

제초성 Flazasulfuron의 Smile 자리옮김 반응

성낙도^{1*} · 이광재¹ · 김용집¹ · 김대황²

¹충남대학교 농화학과, ²한국화학연구소

초록 : 일련의 pyridylsulfonyl urea들을 합성하고 25%(v/v) 디옥산 수용액의 넓은 pH범위에서 가수분해 반응속도 상수를 측정하였다. pH-효과, 용매 효과($m \ll 1$, $n \ll 3$ 및 $|m| \ll |l|$), 일반 염기-효과, 산-해리상수(pKa, **3**: 4.9 및 **5**: *lit.* 4.6), 열역학적 활성화 파라미터($\Delta H^\ddagger = 0.025 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ 및 $\Delta S^\ddagger = 0.54 \sim -2.19 \text{ e.u.}$) 및 생성물 분석 결과로부터 반응속도식을 유도하고 가수분해 반응 메커니즘을 제안하였다. 즉, 비(H)치환체, 1-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)-3-(2-pyridylsulfonyl) urea, **3**은 산성용액에서 A-2형(또는 A_{Ac}2)반응 그리고 염기성 용액에서는 (E₁)_{anion} 메커니즘으로 가수분해 반응이 일어난다. 반면에 trifluoromethyl-치환체, 1-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulfonyl) urea, **5**(Flazasulfuron)은 산성 용액중에서 A-S_N2Ar형의 반응으로 생성된 conjugate acid(5H⁺), 그리고 pH 9.0 이상에서는 (E₁)_{anion} 및 (E₁CB)_R 반응으로 생성된 conjugate base(CB)를 거쳐 산성 및 염기성 용액중에서 모두 5원자 고리 중간체를 경유하는 Smile 자리옮김 반응으로 산성에서는 3-trifluoromethyl-2-pyridylpyrimidinyl urea(PPU) 그리고 염기성에서는 3-trifluoromethyl-2-pyridyl-4,6-dimethoxypyrimidinyl amine(PPA)을 생성하는 가수분해 반응이 일어남을 알았으며 **5**는 **3**보다 약 3.5배 빠른 반응속도를 나타내었다(1995년 11월 6일 접수, 1995년 12월 22일 수리).

서 론

초기에 개발된 Glean(Chlorosulfuron), Ally(Metsulfuron-methyl), Oust(Sulfometuron-methyl) 및 Londax(Bensulfuron-methyl) 등의 sulfonyl urea계 제초제들은 토양 내에서 잔류성이 길어 작물의 선택성과 휴경기간이 크게 요구되는 단점들이 있었다.¹⁾ 이와 같이 긴 잔류성에 연유한 문제점을 해결하고자 Harmony(Thiameturon-methyl), Express(DPX-L5300) 및 Tribenuron-methyl 등이 대체 개발되었으나 이들은 실온의 증성에서 1주일 내의 대단히 짧은 잔류성을 나타내므로써 약효 지속성이 문제로 제기되었다.²⁾

적정한 잔류수준과 선택성 그리고 제초활성이 개선된 새로운 형태의 활성물질을 개발하기 위하여 구조-활성관계(SAR)에 관한 연구³⁾에 의하여 phenyl backbone대신에 thiophenyl, furyl, pyridyl 및 naphthyl group 등으로 치환된 다양한 종류의 sulfonyl urea계 제초제들이 개발되고 있다.^{2,4)} 그 중에서 pyridylsulfonyl urea계 유도체로는 Flazasulfuron, nicosulfuron 및 rimsulfuron 등이 있으나 이들은 앞서 대체 개발된 화합물들과 더불어 1주일 전후의 짧은 반감기(t_{1/2})를 나타내는 것으로 알려져 있다.⁵⁾

저자들은 농약 분자들의 반응성을 이해함으로써 생물활성의 개선과 잔류 수준의 적정화 및 새로운 제형을 탐색하기 위한 분자수준에 관련된 기초 연구의 일환으로 살충성 Gardona⁶⁾와 Volaton⁷⁾ 및 항균성 및 제초성 N-치환 benzotriazole의 가수분해 반응⁸⁾에 미치는 미셀효과

등⁹⁾에 관한 일련의 연구들을 보고 하였다. 특히, aryl backbone으로 구성된 benzenesulfonyl urea 유도체들은 pH 7.0 이하의 산성 용액중에서는 A-2형(또는 A_{Ac}2)반응 그리고 pH 9.0 이상의 알칼리성 용액에서는 단분자적인 제거반응((E₁)_{anion})으로 양성자화된 carbocation과 conjugate base(CB)를 중간체로하는 일련의 가수분해 반응 메커니즘을 제안한 바 있다.¹⁰⁾

본 연구에서는 pyridylsulfonyl urea 유도체인 2-pyridyl backbone의 3번 탄소위치에 비(H)치환체와 3-trifluoromethyl-치환체(Flazasulfuron)를 합성하여 가수분해 반응 속도상수를 측정하고 pH-효과, 일반 염기효과, 산-해리상수(pKa), 용매효과, 열역학적 활성화 파라미터(ΔS^\ddagger 및 ΔH^\ddagger) 및 생성물 등을 분석하였으며 반응 속도식을 유도하여 정량적으로 설명된 바 없는 가수분해 반응 메커니즘을 제안하고 검토하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

시료(S) 물질의 합성과 가수분해 반응속도 상수의 측정 및 생성물의 분리 확인 등에 사용된 모든 시약들은 Aldrich제나 Fluka제의 GR 또는 EP급을 사용하였으며 methylene chloride (MC), ethyl acetate(EA), hexane (HEX), tetrahydrofuran(THF) 및 methanol 등 용매들은 가능한 한, 정제하여 썼다.¹¹⁾ 시료물질과 가수분해 생성물은 주로 deuteriochloroform을 용매로 한 실온에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian EM-360 model(200

찾는말 : Hydrolysis of 1-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulfonyl) urea, Flazasulfuron, A-S_N2Ar & (E₁CB)_R, Smile rearrangement, hydrolytic degradation.

*연락처자

MHz) NMR Spectrometer로 얻은 NMR spectra와 JEOL JMS-DX 303 Mass Spectrometer로 측정된 MS spectra로부터 화합물들의 구조와 분자이온(M⁺)을 확인하였다. 반응 속도상수의 측정은 Pye-Unicam PU 8800 UV/Visible Spectrophotometer를, 그리고 Nova 303 model로 pH를 조절하였으며 화합물들의 녹는점은 Thomas-Hoover Model 용점 측정기로 측정하였다.

Pyridylsulfonyl urea(S)의 합성^{2,4)}

(1) 2-Pyridylsulfonamide, 1¹²⁾

2-mercaptopyridine 1.1 g(0.1M)를 100 ml의 MC에 녹이고 소량(20 ml)의 증류수를 가하여 0°C로 한 다음에 1시간 동안 저어주면서 염소기체를 통과시켜 pyridyl-2-ylsulfonyl chloride를 합성하였다. 이 반응물을 냉각된 MC-물(v/v, 1:1) 혼합용액으로 추출하고 유기층을 무수 magnesium sulfate로 건조한 다음에, -10°C에서 건조된 암모니아 기체를 30분간 통과시키고 실온이 될 때까지 1시간 정도 잘 저어주었다. 이 반응용액을 다시 앞서의 추출 용액으로 추출하고 농축하여 흰색의 침전물 1.4 g (80%)을 얻은 다음에 ether로 닦았다. Obs.mp: 141~143 °C, NMR(CDCl₃)δ(ppm); 6.3(s, amino 2H), 7.4(m, 4 & 5-py. 1H), 7.8(d, J=10 Hz, 3-py. 1H), 8.6(d, J=8 Hz, 6-py. 1H), MS(m/z (%)); 78(85.2), 94(100), 158(8.0, M⁺), 159(51.5, M+1)

(2) 4,6-dimethoxyypyrimidine-2-yl-aminophenylcarbamate, 2¹³⁾

THF 200 ml에 4,6-dimethoxyaminopyrimidine(1eq. 5 g)을 녹이고 -78°C에서 저어주면서 n-butyl lithium(1eq. 10M) 3 ml를 30분간에 걸쳐 가한 다음에 chlorotrimethyl silane(1.1 eq.), 4 ml를 가하여 30분 동안 반응시켜 4,6-dimethoxyypyrimidine-2-yl-trimethylsilyl amine을 합성하였다. 이 반응용액에 n-butyl lithium(10M) 3 ml를 30분 동안 서서히 가한 후에 충분히 저어주었다. 다시 phenylchloroformate(1.2 eq.) 4.5 ml를 가하고 -35°C까지 온도를 올린 다음에 ammonium chloride로 quenching하였다. EA-물(1:1) 용액으로 2번 추출하고 magnesium sulfate로 건조한 다음에 농축하여 얻어진 4.1 g(75%)의 흰색침전물을 MC-HEX(1:1) 용액으로 재결정하였다. Obs.mp.: 121~123°C, NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3.9(s, dimethoxy 6H), 5.7(s, pyrimidine 1H), 7.1~7.7(m, ph. 5H)

(3) 1-(4,6-dimethoxyypyrimidine-2-yl)-3-(2-pyridylsulfonyl)urea, 3

1(1 eq. 0.5g)과 **2**(1.1 eq. 0.96 g)를 30 ml의 acetonitrile에 녹이고 염기 촉매로 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) (0.57 g, 1.2 eq.)를 넣어 30분 동안 잘 저어준 다음에 5% 염산으로 반응용액을 산성화 시키고 (pH 4~5) EA-물(1:1) 용액으로 2번 추출하였다. 유기층을 분리하고 농축하여 1.1 g(65%)의 흰색 침전물을 얻었다. Obs. mp.: 167~169°C, Rf: 0.6(EA-HEX, 3:1), NMR(CDCl₃)δ (ppm): 12.9(s, imid 1H), 8.78(d, J=4 Hz, 3-py. 1H), 8.3(d, J=9 Hz, 6-py. 1H), 8.0(t, J=8Hz, 4-py. 1H), 7.58(m, 5-

py. 1H), 5.8(s, pyrimidine 1H) & 4.0(s, dimethoxy 6H)

(4) 2-mercapto-3-trifluoromethylpyridine, 4

2-chloro-3-trifluoromethyl pyridine(1 eq. 10 g)을 200 ml의 dimethyl formamide(DMF)에 녹이고 반응용액에 sodium hydrosulfide(3.4 g, 1.1 eq.)를 가하여 실온에서 하룻동안 충분히 저어주었다. 이 반응용액을 ether로 3번 추출하여 물로 닦아내고 건조 여과한 다음에 농축하고 ether로 고체화하여 1.4 g(78%)을 얻었다. NMR(CDCl₃)δ (ppm): 8.65 (d, J=4 Hz, 6-py. 1H), 8.05(d, J=3 Hz, 5-py. 1H), 7.60(t, 4-py. 1H)

(5) 1-(4,6-dimethoxyypyrimidine-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulfonyl)urea, 5(Fl-azasulfuron)

4를 MC에 녹이고 소량의 물을 가한 다음에 0°C로 냉각시키고 잘 저어주면서 염소기체를 주입하여 1시간 동안 반응시켜 3-trifluoromethylpyridyl-2-ylsulfonyl chloride를 합성하였다. 이 반응 혼합물을 MC-물(1:1) 용액으로 추출하고 건조한 다음에 -10°C에서 건조된 암모니아 기체를 통과시켜 3-trifluoromethylpyridyl-2-ylsulfonamide를 합성하였다.¹⁴⁾ 이 반응 생성물을 분리하지 않고 DBM 촉매하에서 **2**와 반응시켜 **3**의 합성 방법에 따라 1.25 g(70%)의 흰색 결정형 침전물을 얻었다. Obs. mp.: 165~167(lit³⁾). 164~166°C, Rf: 0.4(EA-HEX, 4:1), MS(m/z, (%)), 146 (100), 155(99), 327(12), 408(M+1, 18.3), NMR(CDCl₃)δ(ppm): 13.0(s, sulfonylimid 1H), 8.78(d, J=6 Hz, 6-py. 1H), 8.25(d, J=8 Hz, 5-py. 1H), 7.65(t, J=6 Hz, 4-py. 1H), 7.35(s, imid 1H), 5.85(s, pyrimidine 1H), 3.95(s, dimethoxy 6H)

반응 속도상수의 측정

25%(v/v) dioxane 수용액의 pH를 소정의 완충용액으로 조절(pH 1.0~12.0)하고 이온의 세기(μ)는 sodium chloride를 가하여 0.1M이 되도록 하였다.

반응용액을 volumetric flask(100 ml)에 넣어 thermostat내에서 45°C로 유지하고 저장용액 (10⁻³M) 3 ml를 가하여(3×10⁻⁵M) 충분히 섞은 다음에 최대 흡수파장 (λ_{max}. = 235~242 nm)에서 시간의 경과에 따르는 흡광도(농도) 변화(logε = 4.358)를 자외선 분광법으로 측정하여 kinetic program¹⁵⁾으로 1차 반응 속도상수(sec.⁻¹)를 구하였다. 이와같은 방법으로 일정한 pH와 온도 및 용매조건에서 가수분해 반응속도상수를 측정하여 pH-효과 열역학적 활성화 파라미터 및 용매효과 등에 관한 자료를 얻었다.

가수분해 반응 생성물의 분석

낮은 pH(2.0)와 높은 pH(12.0)에서 일어나는 (S)의 가수분해 반응 생성물을 확인하기 위하여 25%(v/v) acetonitrile 수용액 100 ml을 넣고 **3**과 **5**를 각각 따로 녹인 다음에 pH를 조절하고 4~5시간 환류하였다. 이들 혼합물들을 70~230 mesh silica gel이 채워진 column chromatography로 분리하고 TLC로 Rf값을 확인하였다. **3**으로부터 얻은 생성물의 Rf값(EA : HEX = 3 : 1)은 각각

0.7과 0.9이었으며 **5**의 그것은 Rf값(EA:HEX=4:1)이 각각 0.25와 0.75로 잘 분리되었다.

기기분석 결과로부터 **3**의 가수분해 생성물은 산성 및 중성 pH에서 공통적으로 **1**과 4,6-dimethoxyprimidyl amine(DPA)이었다. 반면에 **5**의 경우에 산성에서는 3-trifluoromethyl-2-pyridylpyrimidinyl urea(PPU)이었고 염기성에서는 3-trifluoromethyl-2-pyridyl-4,6-dimethoxyprimidyl amine (PPA)이었음³⁾을 각각 확인하였다.

DPA: Rf: 0.7, NMR(CDC₃) δ (ppm); 3.8(s, dimethoxy 6H), 4.8(s, amino 2H), 5.5(s, pyrimidine 1H), MS(m/z (%)); 154(100, M⁺), 155(88, M+1), **PPU**: Rf: 0.25, NMR(CDC₃) δ (ppm); 3.6(s, dimethoxy 6H), 5.5(s, amino 1H), 5.6(s, pyrimidine 1H), 7.5(m, 5-py. 1H), 8.1(d, J=9 Hz, 4-py. 1H), 8.8(d, J=3 Hz, 6-py. 1H), 9.6(s, amino 1H), MS(m/z (%)); 231(100), 343(1.6, M⁺), 344(3.2, M+1), **PPA**: Rf: 0.75, NMR(CDC₃) δ (ppm); 3.9(s, dimethoxy 6H), 5.6(s, pyrimidine 1H), 7.2(m, 5-py. 1H), 7.4(s, amino 1H), 7.9(d, J=10 Hz, 4-py. 1H), 8.6(d, J=4 Hz, 6-py. 1H), MS(m/z (%)); 231(100), 300(45.1, M⁺).

결과 및 고찰

pH 효과와 반응 속도식

pH에 따른 가수분해 반응 속도상수(logk)의 변화를 나타낸 pH-rate profile(Fig. 1)로부터 두 화합물(**3**과 **5**) 모두 pH 7.0 이하의 산성 영역에서 pH가 감소 할 수록 반응 속도상수가 증가하는 특정 산-촉매 반응¹⁶⁾으로 (S)에 대한 양성자 화(S+H⁺ \rightleftharpoons SH⁺) 반응(K_{SH+})이 일어남을 암시하고 있다. 그러나 알칼리성 pH용액에서는 서로 다른 반응 속도상수의 변화를 나타내고 있다.

3은 pH 7.0 이상의 높은 pH에서 물 분자의 일반염기(B) 촉매작용¹⁶⁾에 따른 pH에 무관한 반응속도 상수(k_{H₂O})를 나타내므로 앞서 aryl backbone으로 구성된 sulfonyl urea의 경우와 같은 반응 속도식(1)으로 pH-효과가 설명된다.¹⁰⁾

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{SH}^+] + k_{\text{H}_2\text{O}} \quad (1)$$

(1)식중 속도론적 자료(k₁=3.47×10⁻⁵, k_{H₂O}=3.31×10⁻⁶ 및 k_{SH+}=1.25×10⁻⁵)를 (1)식에 대입하여 계산된 속도상수(kcalc)를 구하였다.

반면에, **5**는 pH 7.0~9.0에서 물 분자가 일반염기(B) 촉매로 작용하는 반응(k_{H₂O})과 pH 10.0 이상에서는 hydroxide 이온의 농도가 증가할수록 속도상수가 증가하는 특정 염기-촉매 작용¹⁶⁾(k^o[OH⁻])으로 반응이 촉진되는 경향을 나타내므로 반응 속도식은 다음 (2)식과 같다.

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{SH}^+] + k_{\text{H}_2\text{O}} + k^{\circ}[\text{OH}^-] \quad (2)$$

(S)의 농도([S]_T=[S]+[SH⁺])에서 [SH⁺]항을 정리하면¹⁰⁾ (3)식이 되며 k^o는 본 반응에 관여하는 hydroxide이온의 촉매상수이다.

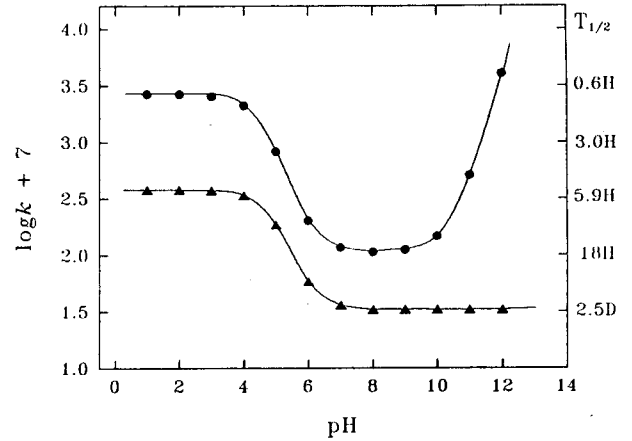


Fig. 1. pH rate profile for the hydrolysis of **3**(▲-▲) & **5**(●-●) in 15%(v/v) aqueous acetonitrile at 45°C.

$$k_{\text{obs}} = k_1 \left[1 - \frac{K_{\text{SH}^+}}{[\text{H}^+] + K_{\text{SH}^+}} \right] + k_{\text{H}_2\text{O}} + k^{\circ}[\text{OH}^+] \quad (3)$$

(3)식중 속도론적 자료(k₁=2.56×10⁻⁴, k_{H₂O}=1.07×10⁻⁵, k_{SH+}=2.51×10⁻⁵ 및 k_{OH-}=4.0×10⁻³)를 (3)식에 대입하여 kcalc.를 구하였다. pH rate profile(Fig. 1)중의 점은 실험 측정값(k_{obs})이고 비치환(H)체의 경우에는 (1)식 그리고 trifluoromethyl-치환체는 (3)식으로 계산된 kcalc.값을 선으로 그린것인데 두 값이 잘 일치함을 나타내고 있다. 또한, 중성용액(pH 7.0 및 45°C)에서 **5**¹⁴⁾(Flazasulfuron; t_{1/2}=18.8시간)는 **3**(t_{1/2}=2.7일)에 비하여 약 3.5배가 빠른 가수분해 반응속도를 나타내었으며 반감기(t_{1/2}=0.693/k)는 실온에서 대략 15일 이었다.¹³⁾

산 해리상수

3의 해리상수(Ka)를 측정하기 위하여 pH 변화에 따른 흡광도 변화를 관찰한 바, 225 nm에서 isosbestic point를 볼 수 있었으며 흡광계수(ε)를 pH에 대하여 나타낸 sigmoid plot¹⁷⁾로부터 obs.pKa 상수는 대략 4.90으로 측정되었다.

가수분해 반응 속도식 (3)에 pH 5.0의 속도상수(**3**: 1.87×10⁻⁵sec.⁻¹ 및 **5**: 8.36×10⁻⁵sec.⁻¹) 등을 대입하여 이론적으로 K_{SH+} 값(Ka)을 계산 한 바, **3**: 1.25×10⁻⁵ (calc. pKa: 4.9 및 pKb: 9.1) 및 **5**: 2.57×10⁻⁵ (calc.pKa: 4.59, lit.¹⁴⁾ 4.60 및 pKb: 9.41)를 각각 연음으로써 실험값(obs. pKa)과 문헌값(또는 계산값)이 일치하므로 여기서 제안한 반응 메카니즘으로 반응이 일어날 것임을 잘 설명하고 있다.

용매 효과

가수분해 반응속도에 미치는 용매의 영향을 알아보기 위하여 pH 4.5, 8.0 및 11.0에서 각각 측정된 반응 속도상수를 물의 농도에 관한 가용매 분해반응 속도식인 Kivinen식과 Grunwald-Weinstein식에 적용한 결과(**3**: m=0.2, n=0.2~0.8 및 **5**: m=0.1~0.3, n=0.4~1.5)로

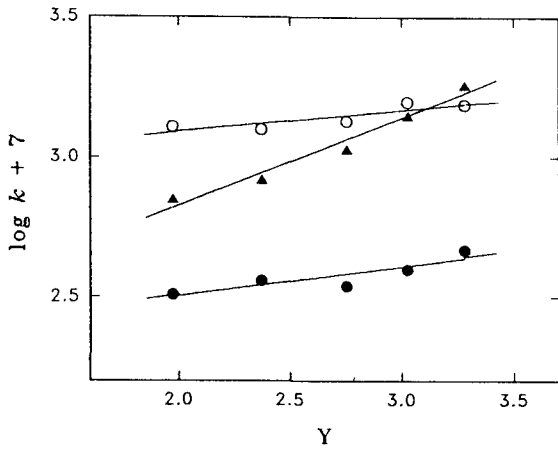


Fig. 2. Grunwald-Weinstein plots for the hydrolysis of **5** in aqueous methanol at pH 4.5 (○-○) ($m=0.07$), 8.0 (●-●) ($m=0.1$) and 11.0 (▲-▲) ($m=0.32$).

부터 작은 m 및 n 값을 구하였다.¹⁸⁾ 여기에서 m 값은 기질-이탈기 사이의 결합과피의 척도이며 n 값은 전이상태에 관여하는 물 분자의 수라고 정의된다. 한 예로 **5**에 대한 Grunwald-Weinstein plot를 Fig. 2에 나타내었다.

확장 Grunwald-Weinstein식¹⁹⁾에 적용(**3**: pH 1.0, $\log k = -1.0Y - 9.96N + 2.8$, pH 5.0, $\log k = -0.05Y + 4.52N + 3.2$, 및 **5**: pH 4.5, $\log k = -0.09Y - 1.47N + 3.0$, pH 8.0, $\log k = -0.15Y - 2.25N + 2.4$, pH 11.0, $\log k = -0.07Y - 3.34N + 2.4$, $r > 0.92$)하여 용매의 이온화력 척도(Y)와 용매의 친핵성도(N)의 절대값을 비교 한 바, 두 화합물 모두 큰 비율($m:l = 1:30 \sim 45$)로 친핵체-기질 사이의 결합형성(l)이 기질-이탈기 사이의 결합과피(m)보다 크게 우선 ($|m| \ll |l|$)하는 결과이었다. 그러므로 반응의 유형에 따른 기준(SN_2 : $m \ll 1$ 및 $n < 3$, SN_1 : $m > 1$ 및 $n > 3$)²⁰⁾에 의하여 본 반응들은 속도 결정단계(rds.)에서 카르보양이온과 같이 전하의 증가가 큰 중간체(SN_1)보다는 전하의 분리가 작은 전이상태(SN_2)를 경유하는 가수분해 반응이 예상된다.

일반 염기(B) 효과

반응속도가 일반-염기(B)인 물 분자¹⁷⁾에 의하여 촉진되는지를 알아보기 위하여 pH 4.75 (acetate buffer 1:1)에서 acetate이온 농도 변화에 따른 반응속도 상수를 측정 한 결과, 묽은 염의 농도(0~0.02M)에서 반응속도가 촉진된 다음에 일정한 극대값 (k_1)을 나타냄(**3**: $k_1 = 3.0 \times 10^{-5}$)을 확인하였다. 그러나 **5**는 acetate 이온 농도에 비의존적으로 일정한 속도상수($2.8 \times 10^{-8} \text{sec}^{-1}$)를 보임으로써 일반 염기 촉매 반응이 일어나지 않는 것으로 관찰되었다.

한편, **3**의 conjugate acid는 물 분자(B)에 의하여 탈양성자화되므로 전체 반응을 지배하는 것은 1과 2단계 반응이 된다. 따라서 수용액중에서는 일반 염기(B)의 농도가 일정하므로 1 및 2단계 반응이 모두 반응속도

상수에 영향을 미치지 때문에 반응 속도식(1)에서 알 수 있는 바와 같이 실제로 반응 속도상수(k_{obs})는 물 분자의 촉매상수 등을 포함하게 된다. 따라서, 두 화합물 모두 pH 7.0 이하의 낮은 pH 영역에서는 유사한 pH-효과(Fig. 1)를 나타내었으나 **3**만이 물 분자(B)에 의한 일반-염기 촉매 작용(k_{H_2O})이 관찰되었다.

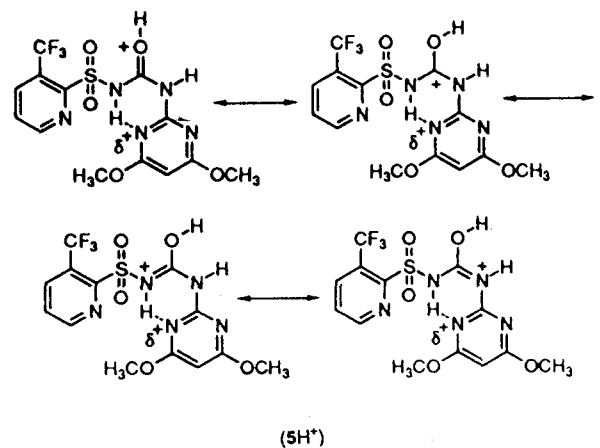
열역학적 활성화 파라미터

반응속도 상수의 온도에 대한 의존성을 검토하기 위하여 pH 4.5와 11.0의 25~55°C용액에서 10°C간격으로 측정된 **5**에 대한 가수분해 반응 속도상수(k_{obs} , 10^5sec^{-1} : pH 4.5: 55.5, 1.85, 12.3, 24.5 및 pH 11.0: 0.73, 2.60, 13.0, 31.0)를 열역학 관계식($\Delta H^\ddagger = Ea - RT$ 및 $\Delta S^\ddagger = R \ln(hk/KT) + \Delta H^\ddagger/T$)에 적용하여 열역학적 활성화 파라미터(**5**: pH 4.5; $\Delta H^\ddagger = 0.025 \text{ kcal. mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = 0.54 \text{ e.u.}$, 및 pH 11.0; $\Delta H^\ddagger = 0.024 \text{ Kcal. mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -2.19 \text{ e.u.}$)를 각각 구하였다.

일반적으로 친핵성 치환(SN_2) 반응과 친핵성 첨가-제거(Ad_{N-E}) 반응은 단분자적 친핵성 치환(SN_1) 반응에 비하여 이들 열역학 파라미터가 훨씬 작으며 문헌상으로 Ad_{N-E} 반응은, $\Delta H^\ddagger = 8 \sim 13 \text{ kcal. mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -20 \sim -40 \text{ e.u.}$ 의 큰 음의 값을 가지는 것으로 알려져있다.²¹⁾ 그러나 **5**의 가수분해 반응에 대한 enthalpy 및 entropy의 값이 비슷한 크기의 작은 값($\Delta S^\ddagger = 0.54 \sim -2.19 \text{ e.u.}$)을 나타내는 것으로 보아 산성 뿐만 아니라, 염기성 영역에서도 이성화 반응이나 분자내 자리옮김 반응²²⁾ 등이 일어날 것으로 예상되었다.

가수분해 반응 메커니즘

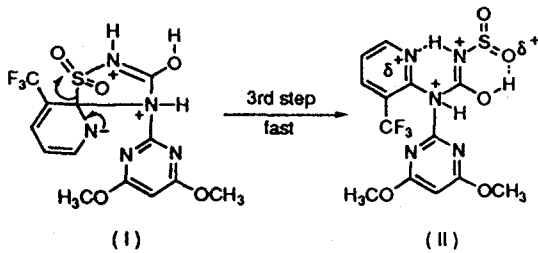
앞서의 실험 결과들로부터 **3**의 가수분해 반응은 aryl backbone으로 구성된 benzenesulfonyl urea의 경우¹⁰⁾와 같이 pH 1.0~4.0에서는 일반 산-촉매 작용에 의하여 prototropic mechanism으로 진행되는 A- S_E2 형 반응²³⁾ 그리고 pH 4.0~6.0에서는 특정 산-촉매 작용에 따른 A-2(또는 $A_{Ac}2$)형 반응²⁴⁾이 일어날 것이다. 또한 pH 9.10 (pKb: 9.10) 이상에서는 물 분자가 일반 염기(B) 촉매로 작용하는 (E_1)_{anion} 반응²⁵⁾ 메커니즘으로 가수분해 반응이



일어날 것으로 판단되었다.

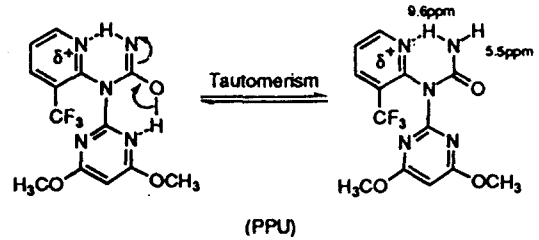
5의 경우에는 특히, pH-효과(Fig. 1)와 생성물 분석 결과로부터 **3**과는 매우 다른 메카니즘으로 가수분해 반응이 일어날 것이 예상된다. 그러므로 본 연구에서는 **5**의 가수분해 반응 메카니즘을 Scheme에 제안하고 검토하였다.

즉, pH 7.0 이하의 낮은 pH에서 **5**는 pH효과는 같았으나 생성물(PPU)이 **3**의 생성물(2-pyridylsulfonamide, **1**)과 상이하여 A-S_N2Ar형²⁶⁾의 메카니즘으로 가수분해 반응이 일어날 것으로 예상되었다. 따라서 반응의 첫 단계는 **3**의 경우와 같이 protolytic mechanism에 따른 수소이온(H₃O⁺)농도에 의존적인 특정 산-촉매 반응¹⁶⁾으로 carbonyl oxygen protonation이 촉진되어 Arrhenius 작용인 conjugate acid(5H⁺)가 생성되는 빠른 pre-equilibrium 단계 (K_{SH+})이다. 2단계 반응은 물 분자가 친핵체로 작용하지 않았기 때문에 첨가된 물 분자의 양성자가 또 다른 물 분자에 의하여 탈 양성자화되는 일반 염기(B) 효과가 나타나지 않았으므로 carbonyl 탄소원자에 대한 물 분자의 친핵치환 반응(A_{AC}2)이 예상되지 않았다. 따라서 oxonium 이온(5H⁺)과 3-trifluoromethyl group이 2-pyrimidinyl group 중 ipso-탄소 원자의 양하전을 증가시키므로써 2-pyrimidinyl group 인접 imide(B) group의 질소원자가 강한 전자끌개인 sulfonyl group 인접의 ipso-탄소 원자에 대하여 친핵체로 작용하는 분자내 친핵치환 반응(S_NAr)²⁶⁾으로 5-원자고리 중간체(I)를 경유하는 Smile 자리옮김 반응²⁷⁾이 일어나는 속도결정 단계이다. 이 반응은 pyridyl group의 활성화, 이탈기의 이탈능력, 들어오는 imino 음이온의 친핵성 정도 및 pyrimidinylimido group (4,6-dimethyl-2-aminopyrimidine, pK_a: 4.85)²⁸⁾의 산성도(pK_a)등에 큰 영향을 받으며 이 반응은 가역적이다.²⁹⁾

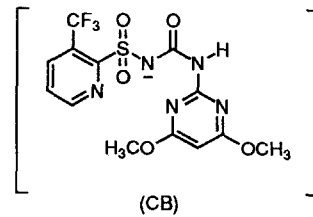


중간체(I)이 (II)로 전환되는 3단계 반응이 빠르게 진행되는 주된 이유는 3-trifluoromethyl group 뿐만 아니라, sulfonyl group이 강한 전자 끌개이므로 ipso-탄소 원자의 양하전을 증가시켜 활성화되기 때문이며 작은 entropy가 요구된다.^{22,30)} 이 결과로 2-pyridyl group의 ipso-탄소원자와 sulfonyl group사이의 C-S 결합이 분해되는 자리옮김 반응으로 생성된 (II)는 carbonyl oxygen protonation으로 생성된 hydroxyl group과 sulfonyl group과의 회합(H-결합)으로 6원자 고리 화합물을 형성함으로써 안정화되며 물 분자에 의한 desulfonation반응에 의하여 tautomersim으로 enol을 거쳐 keto형인 PPU가 생성되는

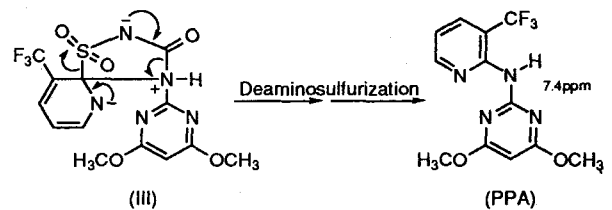
일련의 A-S_N2Ar형의 반응²⁶⁾이 일어날 것이다. NMR spec.에서 PPU는 분자내 amino group의 chemical shift(δ)가 9.6 ppm과 5.5 ppm에서 각각 단일선을 나타내었으므로 9.6 ppm을 나타내는 부분은 pyridine 고리중 N원자와 회합(H-결합)된 구조임을 알 수 있다.



한편, pH 7.0~9.0(pK_b: 9.4) 사이에서는 물 분자가 일반 염기촉매(B)로 작용(k_{H2O})하는 단 분자적 제거반응으로 (CB)를 중간체로 하는 (E₁)_{anion} 반응²⁵⁾이 일어난 다음에 Smile 자리옮김 반응²⁷⁾이 일어나는 것으로 설명된다. 왜냐하면 생성된 음이온이 안정하여 생성물로의 전환이 느려서 1단계가 비가역적으로 빠른 단계이고 2단계가 속도결정 단계가 되기 때문이다. 또한, pH 10.0 이상의 높은 pH에서는 **3**과 pH-효과가 다를 뿐만 아니라, **3**의 생성물은 DPA인 반면에 **5**의 그것은 PPA로 매우 달랐다. 따라서 염기성 영역에서 일어나는 특정 염기 촉매반응(k_{OH-})의 첫 단계는 물 분자보다 강한 친핵체인 hydroxide 음이온 사이에 양성자의 가역적 교환이 이루어짐으로써 conjugate base(CB)를 생성하게 되며 이때 생성된 음이온은 생성물로의 전환보다 출발 물질로의 전환이 빠른 특정 염기-촉매반응(k_{OH-})¹⁶⁾으로 1단계가 가역적이고 2단계가 속도 결정단계인 (E₁CB)_R 반응³¹⁾이 일어난다.

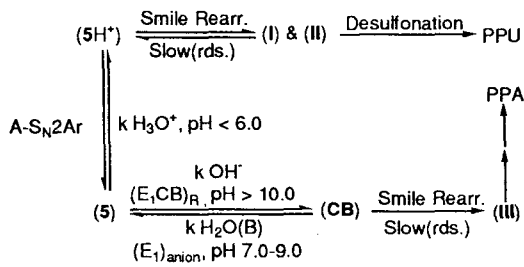


그 결과, pH 7.0 이하의 낮은 pH에서 일어나는 2단계 반응과 같은 경로로 2-pyrimidinyl group 인접의 imide(B) group 중 활성화된 N원자상의 음이온은 2-pyridyl group의 ipso-탄소원자에 대한 S_NAr 반응²⁶⁾에 따른 분자내 Smile 자리옮김 반응으로³²⁾ 5원자 고리 중간체 (III)



를 경유하여 deaminosulfonation 반응이 일어나 이산화탄소와 PPA를 생성하는 일련의 반응이 진행될 것이다.

결국, 산성영역에서 **3**과 **5**는 모두 carbonyl oxygen protonation반응³³⁾으로 시작되어 **3**은 A-2(또는 A_{AC}2)형 반응²⁴⁾이 일어나는 반면에 **5**는 A-S_N2Ar형의 반응으로 Smile 자리옮김 반응이 일어나며 중성 및 염기성 영역에서 **3**은 (E₁)_{anion} 반응 그리고 **5**는 (E₁)_{anion} 및 (E₁CB)_R 반응²⁵⁾후에 Smile 자리옮김 반응³²⁾이 각각 일어난다. 따라서 중성 pH 부근(pH 7.0~9.0)에서는 (5H⁺)와 중간체 (CB)를 거치는 이들 반응들이 서로 경쟁적으로 일어나는 대단히 복잡한 영역이다.



Scheme

이와 같은 결과에 따라 pyridyl backbone의 3번 탄소 원자 위치에 센 전자 끌개인 trifluoromethyl group($\sigma_0=0.21$)이 치환되었을 경우에는 반응속도가 약 3.5배 빠르다는 사실을 알았다. 그러므로 trifluoromethyl group과 비슷한 세기의 전자끌개가 ortho위치에 치환되어 있을 경우에는 sulfonyl group과 더불어 ipso 탄소원자를 활성화 시키므로 분자내 S_NAr형의 반응으로 Smile 자리옮김 반응이 일어나게 된다.

다음 연구로는 QSAR분석을 통하여 반감기(t_{1/2})와 제초활성(pI₅₀)과의 관계를 주내용으로 하는 일련의 연구를 하고자 한다.

참고 문헌

1. Harvey, J. Jr., J. J. Dulka and J. J. Anderson, (1985) Properties of Sulfometuron-Methyl Affecting Its Environmental Fate : Aqueous Hydrolysis and Photolysis, Mobility and Adsorption on Soil, and Bioaccumulation Potential. *J. Agri. Food. Chem.*, **33**, 590-598.
2. Kearney, P. C. and D. D. Kaufman, (1988) Herbicides; Chemistry, Degradation, and Mode of Action, Ch. 3, Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
3. Baker, D. R., J. G. Fenyes and W. K. Morberg, (1991) Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II, p.16-121, ACS, Washington, D. C.
4. Kimura, F., (1987) European patent 0-232-067.
5. Tomlin C. Ed., (1994) The Pesticide Manual, 10th eds., Crop Protection pub., The Royal Soc. of Chemistry, Cambridge, U.K.
6. Sung, N. D., T. Y. Yun, K. S. Kwon and T. R. Kim, (1990)

- Kinetics and Mechanism of Hydrolysis of Insecticidal 2-chloro-1-(2,4,5-trichlorophenyl)vinyl dimethylphosphate(Gardona), *J. Korean Agri. Chem. Soc.*, **34**, 483-489.
7. Sung, N. D., H. Y. Kim and C. K. Park, (1990) Kinetics and Mechanism of Hydrolysis of Insecticidal O,O-diethyl- α -cyanobenzylideneaminoxyphosphorothioate(Volaton), *ibid.*, **37**, 124-129.
8. Sung, N. D., C. K. Park, K. S. Kwon and T. R. Kim, (1993) Synthesis and Hydrolysis Mechanism of N-[1-(benzotriazole-1-yl)benzyl]aniline Derivatives, *J. Korean Chem. Soc.*, **37**, 1060-1067.
9. Sung, N. D., C. K. Park and C. W. Lim, (1994) Micellar Catalysis on the Hydrolysis of the Fungicidal N-[1-(benzotriazole-1-yl)benzyl]aniline, *J. Korean Agri. Chem. Soc.*, **37**, 3, 189-193.
10. Sung, N. D., C. B. Lee and D. W. Kim, (1995) Kinetics and Hydrolysis Mechanism of Herbicidal N-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-substituted-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide Derivatives. *Agri. Chem. & Biotech.*, **38**, 5, 455-462.
11. Perron, D. D. and W. L. F. Armarego (1988) Purification of Laboratory Chemicals. 3rd ed., Pergamon Press, London.
12. South, African Patent. Application, No. 848845.
13. South, African patent. Application, No. 830441, No. 825671 & No. 825045.
14. Yoshii, H., (1993) Flazasulfuron, *Weed Res.*, Japan, **38**, p.120-121.
15. SMLPKS, Kinetic Simulation Software by SERENA Software., Box 3076 Bloomington. IN 47402-3076.
16. Maskill, H., (1985) The Physical Basis of Organic Chemistry., Ch., 8. Oxford Science Pub.
17. Cookson, R. F., (1974) The Determination of Acidity Constants, *Chem. Rev.*, **75**, 5-12.
18. Frank, F. (1979) Water, A Comprehensive Treatise, Vol. 6., p.139-238, Plenum Press, New York & London.
19. Reichardt, C., (1988) Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry, 2nd ed., p. 351-5. VCH. Pub.
20. Schadt, F. C., T. W. Bently and P. U. R. Schleyer., (1976) The S_N2-S_N1-spectrum. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7667-7678.
21. Carey, F. A. and R. J. Sanderberg, (1979) Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., p.418, Plenum Press, New York.
22. Bunnett, J. F. and T. Okamoto, (1956) Steric Acceleration through Regulation of Rational Conformation: The Smiles Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5363-5367.
23. Gold, V. Ed., (1968) Advanced in Physical Organic Chemistry. Vol 6., p.63-101, Academic Press, London and New York.
24. Hoops, S. C., J. Van Oosterdiep and R. L. Schowen (1984) Energetics of Carbonyl Addition and Elimination. *J. Org. Chem.*, **49**, 435-438.
25. March, J. (1992) Advanced Organic Chemistry., 4rd. ed., Ch. 17. p.991-995., John Wiley & Sons., New York.
26. Bernasconi, C. F. (1978) Kinetic Behavior of Short-Lived Anionic σ -Complex, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 147-152.
27. Cerfontain, H., (1968) Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation, p.262-274., Wiley, New York.
28. Jencks, W. P. and J. Regentein, (1985) Handbook of Bioche-

- mistry., Ionization Constants of Acids and Bases, J-181, CRC Press. Inc., Florida.
29. Tones, D. N., (1979) Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 3., 11.18, Sulphinic Acids and Their Derivatives p.319, Pergamon Press., Oxford.
30. Ref. 25. Ch. 13. 675.
31. Koch., H. F., (1984) Proton-Transfert Reaction between Carbon Oxygen, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 137-144.
32. Shine, H. J., (1967) Aromatic Rearrangement, p. 326-335., Elsevier., New York.
33. Richardson. L., (1987) Mechanism and Theory in Organic Chemistry., 3rd ed., Ch.8., 697, Harper & Row. Pub, New York.

Smile Rearrangement of Herbicidal Flazasulfuron

Nack-Do Sung^{1*}, Gwang-Jae Lee¹, Yong-Jip Kim¹ and Dae-Whang 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 pyridylsulfonyl ureas, none substituent, 1-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)-3-(2-pyridylsulfonyl) urea, **3** and 3-trifluoromethyl substituent, 1-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-2-pyridylsulfonyl) urea, **5**(Flazasulfuron) were synthesized and the rate of hydrolysis of their has been studied in 25%(v/v) aqueous dioxane at 45°C. From the results of solvent effect ($m \ll 1$, $n \ll 3$ & $|m| \ll |l|$), thermodynamic parameter ($\Delta S^\ddagger = 0.54 \sim -2.19$ e.u. & $\Delta H^\ddagger = 0.025$ Kcal.mol⁻¹), hydrolysis product analysis, pK_a constant (**3**: 4.9 & **5**: *lit.*4.6) and the rate equation, a marked difference in the kinetics of the reaction of **3** and **5**(Flazasulfuron) was observed. It may be concluded that the hydrolysis of **5** proceeds through the A-S_N2Ar reaction via conjugate acid(5H⁺) below pH 7.0, whereas, above pH 9.0, the hydrolysis proceeds through irreversibly (E₁)_{anion} and reversibly (E₁CB)_R mechanism via conjugate base(CB), respectively. But in case of **5**, A-S_N2Ar, (E₁)_{anion} and (E₁CB)_R mechanism involved Smile rearrangement. The rate of rearrangement of **5** to a 3-trifluoromethyl-2-pyridylpyrimidinyl urea(PPU) in acid and 3-trifluoromethyl-2-pyridyl-4,6-dimethoxypyridinyl amine (PPA) in base was increased about 3.5 times by the introduction of trifluoromethyl group in the 3-position on the 2-pyridyl ring. From the basis of these findings, a possible mechanism for the hydrolysis of **5** was proposed and discussed.

*Corresponding author