

2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenyl propionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들에 의한 벼와 피의 선택적 제초활성에 미치는 구조-활성관계

성낙도^{*} · 이상호 · 장해성¹ · 김대황¹ · 김진석²

충남대학교 응용생물화학부, 한국화학연구소 신물질연구부¹, 스크리닝연구부²

요 약 : Fenoxaprop-ethyl계 화합물의 amide 형태로 합성된 기질로써 일련의 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들은 건답에서 발아 후 (post), 벼와 피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대하여 Fenoxaprop-ethyl 보다 비교적 양호한 선택성을 나타내었으며 N-phenyl 치환체들의 선택성에 관한 구조-활성관계의 관계 (SAR)를 Free-Wilson 방법과 Hansch 방법을 이용하여 정량적으로 검토하였다. 피의 제초활성에는 N-phenyl 고리상 meta-치환된 1 치환체들과 ortho, meta, para-치환된 3 치환체로서 methyl 및 methoxy 등의 치환체들이 비교적 높게 기여하였다. 또한 적정값 ($(\pi)_{opt.}=1.60$)의 소수성을 갖는 전자 밀계 ($\sigma<0$)들의 공명효과 ($R<0$)가 제초활성을 개선하는데 영향을 미치고 있음을 알았다. 벼의 경우에는 para-치환된 1-치환체나 ortho, para-치환된 2-치환체로써 Taft의 입체효과 (E_s)에 대한 적정값 ($(E_s)_{opt.}=0.87$)을 벗어나는 전자 밀계에 의한 공명효과 ($R<0$)가 약해를 줄이기 위한 조건이었으며 벼와 피 사이의 선택성에 기여하는 물리-화학적 요인이었다. 그리고 SAR식에 따라 온실 내에서 피에 대하여 가장 큰 활성을 나타내는 화합물은 2-ethoxy-3-methoxy-4-dimethylamino 치환체 ($pI_{50}=6.60$, 1g/ha)로 예상되었다. (1999년 8월 12일 접수, 1999년 9월 30일 수리)

Key words : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamides, Herbicidal activity, Barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*), Up land, Selectivity, QSAR. Hansch & Free-Wilson method.

서론

Fenoxaprop-ethyl계 화합물들은 식물체 내에서 acetyl-CoA carboxylase(ACCase, EC 6.4.1.2)의 촉매작용으로 진행되는 지방의 생합성 과정에서 malonyl CoA의 생성을 저해함으로써 제초작용(Harwood, 1989)을 나타내며 이 효소가 이들 제초제의 주요 작용점(Gronwald, 1991)으로 알려졌다. 이들 화합물은 광엽 작물 재배시기에 발생하는 화본과 잡초를 방제하기 위하여 개발된 것으로 국내에서는 발제초제로서 등록되어 있다.

이 제초제들은 벼, 옥수수 및 피 등에 감수성을 나타내며 특히, 국내에서는 5엽기 이상의 피를 방제하는데 사용하고 있으나 벼에 대한 선택성이 낮아 약해가 발현하는 단점이 있다. 이러한 현상은 작용점에 도달하는 유효성분의 농도가 초종별로 다른 감수성의 차이(Hoppe 등, 1985)에 따른 것으로 정량적인 구조 변화를 통하여 이러한 문제점을 개선하고자 하였다.

이와 같은 시도의 일환으로 저자들은 새로운 기능성 화합물을 탐색하고 그 유용성을 개발하기 위하여 다양한 화

합물(성 등, 1999a 및 1999b)들의 구조-활성관계 (SAR)에 관하여 일련의 연구 결과들을 보고하고 있다.

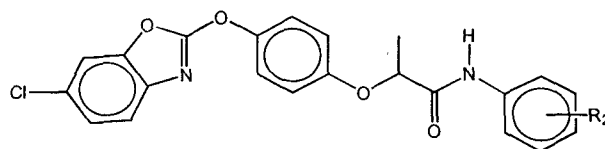


Fig. 1. General structure of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenyl propionamide as substrate.

본 연구에서는 ester인 Fenoxaprop-ethyl을 amide 형태로 변화시킨 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체(그림 1)들을 합성(김 등, 1998)하고 건답에서 N-phenyl 치환기 (R_2)가 변화함에 따르는 구조와 발아후, 벼 및 피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성관계의 관계(SAR) (Hansch, 등 1995a)를 Hansch 방법(Valkenberg, 1972)과 Free-Wilson 방법(Hansch, 등 1990)을 이용하여 선택적인 제초활성에 관여하는 물리 화학적인 요인에 대하여 정량적으로 이해하고자 하였다.

*연락처

재료 및 방법

시약 및 기기

원제 Fenoxaprop-ethyl (푸로레, 경농(주))를 제외한 aniline 유도체들과 triphenylphosphine, triethylamine, 1,2-dichloroethane, thionyl chloride 등 대부분의 시약들은 주로 Aldrich제를 사용하였으며 tetrahydrofuran(THF), methylene chloride, ethyl acetate, n-hexane 및 carbon tetrachloride 등의 용매들은 Fluka제 1급 시약을 사용하였다.

합성된 화합물들의 구조는 실온의 deuteriochloroform중에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian Genimi-200 (200MHz) 모델의 ^1H NMR spectrometer로 얻은 스펙트럼으로 확인하였으며 chemical shift는 σ (ppm)값으로 표기하였다. 반응의 진행여부는 Thin layer chromatography (TLC)로 확인하였으며 silicagel (Merck사의 70~230 mesh)이 채워진 column chromatography (CC)로 분리 정제하였다. 그리고 녹는점은 Thomas-Hoover 모델의 융점 측정기로 측정하여 평균값을 자료화 하였다.

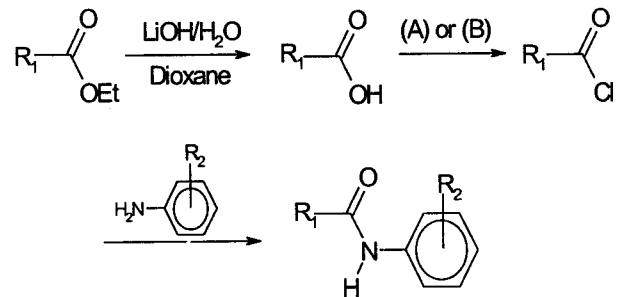
2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)propionic acid, (i) : 출발 물질로는 정제한 ester계 화합물인 원제, ethyl-2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)propionate (10.8 g, 30 mM)를 가수분해 (Molina 등, 1996) 하여 acid를 만들기 위하여 1,4-dioxane 50 ml에 녹인 다음에 lithium hydroxide monohydrate (1.5 g, 1.2 eq.)를 12.5 ml의 물에 녹여서 가하고 상온에서 5~6시간 저어준다. 반응이 완결되면 물과 dichloromethane을 소량 가하고 10분 정도 저어준다. 물층을 회수하여 염산으로 산성화 (pH=2)시킨 다음에 dichloromethane으로 추출하고 유기층을 magnesium sulfate로 건조시키고 여과하여 감압 증류하였다. 이것을 재결정 (ethyl ether:n-hexane=1:1)하여 순수한 화합물 (i)을 7.6 g 얻었다. Mp.($^{\circ}\text{C}$):156~158., NMR(CDCl_3); δ 1.76(3H,d), 4.87 (1H, q), 7.06~7.47(7H, m)

2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-4-ethoxycarbonylphenylpropionamide, 20 : (i) (346.7 mg, 1 mM)을 (A)방법에 따라 1,2-dichloroethane 10 ml에 녹이고 thionyl chloride (0.2 ml, 3 mM)를 가하여 4시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 0°C 로 낮춘 다음에 triethylamine (0.15ml, 1mM)을 넣고 amide계 화합물을 만들기 위하여 (Sun 등, 1997) 4-ethoxycarbonyl aniline (165.2 mg, 1 mM)을 서서히 가한다. 이 반응물을 실온에서 3시간 동안 저어주고 20 ml의 물을 넣어 5% 염산으로 산성화시킨 후에 dichloromethane으로 추출하였다. 유기 용매층을 magnesium sulfate로 건조시키고 감압 증류하여 관 크로마토그래피 (ethyl acetate: n-hexane=1:4)로 정제하여 순수한 20, 200 mg을 얻었다. Mp ($^{\circ}\text{C}$): 136~138 $^{\circ}\text{C}$, NMR(CDCl_3); δ 1.41(3H, t), 2.70(3H, d), 4.38(2H, q),

4.80(1H, q), 6.97~7.48(7H, m), 7.68(2H, m), 8.04(2H, m), 8.36(1H, br)

2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-2,6-difluorophenylpropionamide, 33 : (i) (346.7 mg, 1 mM)을 (B) 방법 (Harrison 등, 1983)에 따라 tetrahydrofuran 10 ml에 녹이고 2,6-difluoroaniline (130 mg, 1 mM), triphenyl phosphine (393 mg, 1.5 mM), triethylamine (0.15 ml, 1 mM) 그리고 carbon tetrachloride (1 ml)를 차례로 넣은 다음에 20시간 동안 환류 시켰다. 반응 혼합물을 식히고 20 ml의 물을 가하여 5% 염산으로 산성화시킨 후에 ethyl acetate로 추출하였다. 유기 용매층을 magnesium sulfate로 건조한 다음에 감압 증류하고 관 크로마토그래피 (ethyl acetate:n-hexane=1:4)로 정제하여 순수한 33, 150 mg을 얻었다. Mp($^{\circ}\text{C}$):172~173 $^{\circ}\text{C}$, NMR(CDCl_3); δ 1.75 (3H, d), 4.9(1H, q), 6.95~7.5(10H, m), 7.8(1H, br).

위와 같은 과정 (그림 2)으로 기질 화합물, 1~38을 합성 (김 등, 1997)하고 구조를 확인 하였다.



(A) : Thionyl chloride, triethylamine,

(B) : THF, Triphenyl phosphine, CCl_4

R_1 : 1-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy]-ethyl,

R_2 : Substituents

Fig. 2 Synthetic process of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenyl propionamide derivatives.

제초활성 검정

벼 (*Oryza sativa* L.)와 논 잡초인 피 (*Echinochloa crus-galli*)를 대상으로 온실 내 (*in vivo*) 발아 후 (post-emergence)의 조건에서 제초활성을 시험 (KRICT, 1997)하였다.

제초 활성값은 유효 성분 (Kg/ha)별 제초 활성정도 (%)를 ppm 농도로 환산하고 Moving average 방법 (Schaper 등, 1994)으로 계산하여 관측된 50% 제초 활성값 (obs. pl_{50})과 SAR식으로 계산된 예측값 (Calc. pl_{50})을 구하여 표 1에 정리하였다.

구조-활성 관계(SAR)식의 유도

N-(R₂)-phenyl group의 물리-화학 파라미터들 중에서 Van der Waals (V_w) 부피 (Å³), 쌍극자 능률 (D_M) 및 소수성 (π) 상수 등은 PCMODEL (Ver. 3.0) 프로그램과 KOWWIN (Ver. 1.64) 프로그램을 사용하여 각각 계산하였다. 그리고 입체 파라미터로서 치환기의 위치와 전자수 수 관계를 나타내는 지시변수(I)를 사용하였다. 그 외의 2~3 치환체인 23~38의 치환기 상수 (σ)와 Swain-Lupton의 장 (F) 및 공명 (R) 상수 등의 파라미터들은 Δ 값으로 치환기 (R₂)에 대한 문헌 값 (Hansch 등, 1979)들을 이용하였으며 상관성이 높은 식의 유도에 이용된 파라미터들을 표 2에 정리하였다.

제조활성에 미치는 치환기들의 기여도를 검토하기 위하여 2~3 치환체들은 N-phenyl 고리상 치환기의 종류별 및 치환체 수별로 각각 지시변수가 부여된 data matrix를 구성하여 Free-Wilson 분석을 실시(SAS, Ver. 6.12)하였다. 그리고 Obs. pI₅₀과 다양한 물리-화학 파라미터를 QSAR-PC : PAR 프로그램 (Coburn, 1987)에 적용하여 SAR식을 유도하고 관련된 표준편차 (s), 상관계수 (r) 등의 통계값들을 얻었다.

결과 및 고찰

기질분자의 제조활성

Fenoxaprop-ethyl의 흡수 및 이행은 초종별로 각각 다른 양상을 보이거나 일단 흡수된 것은 유사한 대사경로를 거쳐 작용점에 도달한다. 이 약제는 처리 후 6시간 이내에 처리량의 90% 이상이 빠르게 흡수 (마 등, 1997)되며 변이 유발 요인은 ACCase에 대한 감수성의 차이 (Hoppe 등, 1995)인 것으로 확인되었다.

토양 중에서는 1주 내지 1개월 후에 처리량의 50% 미만으로 존재할 정도로 Fenoxapropethyl은 빠르게 가수분해 (Kearney 등, 1988)하는데, 효소에 의한 ester계 화합물의 분해반응은 carboxyl esterase 등에 의하여 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)propionic acid와 알콜로 분해되어 이들 분해산물들이 대사과정 중에 불활성화 되면서 (Hendly 등, 1985) 제조활성을 발현하는 것으로 알려져 있다. 기질과 유사한 amide계 화합물인 propanil의 가수분해는 특이한 arylacylamidase에 의하여 조정되며 이 효소의 활성은 피보다 벼 내에서 약 60배 가량 크기 때문에 저항성 벼에서 빠르게 가수분해 하지만, 피 같은 감수성 잡초 중에서는 그러하지 못 하다.(Kirkwood, 1991)

기질 화합물들의 농도가 25 g/ha까지는 피를 방제하였고 200 g/ha에서도 벼에는 약해가 나타나지 않는 선택성이 몇몇 치환체에서 볼 수 있다. 피에서는 2-methyl 치환체, 7을 위치하여 10개의 화합물이 Fenoxaprop-ethyl (피:

pI₅₀=5.27 및 벼: pI₅₀=3.64)보다 높은 제조활성을 나타낸 반면에 벼에서는 2-n-propyl 치환체, 2를 포함하여 20개 화합물들이 벼에 대한 (표 1) 약해를 나타내지 않았다.

비(H) 치환체, 1 (pI₅₀=4.83)에 비하여 피의 제조활성에 기여하는 치환기로는 methyl (7, 13 및 24 등), methoxy (8, 11, 14 등), methyloxy-ethanoate (29) 및 oxyacetic acid (30) 등을 포함하여 3 치환체인 2,3,4- 및 2,4,5-trifluoro 치환체 (34 및 37)들이 pI₅₀=5.40 이상으로 Fenoxaprop-ethyl 보다 높은 값을 나타내었다. 그러므로 건담에서는 ester형 보다 기질과 같은 amide형의 화합물들이 벼에 대한 약해를 개선하는 효과가 있음을 알았으며 amid계로 분류된 제조체의 분해 산물인 aniline은 aniline-glucose 착물 (Ash-ton 등, 1981)을 형성하여 식물의 뿌리 성장을 저해하는 것으로 보고되었다.

기질 화합물 (비(H) 치환체, 1, logP=5.67)들의 치환기가 가지는 소수성 (π_x=logP_x-logP_H, logP=4.83~7.44)은 제조체가 가지는 일반적인 logP값 (-1.5~5.0)의 범위 (Hansch 등, 1995 b) 보다 큰 값을 갖는 화합물로서 이와 같은 약제에 대한 감수성의 차이에 근거한 선택성을 개선하기 위하여 Fenoxaprop-ethyl (logP=4.95) 중 ethoxy group (π =0.38) 대신에 anilino group (π=1.37)을 도입하여 ester를 amide로 변환시킴으로써 소수성이 1.0정도 증가 (Δπ =0.9)되었을 뿐만 아니라, 가수분해 반응성이 느려진 기질 화합물들이 건담 조건에서 어느 정도로 벼와 피에 대하여 제조활성을 나타내는지 검정하였다.

피에 대한 구조-제조활성 관계

새로운 화합물에 대한 생물활성을 예측하고 활성에 미치는 요인을 정량적으로 이해하기 위하여 먼저 지시변수 (I)로 작성된 structural matrix로부터 Free-Wilson (F-W) 방법 (Free, 등 1964)으로 선형 파라미터, 치환기 상수, σ 을 추가한 Modified Free-Wilson 식에 적용 (Kubinyi 등, 1976a)하여 Bocek-Kopecky형 (Kubinyi, 1976b)의 (1)식을 유도하였다.

전자효과 (σ)가 포함되므로써 파라미터가 첨가되지 않은 경우보다 상관성이 향상 (Δr= 0.055)되었으며 활성의 변이 중 약 90% (r²·100)가 해석되었다. 여기에서 치환기 상수(σ)가 없는 화합물은 전자 밀게 (I_d)나 끌게 (I_w)에 관한 지시변수를 사용할 수 없었으므로 제외하여 계산하였다. 따라서 표 2중의 (1) 식으로 계산한 예측된 값 (Calc.^o)은 obs.pI₅₀에 비하여 편차 (Dev.)가 적은 값을 나타내므로 이들 σ 상수가 피의 제조활성에 기여하는 의미 있는 파라미터임을 예상할 수 있다.

이 식은 특정 위치의 치환기가 피에 대한 제조활성에 기여하는 정도와 영향을 알아보기 위한 것으로 methyl, methoxy, chloro 및 cyanomethyl group등 치환체들의 계

Table 1. Observed and calculated herbicidal activities(pI₅₀) with post emergence *in vivo* against ECC and ORY in up land and melting points(°C) of substrates

No	Sub.(R ₂)	M.P	ECC	F-W		Hansch		ORY	F-W		Hansch	
				Calc. ^{*a)}	Dev.	Calc. ^{*b)}	Dev.		Calc. ^{*c)}	Dev. ^{d)}	Calc. [*]	Dev.
	Fenoxaprop-ethyl	-	5.27	-	-	-	-	3.64	-	-	-	-
1	H	166	4.83	4.83	0.00	- ^e	- ^e	5.04	5.95	-0.91	5.15	-0.11
2	2-(n-pr)	181	4.75	4.75	0.00	4.98	-0.23	0.00 ^f	0.00	0.00	-	-
3	2-Et	160	4.70	4.94	-0.24	- ^e	- ^e	0.00 ^f	-0.58	0.58	-	-
4	2-F	133	5.14	5.02	0.12	5.16	0.02	4.69	2.86	1.83	4.76	-0.07
5	2-(i-pr)	127	5.16	5.16	0.00	5.00	0.16	4.72	4.72	0.00	4.80	-0.08
6	2-Cl	115	5.15	5.21	-0.06	5.31	-0.16	4.71	4.29	0.42	4.58	0.13
7	2-Me	172	5.55	5.40	0.15	5.41	0.14	0.00 ^f	2.16	-2.16	-	-
8	2-OMe	113	5.53	5.29	0.24	5.53	0.00	0.00 ^f	-0.42	0.42	-	-
9	2-COMe	83	4.50	4.50	0.00	4.63	-0.13	4.61	4.61	0.00	4.58	0.03
10	2-OH	113	5.33	5.33	0.00	5.45	-0.12	0.00 ^f	0.00	0.00	-	-
11	3-OMe	111	5.43	5.55	-0.12	5.38	0.05	0.00 ^f	0.36	-0.36	-	-
12	3-OH	133	5.13	5.01	0.12	5.07	0.06	4.53	4.17	0.36	4.53	0.00
13	4-Me	158	5.51	5.72	-0.21	5.49	0.02	4.63	3.32	1.31	4.43	0.20
14	4-OMe	174	5.56	5.58	-0.02	5.50	0.06	0.00 ^f	0.73	-0.73	-	-
15	4-Ph	206	4.78	4.78	0.00	4.64	0.14	0.00 ^f	0.00	0.00	-	-
16	4-Et	155	5.49	5.25	0.24	5.38	0.11	0.00 ^f	0.58	-0.58	-	-
17	4-CN	157	4.96	4.96	0.00	4.97	-0.01	0.00 ^f	0.00	0.00	-	-
18	4-CH ₂ CN	148	5.13	5.13	0.00	5.17	-0.04	3.43	3.43	0.00	3.26	0.17
19	4-CO ₂ Me	183	4.87	4.87	0.00	4.80	0.07	4.80	4.80	0.00	-	-
20	4-CO ₂ Et	137	4.89	4.89	0.00	4.77	0.12	4.19	4.19	0.00	-	-
21	4-CH ₂ CO ₂ Et	129	3.93	3.93	0.00	-	-	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
22	4-CH ₂ CO ₂ Me	119	4.89	-	-	-	-	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
23	2-Me, 4-OMe	162	5.46	5.34	0.12	5.63	-0.17	0.00 ^{g)}	0.05	-0.05	-	-
24	2-Me, 4-Me	177	5.59	5.49	0.10	5.39	0.20	2.82	2.54	0.28	3.16	-0.34
25	2-Me, 4-OH	186	4.74	4.86	-0.12	- ^{e)}	- ^{e)}	3.39	3.76	-0.37	3.57	-0.18
26	2-Me, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	139	4.78	-	-	-	-	0.00 ^{g)}	-0.39	0.39	-	-
27	2-Me, 4-OBu	153	4.76	4.76	0.00	4.78	-0.02	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
28	2-Me, 4-CO ₂ H	194	4.73	4.73	0.00	4.80	-0.07	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
29	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ Me	158	4.79	-	-	-	-	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
30	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ H	191	4.78	4.78	0.00	-	-	0.00 ^{g)}	0.00	0.00	-	-
31	2-F, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	134	4.58	-	-	-	-	0.00 ^{g)}	0.39	-0.39	-	-
32	2-OMe, 5-Me	133	4.67	4.88	-0.28	- ^{e)}	- ^{e)}	3.99	3.27	0.72	3.65	0.34
33	2,6-F ₂	172	5.15	5.42	-0.27	4.98	0.17	0.00 ^{g)}	-0.23	0.23	-	-
34	2,3,4-F ₃	141	5.59	5.53	0.06	5.46	0.13	3.86	3.93	-0.07	3.74	0.12
35	2,3,6-F ₃	125	4.95	4.74	0.21	5.07	-0.12	3.42	4.14	-0.72	3.74	-0.32
36	2-Cl, 6-Me	197	4.79	4.73	0.06	5.13	0.00	0.00 ^{g)}	0.42	-0.42	-	-
37	2,4,5-F ₃	150	5.46	5.52	-0.06	5.46	0.00	3.99	3.93	0.07	3.74	0.25
38	2,4-F ₂	133	4.05	4.15	-0.10	- ^{e)}	- ^{e)}	4.15	4.02	0.13	4.28	-0.13

^{*}The Calc. values were calculated by the eq. (1)^{a)}, (2)^{b)}, (3)^{c)} and (4)^{d)}, ^{e)}Excluded compounds in eq. (2), ^{f)}Herbicidal activity in 0.2kg/ha concentration, Abbreviation: ORY (*Oryza sativa* L.), ECC (*Echinochloa crus-galli*).

수값이 양의 값을 보임으로써 활성에 기여하였다. phenyl 고리상에 1개씩 치환된 1-치환체는 3>4>2-의 순으로 meta-치환체가 비교적 높은 활성을 나타내었다. 또한, 2,3,4>2,4>2,3-치환체의 순으로 2,3,4-위치에 모두 치환된 3-치환체들이 그리고 전자 밀계가 끌게보다 활성을 증가 시키는데 큰 기여 ($I_d > I_w$)를 하는 것으로 설명된다.

$$pI_{50}(\text{post}) = -0.686(\pm 0.61)[n\text{-pr}] - 0.618(\pm 0.52)[\text{Et}] - 0.970(\pm 0.64)[\text{F}] - 0.446(\pm 0.62)[i\text{-pr}] + 0.460(\pm 0.57)[\text{Cl}] - 0.087(\pm 0.44)[\text{Me}] + 0.006(\pm 0.48)[\text{OMe}] - 2.025(\pm 1.02)[\text{COMe}] - 0.326(\pm 0.52)[\text{OH}] - 1.237(\pm 0.55)[\text{ph}] - 0.373(\pm 0.66)[\text{CN}] + 0.718(\pm 0.60)[\text{CH}_2\text{CN}] - 0.165(\pm 0.62)[\text{CO}_2\text{Me}] - 0.145(\pm 0.62)[\text{CO}_2\text{Et}] - 1.875(\pm 0.52)[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}] - 0.514(\pm 0.55)[\text{OBu}] - 0.370(\pm 0.75)[\text{CO}_2\text{H}] - 0.144(\pm 0.68)[\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}] - 0.212(\pm 0.23)[\text{Io}] + 0.872(\pm 0.68)[\text{Im}] - 0.435(\pm 0.34)[\text{Ip}] - 1.093(\pm 0.76)[\text{Io,m}] + 0.180(\pm 0.50)[\text{Io,p}] + 1.110(\pm 1.13)[\text{Io,m,p}] + 1.202(\pm 0.55)[\text{Id}] - 0.433(\pm 0.60)[\text{Iw}] + 1.418(\pm 0.55)\sigma + 4.830(\pm 0.29)(n=34, f=2.271, s=0.297 \text{ 및 } r=0.946) \dots\dots\dots (1)$$

비 치환체, 1 ($pI_{50}=4.83$)에 비하여 활성이 큰 22개의 치환체를 대상 (표 1)으로 유도된 식 ($pI_{50} = -0.164(V_w - 3.725)^2 + 0.158(\pm 0.07)\pi - 0.460(\pm 0.10)R - 0.525(\pm 0.17)I_{o,m} + 5.088(\pm 0.49)$, $n=22$, $f=9.799$, $s=0.189$ 및 $r=0.868$)에 따르면 약제의 생체내 흡수와 수송에 관여하는 소수성 (π)이 클수록, 전자 밀계 ($0 < R$)에 의한 공명 (R)효과 그리고 적정값 ($V_{w, \text{opt}} = 3.73 \text{ \AA}^3$)의 Van der Waals 반경 (Moriguche 등, 1977)을 가지는 2,3 위치에 치환된 2-치환체가 활성을 75% ($r^2 \cdot 100$) 설명하고 있다.

반면에, 활성이 낮은 9개의 치환체들을 대상으로 유도된 식 ($pI_{50} = -1.122(F - 0.068)^2 + 4.763(\pm 0.04)$, $n=9$, $f=22.563$, $s=0.096$ 및 $r=0.922$)에 Taft의 입체효과 (Es)와 전자 주개의 지시변수를 추가하여 상관성이 향상 ($\Delta r = 0.067$)되므로서 활성을 98% ($r^2 \cdot 100$) 설명하는 식, ($pI_{50} = -0.080(F - 0.050)^2 - 0.057(\pm 0.01)Es - 0.168(\pm 0.05)Id + 4.807(\pm 0.04)$, $n=9$, $f=43.502$, $s=0.052$ 및 $r=0.989$)을 얻었다. Taft의 입체효과 (Es)가 활성에 기여하지 않는 파라미터임을 예상할 수 있으나 이들의 계수가 적은 것으로 보아 작은 영향을 미치는 것으로 생각된다. 또한 F 상수의 적정값, ($F_{\text{opt}} = 0.06 \sim 0.07$)을 가지는 Swain-Lupton의 장 (F) 효과가 활성에 기여하지 않는 치환기의 조건으로 예상되며 전자 밀계 (Id)가 활성을 낮추는데 기여하지 않는 ($Id < 0$)다는 즉, 전자 끌개가 피에 대한 활성에 기여하지 않는다는 사실을 잘 설명하고 있다.

한편, Hansch 방법으로 물리화학 파라미터가 확인된 전체 치환체 ($n=27$)에 대한 SAR 관계식, ($pI_{50} = -0.213(\pi - 0.900)^2 + 0.987(F - 0.686)^2 - 0.083(\pm 0.07)Es + 5.840(\pm 0.43)$, $n=28$, $F=1.445$, $s=0.379$ 및 $r=0.500$)으로 계산된 제초활성값 (Calc.)을 (Obs.)값과 비교 한 결과, 비 (H)치환체, 1을 위

Table 2. Used physicochemical parameters of N-phenyl substituents in correlation equations

No	π^a	V_w^b	R^c	σ^d	F^e	D_M^f	Es^g
1	1.08	2.52	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00
2	2.61	4.93	-0.08	-0.27	-0.06	0.47	-1.60
3	2.11	4.41	-0.10	-0.15	-0.05	0.47	-1.31
4	1.28	2.42	-0.34	1.20	0.43	1.53	-0.46
5	2.53	4.81	-0.10	-0.15	-0.05	0.48	-0.66
6	1.72	3.00	-0.15	0.40	0.41	1.67	-0.97
7	1.62	3.29	-0.07	-0.13	-0.04	0.48	-1.24
8	1.16	4.00	-0.51	-0.37	0.26	-0.62	-0.55
9	1.57	3.45	0.20	1.65	0.32	2.40	3.00
10	0.60	2.57	-0.64	-0.20	0.29	1.72	-0.55
11	1.16	3.89	-0.51	0.12	0.26	0.60	-0.55
12	0.24	2.43	-0.64	0.12	0.29	0.89	-0.55
13	1.62	2.80	-0.07	-0.17	-0.04	0.72	-1.24
14	1.16	3.96	-0.51	-0.27	0.26	0.73	-0.55
15	2.84	5.62	-0.08	-0.01	0.08	0.52	-3.82
16	2.11	3.28	-0.10	-0.15	-0.05	0.72	-1.31
17	1.17	2.88	0.19	0.66	0.51	4.61	-0.51
18	0.65	2.59	-0.18	0.01	0.21	5.14	-2.38
19	1.31	5.02	0.15	0.45	0.33	1.96	-
20	1.80	5.58	0.15	0.45	0.33	1.97	-
21	1.65	4.14	-	-0.16	-	2.04	-
22	1.16	3.79	-	-	-	2.10	-
23	1.70	4.31	-0.58	-0.40	0.22	0.89	-1.79
24	2.17	3.62	-0.14	-0.30	-0.08	0.66	-2.48
25	0.79	2.95	-0.71	-0.50	0.25	1.53	-1.79
26	1.74	6.12	-	-	-	2.11	-
27	3.18	5.72	-0.62	-0.45	0.21	1.23	-
28	1.50	4.74	0.22	0.58	0.37	1.86	-
29	1.34	5.17	-	-	-	2.61	-
30	1.06	4.72	-	0.07	-	1.46	-
31	1.39	5.24	-	-	-	1.80	-
32	1.70	4.27	-0.58	-0.44	0.22	0.82	-1.79
33	1.48	2.34	-0.68	2.40	0.86	1.14	-0.92
34	1.68	2.25	-1.02	1.60	1.29	3.67	-1.38
35	1.68	2.27	-1.02	2.74	1.29	1.51	-1.38
36	2.27	4.16	-0.22	0.27	0.37	1.48	-2.21
37	1.68	2.29	-1.02	1.60	1.29	3.38	-1.38
38	1.48	2.30	-0.68	1.26	0.86	2.04	-0.92

^a)Hydrophobicity, ^b)Vand der Waals volume (\AA^3) of N-phenyl group., ^c)Resonance effect, ^d)electronic effect, ^e)Field effect, ^f)Dipole moment (Debye) and ^g)Steric effect constant of (R_2) group on the N-phenyl ring.

이하에 2-ethyl, 3, 2-methyl-4-hydroxy, 25, 2-methoxy-5-methyl, 32 및 2,4-difluoro-치환체, 38 등 5개의 치환체들 (표 2)이 큰 편차 (Dev.)를 나타내었다. 이들을 제외하여 식을 유도 한 바, 상관계수 (r)가 매우 향상 ($\Delta r=0.414$)되어 제조활성의 약 84% ($r^2 \cdot 100$)가 해석되는 (2) 식을 얻었다. 따라서 제외된 이들 4개의 치환체들은 아마도 π 와 전자효과 (R 및 σ)등 이외의 물리-화학 파라미터들에 의존적인 제조활성을 나타내는 것으로 생각된다.

$$pI_{50}(\text{post}) = -0.318(\pi - 1.698)^2 - 0.139(\pm 0.04)V_w - 0.528(\pm 0.10)R - 0.345(\pm 0.04)\sigma + 5.784(\pm 0.21) \quad (n=27, f=21.304, s=0.148 \text{ 및 } r=0.914) \dots\dots\dots (2)$$

표 2 중의 예측값 (Calc.^b)은 (2) 식으로 계산된 것인데 낮아진 상관성으로 인하여 (1) 식으로 계산된 값보다 다소 편차가 있음을 나타내고 있다.

(2)식으로부터 R₂-치환기는 적정값의 소수성 ($(\pi)_{\text{opt}} = 1.70$)을 갖고 전자를 미는 (R<0 및 $\sigma < 0$) 치환기가 결합되어 있을 때 그리고 V_w (Å³)가 감소 (V_w<0) 할수록 제조활성을 개선하는데 기여하고 있음을 알 수 있다. 이 같은 조건을 만족하는 고탄성 물질을 예측한 결과 (표.3)에 따르면 온실 내에서 가장 우수한 약제로는 2-ethoxy-3-methoxy-4-dimethylamino 치환체 (pI₅₀=6.60)로서 2g/ha의 농도에서 피를 100% 제거할 것으로 예상된다.

Table 3. Prediction of highly active compounds against ECC with post emergence in green house

Rank	R ₂	^a pI ₅₀	^b g/ha
1	2-OEt-3-OMe-4-N(Me) ₂	6.60	1.0
2	2-OMe-3-Me-4-N(Me) ₂	6.43	1.5
3	2,3-(OEt) ₂ -4-N(Me) ₂	6.40	1.7
4	2-OMe-3-Et-4-N(Me) ₂	6.39	1.7
5	2-OMe-3-Me-4-N(Et) ₂	6.37	2.4

^aPatent pending(Kim et. als, 1998), ^bThe values were calculated by the eq. (2), ^c50% inhibit concentration.

벼에 대한 약해와 선택성

ACCCase는 4개의 sub. unit를 가진 ligases (synthetases)로써 ATP를 가수분해하여 ATP와 인산 및 methylmalonyl-CoA 생성반응을 촉매하는 작용으로 탄소-탄소 결합을 형성 (Dixon 등, 1979)하는 효소로서 Fenoxaprop-ethyl계 화합물과 반응하여 제조활성을 나타내게 된다. 따라서 ACCCase와 반응하여 약해를 나타내는 기질 분자 중 R₂-치환기의 조건을 알아보기 위하여 (1)식과 같은 방법으로 Modified F-W식에 적용 (Kubinyi 등, 1976a)하여 선행

파라미터로 쌍극자 능을값인 D_M항을 추가 한 바, 파라미터를 추가하지 않은 경우보다 상관성이 약간 향상 ($\Delta r=0.02$)되어 약해의 변이 중 약 96% ($r^2 \cdot 100$) 정도가 해석되는 Free-Wilson식, (3)을 유도하였다.

이 식에 의하면 벼에 대한 Obs. pI₅₀ 값 (표 2)에 나타난 바와 같은 경향으로 활성이 없는 경우 (pI₅₀=0)에는 치환기의 계수 값이 음 (-)값을 보이고 있는 반면에 isopropyl 및 hydroxyl 치환체 등이 약해에 기여하고 있음을 설명하고 있다. 또한, 1-치환체들은 3>2>4 위치에 치환된 치환체의 순으로 약해에 기여하였으나, 2~3 치환체는 2,3,4>2,3>2,4 위치에 치환된 치환체의 순으로 meta, 1 치환체나 2,3,4-치환된 3 치환체가 비교적 약해를 나타내는 것으로 설명된다. 그리고 전자수수 관계가 활성에 미치는 영향은 전자 밀계와 끌계가 모두 미치고 있으나 피의 경우와 반대로 전자 끌계가 전자 밀계보다 월등히 크게 활성에 기여 (I_w≫I_d)하는 경향이였다. 이는 전자 끌계에 의하여 먼저 가수분해되어 생성된 free acid의 영향으로 벼에 약해가 나타나는 것으로 보아진다.

$$pI_{50}(\text{post}) = -2.570(\pm 2.02)[n\text{-pr}] - 3.699(\pm 1.67)[Et] - 3.347(\pm 1.18)[F] + 2.169(\pm 2.02)[i\text{-pr}] - 3.556(\pm 1.87)[Cl] - 1.532(\pm 1.36)[Me] - 4.600(\pm 1.56)[OMe] - 1.767(\pm 2.18)[COMe] + 0.294(\pm 1.89)[OH] - 5.235(\pm 1.65)[ph] - 4.634(\pm 2.89)[CN] - 0.123(\pm 3.22)[CH_2CN] - 5.241(\pm 1.97)[CO_2Me] - 5.831(\pm 1.97)[CO_2Et] - 2.134(\pm 2.04)[CH_2CO_2Et] - 3.506(\pm 1.84)[OBU] - 9.965(\pm 2.10)[CO_2H] - 8.757(\pm 2.08)[OCH_2CO_2H] - 2.766(\pm 0.84)[Io] - 8.102(\pm 2.68)[Im] + 4.052(\pm 1.34)[Ip] + 16.253(\pm 3.10)[Io,m] + 4.018(\pm 1.24)[Io,p] + 17.988(\pm 4.20)[Io,m,p] + 0.195(\pm 1.65)[Id] + 7.939(\pm 2.33)[Iw] - 2.040(\pm 0.82)D_M + 6.100(\pm 1.06) \quad (n=34, f=5.952, s=0.976 \text{ 및 } r=0.978) \dots\dots\dots (3)$$

(3)식 중의 D_M항 (Lien 등, 1982)의 부호가 음의 값을 보임으로서 벼에 약해를 미치는 조건은 이 값이 더 이상 크지 않아야 할 것임을 시사하고 있으며 계산한 값 (Calc.^c)과 관측값은 몇몇 치환기에서 편차를 보였다.

한편, 벼에 있어서 약해를 나타낸 15개 화합물 (표 2)을 대상으로 유도한 Hansch식, (pI₅₀=-0.158(Es-1.227)²+4.661(±0.14), n=15, s=0.32, f=22.6 및 r=0.890)에 공명 (R) 상수를 변수로 추가하였을 경우, 상관성이 향상 ($\Delta r=0.06$)됨으로써 제조활성의 변이 중 약 90% ($r^2 \cdot 100$)가 해석되는 다음 (4) 식을 얻었다. 이 식은 Taft의 입체파라미터, Es 상수를 포함하는 2차식으로 Es 상수는 음의 값으로 클수록 반응중심과 치환기 사이의 상호작용에 입체장애를 미치는 영향이 큼을 의미한다.

$$pI_{50}(\text{post}) = -0.182(Es - 0.868)^2 + 0.611(\pm 0.17)R + 5.287(\pm 0.12) \quad (n=15, s=0.23, f=33.74 \text{ 및 } r=0.950) \dots\dots\dots (4)$$

(4)식에 따라 벼에 약해를 나타내는 치환기 (R_2)의 물리-화학적 요인은 입체효과의 적정값 ($(Es)_{opt}=0.87$)를 갖는 전자 끌개 ($R>0$)에 의한 공명효과로 설명되며 correlation matrix로부터 유도된 식중에 변수들은 모두 독립적이었다. 그리고 (4) 식에 따라 표.2에서 $pl_{50}=0$ 을 나타낸 화합물들을 (4) 식에 따라 계산하였을 경우에 4-phenyl 치환체, 15 (Calc. $pl_{50}=1.24$)를 제외한 화합물들이 Calc. $pl_{50}=3.43\sim 5.06$ 의 값을 나타내는 것은 이들 화합물을 약 0.2kg/ha 이하의 농도에서 제초활성이 검정되었기 때문으로 보인다.

(2)식 중에서는 N-phenyl 고리상 전자 밀개 ($\sigma<0$)에 의한 공명효과 ($R<0$)가 피의 제초활성에 영향을 미치는 요소 중의 하나이었으나 (4) 식에서는 전자 끌개에 의한 공명효과 ($R>0$)가 벼에 대하여 약해를 미치는 요소 중의 하나이었다. 따라서 두 초종간의 선택성에 영향을 미치는 여러 가지의 물리-화학적인 요인 중에서 N-phenyl 고리상 치환기에 의한 상반된 공명효과 ($R>0$ 및 $R<0$)가 중요하게 작용하고 있음을 알았다. 이러한 현상은 주로 물 분자에 의한 가수분해 반응성 뿐만 아니라, arylacylamidase 등에 의한 효소적인 가수분해 반응성의 차이 (Kirkwood, 1991)에 따른 것으로 보인다.

이상과 같은 결과로부터 벼에는 약해를 줄이고 피에는 약효를 증진 시키므로써 두 초종간 선택성을 부여하기 위한 조건으로는 meta나 para-치환된 1-치환체나 ortho, para-치환된 2-치환체 그리고 ortho, meta, para-치환된 3-치환체로써 소수성의 적정값, (π) $_{opt}=1.70$ 을 가지며 입체효과의 적정값, (Es) $_{opt}=0.87$ 을 벗어나는 전자 밀개 ($Id>0$ 및 $R<0$)가 치환되므로써 가수분해가 더욱 지연되어야 할 것이다. 그러므로 피를 제거하기 위하여는 가수분해가 지연되어야 하는 반면에 벼에 약해를 주기 위한 조건으로는 전자 끌개에 의하여 가수분해가 촉진되어야 하므로 가수분해 생성물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy) propionic acid ($\log P=4.17$)에 대한 감수성은 벼가 피에 비하여 클 것으로 예상된다. 이와 같이 이들 Free-Wilson 식이나 선형 및 비선형 Hansch 모델의 식들은 복잡한 구조와 생물 활성과의 관계 (SAR)를 정량적으로 설명하는 가장 강력한 방법 (Hansch 등, 1990)이다.

다음 연구로는 여기에서 다룬 화합물들이 수답 조건에서 나타내는 벼와 피에 대한 제초활성을 정량적으로 분석하여 담수의 유무에 따라 벼와 피 사이의 선택성에 미치는 물리-화학적 요인과 제형에 대하여 검토가 이루어져야 하겠다.

감사의 글

제초활성 검정에 많은 도움을 준 한국화학연구소 농약 활성연구팀 여러분께 감사드립니다.

인용문헌

- Ashton, F. M. and A. S. Crafts (1981) Mode of action of herbicides. (2nd ed.) Ch. 8. Amides. 110. A Willy-Interscience Pub. New York.
- Coburn, K. A. (1987) QSAR-PC; PAR, Biosoft, Cambridge, U.K.
- Dixon, M. and E. C. Webb (1979) Enzymes (3rd ed.) 970, Longman.
- Free, S. M. and J. W. Wilson (1964) A mathematical contribution to structure-activity studies, J. Med. Chem. 7:395~402.
- Gronwald J. W. (1991) Lipid biosynthesis inhibitors. Weed Sci. 39:435~449
- Hansch, C. and A. Leo (1979) Substituents constants for correlation analysis in chemistry and biology, John Wiley & Sons Inc., New York.
- Hansch, C., P. G. Sammes and B. J. Taylor (1990) Comprehensive medicinal chemistry, Vol., 4 Kubinyi, H., The Free-Wilson method and its relationship to the extrathermo-dynamic approach, pp.589~644. Pergamon press, Toronto.
- Hansch, C. and A. Leo (1995a) Exploring QASR : Fundamentals and applications in chemistry and biology. ACS Professional reference book., ACS, Washington, DC.
- Hansch, C. and T. Fujita (1995b) Classical and three dimensional QSAR in agrochemistry. ACS symposium series. 606, Chapter 8. pp.105~119. ACS. Washington, DC.
- Harrison, C. R. and P. Hodge (1983) Preparation of alkyl chlorides, acid chlorides, and amides using polymer-supported phosphines and carbon tetrachloride: mechanism of these reactions J. Org. Chem, 48:3721~3728.
- Harwood, J. L., S. M. Ridely and K. A. Walker (1989) Herbicides inhibiting lipid synthesis. pp.73~96. In : Herbicides and plant metabolism (ed. A.D. Dodge). Cambridge University Press, New York.
- Hendly, P., J. W. Dicks, T. J. Monaco, S. M. Slyfield, O. J. Tummon and J. C. Barrett(1985) Translocation and metabolism of pyridinyloxyphenoxypropionate herbicides in rhizomatous quackgrass (*Agropyron repens*). Weed Sci. 33:11~24
- Hoppe, H. H. and H. Zacher (1985) Inhibition of fatty acid biosynthesis in isolated bean and maize chloro-

- plasts by herbicidal phenoxy-phenoxypropionic acid derivatives and structurally related compounds. Pestic. Biochem. Physiol. 24:298~305
- Kearney, P. C. and D. D. Kaufman ed., (1988) Herbicides; chemistry, degradation, and mode of action. Ch. 2. 89, Marcel Dekker, inc., New York and Basel.
- Kirkwood, R. C. ed., (1991) Target sites for herbicides action. Ch. 10. 288~290. Plenum Press, New York and London.
- KRICT. (1997), Synthesis of new herbicide molecules, MOST.
- Kubinyi, H. and O. H. Kehrhn (1976a) Quantitative structure-activity relationships. 1. The modified Free-Wilson approach, J. Med. Chem. 19:578~586.
- Kubinyi, H. (1976b) Quantitative structure-activity relationships. 2. A mixed approach, based on Hansch and Free-Wilson analyses. J. Med. Chem. 19:587~600.
- Lien, E. J., Z. R. Guo, R. L., Li and C. T. Su (1982) Use of dipole moment as parameter in drug receptor., Interaction and quantitative structure activity relationship studies, J. pharm. 71:641~655.
- Molina, P. and A. Barquero (1996) Regiospecific electrocyclization of β -aryl-vinyl kete-nimines. Formal synthesis of the alkaloid from marine origin aaptamine, Synthesis 10:1199~1202.
- Moriguchi, I., Y. Kanda (1977) Use of Van der Waals volume in structure activity studies, Chem. Pharm. Bull 25:926~935.
- KRICT, (1993) Screening system for new agrochemicals, pp.220~286, MOST.
- PCMODEL, (1992) Molecular modeling software (Ver.3.0) Serena software., Bo, 3076 Bloomington. 47402-3076.
- SAS(ver. 6.12) (1966) SAS(r) proprietary software, SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.
- Schaper, M. M., R. D. Thompson and C. S. Weil (1994) Computer programs for calculation of median effective dose (LD₅₀ or ED₅₀) using the method of moving average interpolation, Arch. Toxicol. 68:332~337.
- Sun, L., J. R. Rubin, A. Kraker and J. Showalter (1977) Synthesis of C-5 benzoyl and azido; Functionalized 2,2'-dithiobis- and 2,2'-diselenobis (1H-indoles), Heterocycle Chem. 34:1399~1405.
- Van Valkenberg, W. Ed., (1972) Biological correlations: The Hansch approach, advances in chemistry series, 114, ACS, Washington, DC.
- 김대황, 최길영 (1997), 지적소유권 획득을 위한 신규제초제 개발 연구. 한국화학연구소
- 김대황, 장해성, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김진석 (1998), 제초성 페녹시프로피온산 N-2-플루오로페닐아미드 화합물. KRICT. 특허번호:KR 98-030015
- 마상용, 전재철 (1997), Fenoxaprop-ethyl의 초종별 제초활성 변이를 유발하는 생리적 요인. 한국농약과학회지 1(1):52~60.
- 성낙도, 성민규 (1999a), N-phenyl-O-phenylthionocarbamate 유도체의 항균활성에 미치는 phenyl 치환기의 효과. 한국농약과학회지 3(1):29~36.
- 성낙도, 유성재, 권병목, 이정욱, 최상은 (1999b) 1,3-diphenylpropenone 유도체의 세포독성. 한국농약과학회지 42(1) : 68~72.

Structure-activity relationships on the selective herbicidal activity between rice plant and barnyard grass by the N-phenyl substituents in 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)- phenoxy)-N-phenyl propionamide derivatives

Nack-Do Sung*, Sang-Ho Lee, Hae-Sung Chang¹, Dae-Whang Kim¹ and Jin-Suk Kim²(Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea., ¹ ²Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea)

Abstract : A some of synthesized 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenyl-propionamide derivatives substrates were found to selectivity significantly with both rice plant (*Oryza sativa* L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) for those her- bicidal activities with post emergence in up land. The selectivity of substrates against rice plant better than that of Fenoxaprop-ethyl. The structure activity relationship (SAR) on the selectivity of N-phenyl substituents were analyzed by the Free-Wilson and Hansch method. The SAR approach against barnyard grass is shown that the optimal ($(\pi)_{opt.}= 1.60$) hydrophobicity and electron donating effects ($0 < \sigma$ & $0 < R$) of the substituents at the meta position and/or three position on the N-phenyl ring were found to be contribute the herbicidal activity. In case of rice plant, from the results of SAR analyses, the ortho, para-substituted mono or disubstituents correlate well with resonance effect ($R < 0$) by electron donating groups. The steric effect (E_s) must be had greater or less than the optimal value ($(E_s)_{opt.}=0.87$) so that the herbicidal activity against rice plant can be decreased. The significance of these results on the selectivity between barnyard grass and rice plant is discussed. And it is assumed that the 2-ethoxy-3-methoxy-4-dimethylamino group substituent ($pI_{50}=6.60$, 1g/ha) is selected as the most highest herbicidal activity against barnyard grass in green house.

*Corresponding author (FAX : +82-42-825-3306, E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr)