent, **3a** showed the best herbicidal activity.

---

\*Corresponding author