

수답에서 2-(4-(6-chloro-2-benz-oxazolyloxy)phenoxy)- -N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들의 제초활성

성낙도* · 이상호 · 고영관¹ · 이경모¹ · 김대황¹ · 김태준²

충남대학교 응용생물화학부, 한국화학연구소 신물질연구부¹, 스크리닝연구부²

요약 : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 선택적 제초활성에 관한 연구 (성 등, 1999)에 근거하여 수답에서 발아 전(pre-emergence), 벼 (*Oryza sativa* L.)와 피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성에 미치는 구조-활성과의 관계 (SAR)를 Free-Wilson 방법과 Hansch 방법을 이용하여 정량적으로 검토하였다. SAR 분석결과, 피에 대한 제초활성은 N-phenyl 고리상 meta-치환된 1 치환체와 ortho, para-치환된 2 치환체로서 소수성의 적정값 (π)_{opt}=1.34을 가지는 전자 밀계에 의한 장 (F<0) 효과가 영향을 미치는 요소이었다. 벼에 대한 약해를 감소시키는 조건으로는 피의 경우와 같이 meta와 ortho, para-치환된 1- 및 2-치환체인 전자 밀계로서 적정값 (π)_{opt}=0.91을 벗어나는 소수성 값을 가져야 한다는 조건이 벼와 피 사이의 선택성에 기여하는 물리-화학적 요인이었다. 또한, 피의 제초활성은 건답의 경우와 비슷하였으나 벼에 대한 약해는 수답에서 매우 크게 나타남으로써 선택성을 관찰할 수가 없었다. 가수분해는 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)propionic acid, (A) (obs. pKa=4.35 및 obs. logP=4.77)와 6-chloro-2-benzoxazol-one (B) obs. pKa=8.40 및 obs. logP=2.90)등을 생성하는 일련의 과정으로 진행되었으며 제초활성은 피보다 벼가 가수분해 생성물인 (A)를 비교적 잘 흡수하기 때문으로 짐작되었다. 그리고 SAR 식에 따라 온실내에서 피에 대하여 가장 큰 활성을 나타내는 화합물은 2,6-dimethyl-4-methoxymethyl 치환체 (pI₅₀=5.41, 3g/ha)로 예상되었다.(2000년 4월 14일 접수, 2000년 6월 23일 수리)

Key words : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamides, herbicidal activity, barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*), pre-emergence, down land, QSAR, Hansch & Free-Wilson method, hydrolytic degradation.

서론

Fenoxaprop-ethyl (푸르레, 경농(주))를 수도용 제초제로 그 사용 범위를 확대하려는 노력이 시도되고 있으나, 벼에 대한 약해로 인하여 효율적인 방제 방법을 확립하는데 많은 어려움에 직면해 있다.

저자들은 이 같은 문제점을 해소하기 위한 시도의 일환으로 ester형인 Fenoxaprop-ethyl을 amide형으로 합성된 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide유도체들이 건답에서 벼와 피의 선택성에 미치는 요인에 대한 연구 (성 등, 1999)에 따르면 적정값 (π)_{opt}=1.60의 소수성을 갖는 N-phenyl 치환기으로써 전자 밀계 (σ <0)에 의한 공명효과 (R<0)가 두 초종간의 선택성에 영향을 미치는 가장 중요한 요소 중의 하나이었다.

본 연구에서는 앞서의 결과에 근거하여 가수분해가 Fenoxaprop-ethyl보다 느리고 소수성이 증가된 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 N-phenyl 고리상 치환기(X)가 변화함에 따

르는 구조와 수답에서 발아 전, 벼 (*Oryza sativa* L.)와 피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 관계 (SAR) (Hansch, 등 1995a)를 Hansch 방법 (Valkenberg, 1972)과 Free-Wilson방법 (Hansch 등, 1990)으로 검토하여 선택성에 미치는 담수의 영향과 기질물질의 분해경로에 관하여 이해하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

기질 물질, 1~46은 앞서의 방법에 따라 합성하고 구조를 확인 (김 등, 1989)하였으며 녹는점은 평균값을 자료화 하였다. 가수분해 생성물의 구조는 실온의 deuteriochloroform중에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian Gemini-200 (200MHz) 모델의 ¹H NMR spectrometer로 얻은 스펙트럼으로 확인하였으며 화학적 자리움김은 σ (ppm)값으로 표기하였다.

제초활성 검정은 온실내에서 발아 전의 벼 (*Oryza sativa* L.)와 피 (*Echinochloa crus-galli*)를 대상으로 측정 (KRICT, 1993)하여 표 1에 정리하였다. 구조-활성 관계 (SAR)식은

*연락저자

Table 1. Fromal net charge and AO coefficients^{a)} of the substrate by CNDO MO calculation method

MO q'ty	C ₂	C ₃	C ₈	N ₁	N ₂	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
Net Charges	0.3220	0.1587	0.4781	-0.1713	-0.2215	-0.2760	-0.2274	-0.2314	-0.2350
AO coefficients	0.0418	-0.0008	-0.0007	-0.0983	-	-0.0063	-0.0002	-	-

^{a)}The value of HOMO(2p_x)

N-phenyl 치환체 (X)의 다양한 물리-화학 파라미터(표 2)와 관측된 제조활성 값(pI₅₀)을 SAS(Ver. 6.12)와 QSAR-PC:PAR 프로그램을 적용하여 유도 (성 등, 1999)하고 관련된 통계값들을 얻었다. 비(H)치환체내 특정 원자의 알짜 전하 및 AO계수 등 분자궤도 (MO) 함수량은 CNDO (Hehre 등, 1986) 방법 (Hyper Chem. Ver. 4.0)으로 계산하였다.

가수분해 생성물 분석

생성물을 분석하기 위하여 중성 pH에서 비 (H)치환된 기질, 1, 0.1 g을 25% (v/v) dioxane 용액 중에서 4주간 환류하고 thin layer chromatography(전개용매, toluene : ethyl acetate : acetic acid : water = 50 : 50 : 1 : 0.5 (v/v))로 2차원 전개하여 분해 생성물을 표준시료와 비교하여 확인한 다음에 silicagel(70~230 mesh, Merck, Germany)이 채워진 column chromatography로 시차를 두고 분리 정제하였다. 그리고 정제된 화합물의 logP값과 pKa 상수는 Sirius Co. 모델 PCA 101로 각각 측정하였다.

2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)propionic acid (A); Mp:156~158°C, obs. pKa=4.40, obs. logP=5.20 (calc. logP=4.77), NMR(CDCl₃); δ 1.76 (3H,d), δ 4.87 (1H, q), δ 7.06~7.47(7H,m), R_f=0.20, 6-chloro-2-benzoxazolone (B); Mp:192~194°C, obs. pKa=8.40, obs. logP=1.74 (calc. logP=2.90), NMR(CDCl₃); δ 11.2~11.25 (1H, NH, br), δ 7.0~7.6(2H,q), δ 6.93~3.97(1H,d), R_f=0.62, *p*-toluidine; R_f=0.78, *p*-hydroquinone; R_f=0.45

결과 및 고찰

기질분자의 제조활성

Ester인 Fenoxaprop-ethyl계 화합물은 식물체 내에서 가수분해되어 생성된 (A)가 지방산 생합성 과정에서 acetyl CoA의 촉매 작용을 저해하여 제조활성을 나타내는 것 (Buhler 등, 1985)으로 알려져 있다. 그리고 제조제들이 나타내는 작용과 잠초간의 선택성은 산화환원 및 가수분해 반응이 일어나는 phase-I 대사가 중요한 요소로 작용 (Duke, 1985)한다. 그러므로 선택성은 생성된 acid가 아니라 작용과 잠초가 ester를 가수분해하는 속도의 차이에 기인한 것으로 Fenoxa-prop 유도체 중 가수분해가 잘 되는 methyl ester는 활성이 높으나 선택성이 없는 반면에 butyl이나 isopropyl ester등은 가수분해가 잘 되지 않기

때문에 활성이 크게 낮아지는 경향을 나타낸다.

전답의 경우 (성 등, 1999)에는 벼와 피 사이에 몇몇 선택성을 보이는 화합물이 있었으나 담수 중에서는 모두 제조활성을 나타내고 있다. 따라서 발아 전, 벼와 피 사이의 제조활성을 알아보기 위하여 (1)식을 유도하였다.

$$pI_{50}(\text{벼})=0.950(\pm 0.15)\text{피}-0.423(\pm 0.70) \dots\dots\dots (1)$$

(n=45, f=38.70, s=0.70 및 r=0.70)

비례관계를 나타내는 (1)식으로부터 기질물질은 두 초종에 대하여 같은 비율로 제조활성에 영향을 미치는 변이 중 약 50%(r² · 100)가 설명되었다.

기질의 가수분해 경로

기질분자는 ester형인 Fenoxaprop-ethyl (logP=4.95)보다 양호한 선택성을 가질 수 있도록 가수분해가 느린 amide계 화합물로 propanamide 골격의 2번 탄소가 chiral 중심을 갖는 광학활성 화합물로서 기질 분자내 원자간의 반발 에너지가 최소화된 가장 안정화된 형태를 그림 1에 나타내었다.

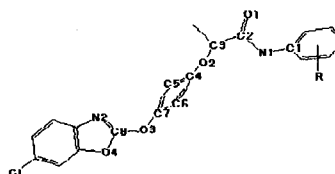


Fig. 1. Molecular geometry and numbering scheme of the most stable 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide as substrate.

분해경로를 알아보기 위하여 특정원자의 알짜전하와 AO 계수 (HOMO, 2p_x)를 계산하여 표 1에 정리하였으며 각 원자의 AO 계수에 따른 nodal property (그림 2)을 나타내었다. π-MO의 특징은 C₂-N₁ 및 C₃-O₂ 결합사이에 node가 존재하므로 π^{*}-반결합성으로 인하여 용이하게 이들 결합이 분해될 것이나 O₃-C₈는 π-결합궤도가 있으나 그 계수가 대단히 작은 값을 나타내고 있다. 특히, C₂-N₁

Table 2. Observed and calculated herbicidal activities (pl_{50}) with pre-emergence *in vivo* against ECC and ORY in down land and melting points($^{\circ}C$) of substrates.

No	Sub.(R)	M.P	ECC	F-W		Hansch		ORY	F-W		Hansch	
				^{a)} Calc. [*]	Dev.	^{b)} Calc. [*]	Dev.		^{c)} Calc. [*]	Dev.	^{d)} Calc. [*]	Dev.
1	H	166	5.62	5.62	0.00	5.25	0.37	5.99	5.99	0.00	5.00	0.98
2	2-(n-pr)	181	4.51	4.51	0.00	4.43	0.08	2.49	2.49	0.00	^{f)}	^{f)}
3	2-Et	160	5.35	5.31	0.33	4.98	0.36	4.65	4.69	-0.04	4.25	0.39
4	2-F	133	4.93	5.01	-0.93	5.10	-0.17	4.44	4.05	0.38	4.72	-0.28
5	2-(i-pr)	127	5.36	5.36	0.00	^{e)}	^{e)}	4.90	4.90	0.00	^{f)}	^{f)}
6	2-Cl	115	5.35	5.32	0.16	5.03	0.32	4.76	4.85	-0.09	4.36	0.40
7	2-Me	172	5.33	5.37	0.32	5.27	0.06	4.30	3.74	0.55	4.68	-0.38
8	2-OMe	113	5.35	5.33	0.24	5.16	0.19	4.45	4.30	0.14	4.43	0.00
9	2-COMe	83	4.69	4.69	0.00	5.01	-0.32	4.37	4.37	0.00	4.18	0.20
10	2-OH	113	4.89	4.93	0.06	4.90	-0.01	3.65	4.06	-0.41	^{f)}	^{f)}
11	3-OMe	111	5.35	5.29	0.11	5.16	0.19	4.34	4.40	-0.06	4.43	-0.09
12	3-OH	133	4.84	4.89	-0.11	4.56	0.28	4.41	4.34	0.06	4.64	-0.23
13	4-Me	158	4.92	5.02	-0.03	5.27	-0.35	4.43	3.95	0.47	4.68	-0.25
14	4-OMe	174	5.00	4.98	-0.06	5.17	-0.17	4.32	4.37	-0.05	4.43	-0.11
15	4-Ph	206	4.26	4.26	0.00	4.09	0.17	2.68	2.68	0.00	2.90	-0.22
16	4-Et	155	5.05	4.96	0.09	4.98	0.07	3.90	4.83	-0.98	4.25	-0.35
17	4-CN	157	4.86	4.86	0.00	5.06	-0.20	3.62	3.62	0.00	4.40	-0.78
18	4-CH ₂ CN	148	4.84	4.84	0.00	5.03	-0.19	4.46	4.46	0.00	4.35	0.10
19	4-CO ₂ Me	183	4.60	-	-	-	-	4.09	3.90	0.18	4.12	-0.03
20	4-CO ₂ Et	137	4.85	-	-	-	-	4.19	3.81	0.37	3.75	0.43
21	4-CH ₂ CO ₂ Et	129	4.50	-	-	-	-	4.13	4.13	0.00	-	-
22	4-CH ₂ CO ₂ Me	118	4.49	-	-	-	-	3.83	-	-	-	-
23	2-Me, 4-OMe	162	4.86	5.04	-0.11	5.15	-0.29	4.52	4.00	0.51	4.03	0.48
24	2-Me, 4-Me	177	4.94	4.85	0.07	4.98	-0.04	3.24	3.53	-0.29	^{f)}	^{f)}
25	2-Me, 4-OH	186	4.73	4.63	0.05	5.08	-0.35	4.45	4.10	0.34	4.42	0.02
26	2-Me, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	139	4.97	-	-	-	-	3.86	-	-	-	-
27	2-Me, 4-OBu	153	4.29	-	-	^{e)}	^{e)}	2.60	2.60	0.00	2.43	0.16
28	2-Me, 4-CO ₂ H	194	4.55	-	-	-	-	4.40	4.59	-0.19	4.72	-0.32
29	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ Me	158	4.33	-	-	-	-	4.11	-	-	-	-
30	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ H	191	4.73	-	-	-	-	4.34	4.11	0.22	-	-
31	2-F, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	135	4.52	-	-	-	-	3.85	-	-	-	-
32	2-OMe, 5-Me	133	4.04	3.93	-0.19	^{e)}	^{e)}	4.82	5.36	-0.54	^{f)}	^{f)}
33	2,6-F ₂	172	4.91	4.68	0.19	4.92	-0.01	4.71	4.28	0.42	4.36	0.34
34	2,6-Et ₂	189	2.83	2.89	0.00	^{e)}	^{e)}	3.05	2.53	0.51	3.04	0.01
35	2,3,6-F ₃	125	4.87	4.99	0.19	4.69	0.18	3.75	4.15	-0.40	3.99	-0.24
36	2-Cl, 6-Me	197	3.05	3.10	-0.05	^{e)}	^{e)}	0.00 ^{g)}	1.47	-1.47	^{f)}	^{f)}
37	2,4,5-F ₃	150	4.89	4.89	0.00	4.69	0.20	5.07	5.07	0.00	5.07	0.00
38	2-CONH ₂	165	3.59	-	-	^{e)}	^{e)}	4.43	-	-	4.34	0.09
39	2-Me, 4-OEt	202	4.48	-	-	-	-	3.08	3.08	0.00	3.61	-0.53
40	2-Me, 4-OCH ₂ CO ₂ H	193	3.98	-	-	-	-	3.40	3.62	-0.22	-	-
41	2-Me, 4-CO ₂ Me	164	4.15	-	-	-	-	3.40	3.20	0.19	3.70	-0.30
42	2-Cl, 4-CO ₂ Me	152	3.43	-	-	-	-	2.80	3.17	-0.37	^{f)}	^{f)}
43	2-Cl, 4-CO ₂ Et	157	2.82	-	-	^{e)}	^{e)}	2.70	3.07	-0.37	2.88	-0.18
44	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	158	3.40	-	-	-	-	2.73	-	-	-	-
45	2-Cl, 4-CO ₂ H	235	4.38	-	-	-	-	4.34	4.14	0.19	3.81	0.52
46	2,6-Cl ₂ , 3-Me	210	3.29	3.27	0.00	3.66	-0.37	3.08	2.12	0.95	2.86	0.22

*The Calc. values were calculated by the eq. (2)^{a)}, (3)^{b)}, (4)^{c)} and (5)^{d)}. ^{e)}Excluded compounds in eq. (3) and (5)^{d)}.

^{f)}Herbicidal activity in 0.1kg/ha concentration., Abbreviation: ORY (*Oryza sativa* L.), ECC (*Echinochloa crus-galli*).

^{g)}Herbicidal activity below 0.1kg/ha concentration.

결합 원자의 AO계수는 2px, 2py에서 반대 부호로 π^{*}-반 결합성을 그리고 2pz에서는 π-결합성이 있음을 나타내므로 amido group에서 공명혼성화가 일어남을 잘 설명하고 있다.

이상과 같은 AO 계수와 알짜전하의 크기에 근거하여 기질분자의 분해 경로를 그림 3에 제시하였다. 이에 따르면 기질분자는 구조상 치환기 (X)의 영향을 가장 크게 받을 뿐만 아니라, 양하전의 크기가 제일 큰 carbonyl 탄소 (C₂) 원자에 대한 친핵성 반응이 먼저 일어난다. 즉, N-phenyl 고리상 치환기 (R)이 전자를 밀게 (σ<0)되면 amide 결합의 공명 안정화가 용이하게 일어나 양하전을 띠는 carbonyl 탄소에 대한 친핵성 반응으로 anilino group이 이탈하는 느린 가수분해가 일어나는 반면에, 전자 끌게 (σ>0)가 결합된 경우에는 가수분해가 촉진되어 효소 반응 (Kirkwood, 1991)에서와 같이 최초 분해산물로 (A)와 aniline 유도체들을 생성한다.

(A)는 1,4-dioxybenzene 고리와 결합되어 있는

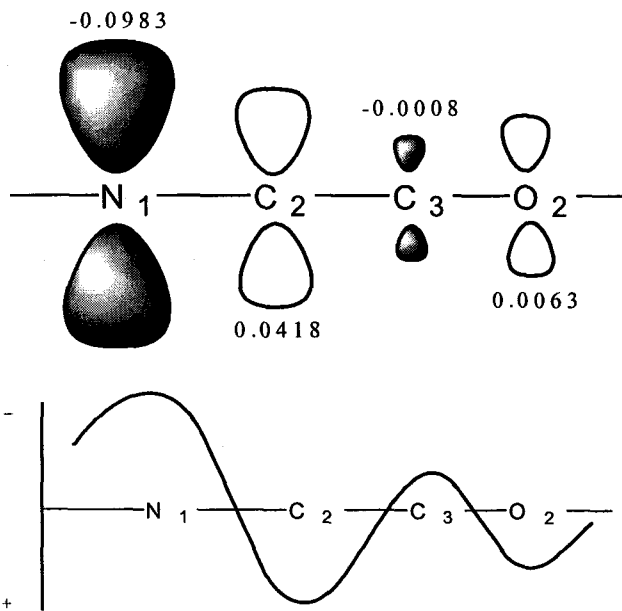


Fig. 2. Nodal properties of skeleton (N₁-C₂-C₃-O₂) in substrate by CNDO MO calculation method.

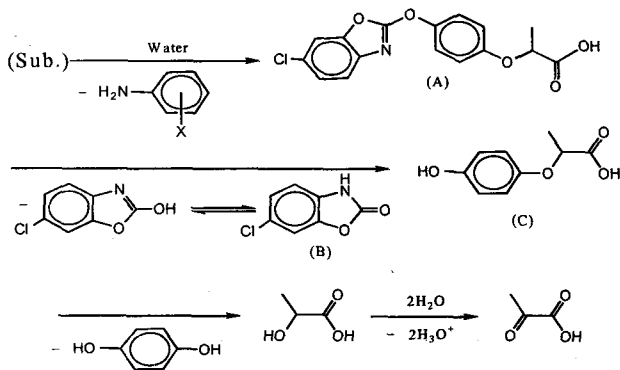


Fig. 3. Degradation pathway of substrate in water.

benzoxazolyl group의 탄소-질소 이중결합으로 구성된 양하전의 크기가 2번째로 큰 azomethine 탄소 (C₈) 원자에 대한 친핵성 반응으로 (B)와 (C)가 생성되는 일련의 과정으로 분해하였다. 이때 (B)는 keto-enol의 토트머 현상으로 보다 안정한 keto형인 benzoxazolone으로 존재한다. 그리고 2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid (C)는 몇 단계의 분해 반응으로 당 대사 중간체인 pyruvic acid가 최종 분해 생성물로 얻어지는 일련의 과정으로 진행된다. 여기에서 pyruvic acid를 예상할 수 있는 것은 O₂-C₃ 결합이 분해되어 생성된 4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenolate가 확인 (Smith, 1985) 됨으로써 토양중에서 분해 과정과 같은 경로로 분해됨을 알았다. 특히, 산-촉매하에서는 carbonyl group 뿐만 아니라 2개의 ether 결합이 oxonium 이온을 형성하여 용이하게 분해됨으로써 (A)(obs. pKa=4.40)를 위시하여 (B)(obs. pKa=8.40)가 생성될 것이나 pKa 값의 크기로 보아 (A)가 제초활성에 더 큰 영향을 미칠 것이다.

피에 대한 구조-활성 관계

발아 전 피의 제초활성에 미치는 치환기 (X)에 의한 물리화학적 요인을 정량적으로 이해하기 위하여 치환체와 그 위치별 및 전자 주개와 끌게 등 화합물의 구조와 특성이 복수개의 정성적 데이터로 표현된 binary scale (0~1형)의 특성 수량으로 변환하여 지시변수 (I)로 작성된 structural matrix로부터 수량화 이론에 의한 Free-Wilson (F-W) 방법 (Free 등, 1964)에 따라 상관계수 (r=0.90)가 좋은 식을 얻었다.

다시 Modified F-W 방법에 적용 (Kubinyi 등, 1976a)하여 이 식에 선형 파라미터로서 Taft의 입체효과 (E_s)를 나타내는 상수를 추가하여 상관성이 양호하게 향상 (Δr=0.093)되어 제초활성의 변이 중 약 98% (100r²)가 해석되는 다음 (2) 식을 유도하였다. 여기에서, 치환기 상수 (σ)가 없는 화합물들은 전자 수수관계에 관한 지시변수를 사용할 수 없었으므로 제외하여 계산하였다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = -2.784(\pm 0.45)[n\text{-pr}] - 2.093(\pm 0.37)[\text{Et}] - 0.594(\pm 0.22)[\text{F}] - 2.215(\pm 0.36)[i\text{-pr}] - 0.182(\pm 0.38)[\text{Cl}] - 2.053(\pm 0.35)[\text{Me}] - 2.255(\pm 0.28)[\text{OMe}] + 0.245(\pm 0.88)[\text{COMe}] - 2.661(\pm 0.308)[\text{OH}] - 1.092(\pm 1.24)[\text{ph}] - 0.389(\pm 0.35)[\text{CN}] + 0.305(\pm 0.66)[\text{CH}_2\text{CN}] + 0.352(\pm 0.12)[\text{Io}] + 2.310(\pm 0.32)[\text{Im}] - 1.155(\pm 0.16)[\text{Ip}] - 1.273(\pm 0.39)[\text{Io,m}] + 2.140(\pm 0.22)[\text{Io,p}] - 1.022(\pm 0.44)[\text{Io,m,p}] + 1.661(\pm 0.30)[\text{Id}] - 0.337(\pm 0.35)[\text{Iw}] - 0.132(\pm 0.07)E_s^2 + 5.620(\pm 0.15) \dots \dots \dots (2)$$

(n=28, f=26.156, s=0.155 및 r=0.993)

이 식에 의하면 비 (H) 치환체, 1의 제초활성 (pI₅₀=5.62)에 비하여 모두 낮은 활성을 나타내고 있으나 acetyl 및 cyanomethyl-치환체가 활성을 증가시킬 것으로 예상되었다. 치환기의 위치별로 1 치환체들은 m->o->p-치환체 그리고 2~3치환체는 o,p->o,m->o,m,p-치환체의 순으로 meta-

Table 3. Used physicochemical parameters of N-phenyl substituents in correlation equations

No	$\pi^a)$	$M_R^b)$	$R^c)$	$Es^d)$	$F^e)$	$\sigma^f)$
1	1.08	1.03	0	0		
0	0.00					
2	2.61	14.96	-0.08	-1.60	-0.06	-0.27
3	2.11	10.30	-0.10	-1.31	-0.05	-0.15
4	1.28	0.92	-0.34	-0.46	0.43	1.20
5	2.53	14.96	-0.10	-0.66	-0.05	-0.15
6	1.72	6.03	-0.15	-0.97	0.41	0.40
7	1.62	5.65	-0.07	-1.24	-0.04	-0.13
8	1.16	7.87	-0.51	-0.55	0.26	-0.37
9	1.57	11.18	0.20	3.00	0.32	1.65
10	0.44	9.81	0.14	-	0.24	-0.20
11	0.60	2.58	-0.64	-0.55	0.29	0.12
12	1.16	7.87	-0.51	-0.55	0.26	0.12
13	0.24	2.58	-0.64	-0.55	0.29	-0.17
14	1.62	5.65	-0.07	-1.24	-0.04	-0.27
15	1.16	7.87	-0.51	-0.55	0.26	-0.01
16	2.84	25.36	-0.08	-3.82	0.08	-0.15
17	2.11	10.30	-0.10	-1.31	-0.05	0.66
18	1.17	6.33	0.19	-0.51	0.51	0.01
19	0.65	10.11	-0.18	-2.38	0.21	0.45
20	1.31	12.87	0.15	-	0.33	0.45
21	1.80	17.47	0.15	-	0.33	-0.16
22	1.65	21.13	-	-	-	-
23	1.16	16.48	-	-	-	-0.40
24	1.70	13.52	-0.58	-1.79	0.22	-0.30
25	2.17	11.30	-0.14	-2.48	-0.08	-0.50
26	0.79	8.23	-0.71	-1.79	0.25	-
27	2.20	18.12	-0.51	-	0.18	-0.45
28	1.74	-	-	-	-	0.58
29	3.18	27.31	-0.62	-	0.21	-
30	1.50	1.28	0.22	-	0.37	0.07
31	0.96	19.64	-	-	-	-
32	1.85	18.52	0.08	-	0.29	-0.44
33	1.95	18.90	-	-	0.74	2.40
34	2.44	23.50	-	-	0.74	-0.30
35	1.34	-	-	-	-	2.74
36	1.83	-	-	-	-	0.27
37	1.06	20.02	-	-	-	1.60
38	1.60	12.96	-	-	0.74	-
39	1.39	-	-	-	-	-0.37
40	1.70	13.52	-0.58	-1.79	0.22	-0.46
41	1.48	1.84	-0.68	-0.92	0.86	0.32
42	3.15	20.60	-0.20	-2.62	-0.10	0.85
43	1.68	2.76	-1.02	-1.38	1.29	0.85
44	2.27	11.68	-0.22	-2.21	0.37	-
45	1.68	2.76	-1.02	-1.38	1.29	0.85
46	2.91	17.71	-0.37	-3.18	0.78	0.73

^{a)}Hydrophobicity, ^{b)}Molar refractivity (cm³/mol),
^{c)}Resonance effect, ^{d)}Steric effect, ^{e)}Field effect and
^{f)}electronic effect of (R) groups on the N-phenyl ring.

치환된 1 치환체나 ortho, para-치환된 2 치환체로서 전자 밀도가 전자 끌개보다 계수의 크기도 클 뿐만 아니라, 표준 편차로 보아 통계적으로 의미가 있으므로 전자 밀도가 크게 활성화에 기여 ($I_d > I_w$)하였다. 또한 Es항의 계수 크기로 보아 입체 효과는 활성화에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

한편, Hansch 방법으로 상관성이 큰 식을 유도하는데 쓰인 물리-화학 파라미터가 확인된 전체 치환체 (n=38)에 대한 SAR 관계식, ($pI_{50} = -0.398(\pi - 1.580)^2 - 0.043(\pm 0.02)M_R - 1.009(\pm 0.28)F - 0.611(\pm 0.30)R + 5.433(\pm 0.45)$) (n=38, f=8.225, s=0.515 및 r=0.748)으로 계산된 제초활성값 (Calc.)을 관측된 (Obs.)값과 비교 한 결과, 편차가 비교적 큰 화합물 7개 (표 1)를 제외하고 Hansch식을 유도 한 바, 상관계수 (r)가 매우 향상 ($\Delta r = 0.1$)되어 제초활성의 변이 중 약 72% ($100r^2$)가 해석되는 (3) 식을 얻었다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = -0.532(\pi - 1.304)^2 - 0.426(\pm 0.14)F - 0.029(\pm 0.06)Es + 5.274(\pm 0.27) \dots \dots \dots (3)$$

(n=24, f=12.320, s=0.265 및 r=0.849)

(3) 식으로부터 제초활성을 개선하기 위한 조건으로 소수성은 적정값 (π)_{opt.}=1.34를 갖는 치환기로서 Swain-Lupton의 분자간 인력 (molar attraction constant)에 관한 파라미터로서 치환기와 반응중심 사이에 공간을 통하여 전자가 전달되는 장 (F) 효과가 음 (F<0)의 계수를 나타내므로 치환기 (X)는 전자 밀개이어야 하며 그 크기가 크지 않아야 할 것 (Es≤0)임을 시사하고 있다.

이와 같은 논의에 따라 (3)식에 근거하여 고 활성물질을 예측한 결과 (표 4)에 의하면 logP=1.2~1.6범위의 치환기로서 온실내에서 가장 우수한 화합물은 2,6-dimethyl-4-methoxymethyl 치환체 ($pI_{50}=5.41$)이었다. 이 화합물은 3 g/ha의 농도에서 피를 100% 방제할 것으로 예상되었다. 한 예로, 표 4에서 제시한 바와 같이 전자밀개로서 크기가 큰 4-dimethyl-amino 기를 도입하여 제초활성을 측정 한 바, 발아 전에는 두 초종에 대하여 전혀 제초활성이 나타나지 않았으나 발아 후 0.063 kg/ha의 농도 수준에서 버

Table 4. Prediction of highly active compounds^{a)} against ECC^{b)} with pre-emergence in green house

Rank	R	pI_{50}	g/ha ^{c)}
1	2,6-(CH ₃) ₂ 4-CH ₂ OCH ₃	5.41	1.50
2	2,6-(CH ₃) ₂ 4-CH ₂ OH	5.40	1.48
3	2-C ₂ H ₅ 4-CH ₂ OCH ₃	5.37	1.65
4	2,6-(CH ₃) ₂ 4-CH ₂ CN	5.30	1.90

^{a)}Patent pending (Kim et. al., 1998), ^{b)}The values were calculated according to the equation (3), ^{c)}50% inhibit concentration.

에는 무해 (0%)한 반면에 피에 대하여는 100% 방제 효과를 확인하였다.

벼의 약해에 대한 구조-활성관계

발아 전 벼의 약해에 미치는 요인을 알아보기 위하여 (2) 식과 같은 방법으로 작성된 matrix로부터 Free-Wilson식 (Free 등, 1964)을 유도 ($r=0.862$)하였으나 Modified Free-Wilson 방법에 적용 (Kubinyi 등, 1976a)하여 비 선형 파라미터로서 σ^2 상수가 추가됨으로써 상관성이 양호하게 향상 ($\Delta r=0.045$)되어 제초활성의 변이 중 약 82% ($r^2 \cdot 100$)가 해석되는 다음 (4) 식을 유도하였다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = -4.371(\pm 1.41)[n\text{-pr}] - 2.082(\pm 0.91)[\text{Et}] - 7.236(\pm 2.63)[\text{F}] - 1.872(\pm 1.40)[i\text{-pr}] - 4.162(\pm 1.24)[\text{Cl}] - 3.029(\pm 0.94)[\text{Me}] - 2.683(\pm 1.15)[\text{OMe}] - 9.192(\pm 3.39)[\text{COMe}] - 2.746(\pm 1.20)[\text{OH}] - 4.250(\pm 1.16)[\text{ph}] - 6.090(\pm 1.83)[\text{CN}] - 4.470(\pm 1.61)[\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}] - 5.376(\pm 1.60)[\text{CO}_2\text{Me}] - 5.472(\pm 1.61)[\text{CO}_2\text{Et}] - 2.854(\pm 1.17)[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}] - 4.162(\pm 1.32)[\text{OBu}] - 4.410(\pm 1.72)[\text{CO}_2\text{H}] - 3.157(\pm 1.24)[\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}] - 3.575(\pm 1.30)[\text{OEt}] - 0.194(\pm 0.52)[\text{Io}] - 1.858(\pm 1.21)[\text{Im}] + 0.925(\pm 0.60)[\text{Ip}] + 5.858(\pm 1.85)[\text{Io,m}] + 2.670(\pm 0.90)[\text{Io,p}] + 15.359(\pm 5.38)[\text{Io,m,p}] + 0.941(\pm 1.16)[\text{Id}] + 2.940(\pm 1.61)[\text{Iw}] + 1.774(\pm 0.77)\sigma^2 + 5.990(\pm 0.76) \dots \dots \dots (4)$$

($n=40, f=2.062, s=0.763$ 및 $r=0.907$)

이 식에 의하면 약해를 증가시킬 수 있는 치환기는 없었으며 지시변수에 따라 1-치환체로는 p->o->m-치환 순서로 para-치환체가, 2- 또는 3-치환체로는 o,m,p->o,m->o,p-순서로 3-치환체가 그리고 피의 경우와 같이 전자수수 관계에 따른 활성에 미치는 영향은 두 지시변수가 모두 양 ($I>0$)의 값을 나타내 보였으나 계수의 크기 ($Iw>Id$)와 표준편차로 보아 전자 끌개가 밀게보다 통계적으로 의미가 있을 뿐만 아니라, 큰 값을 보임으로서 피의 경우와 상반된 결과로 앞서의 연구 (성 등, 1999)와 일치되는 결과이었다.

한편, 치환기의 물리-화학 파라미터가 확인된 화합물들 ($n=39$)을 대상으로 유도한 Hansch식, ($pI_{50} = -0.239(\pi - 0.932)^2 - 0.033(\pm 0.03)M_R - 0.687(\pm 0.47)F + 1.440(1.00)I_{o,m,p} + 5.023(\pm 0.68)$, ($n=39, s=3.22, f=4.48$ 및 $r=0.64$))은 상관성이 매우 낮아 관측값과 계산값의 편차가 큰 7개의 화합물 (표 1)을 제외한 바, 상관성이 향상 ($\Delta r=0.24$)되어 약해의 변이 중 77% ($r^2 \cdot 100$)가 해석되는 다음 식, $pI_{50}(\text{pre.}) = -0.184(\pi - 0.910)^2 - 0.056(\pm 0.02)M_R - 0.592(\pm 0.26)F + 0.047(\pm 0.26)R + 1.075(\pm 0.50)I_{o,m,p} + 5.070(\pm 0.39)$, $n=31, s=0.41, f=13.40$ 및 $r=0.88$ 을 유도하였다.

이 식으로부터 벼에 약해를 미치는 조건으로는 소수성의 적정값 (π)_{opt}=0.91을 갖는 치환기로서 전자 밀게 ($F<0$)이거나 전자 끌개 ($R>0$)가 치환되어야 할 것임을 시사하고 있다. 따라서 벼에 약해를 나타내는 것은 전자 끌개 ($R>0$)에 의하여 일부 빠르게 가수분해한 결과로 생성된 (A)의

영향으로 보아진다. 이 때 (A)는 Ka 값으로 보아 중성의 담수에서는 이온화된 carboxylate 음이온의 형태로 흡수될 것이다. 이 식 중의 F 효과는 (3) 식과 같이 전자 밀게에 의한 Swain-Lupton의 장 (F) 효과가 같은 경향 ($F<0$)을 나타내므로 수답에서는 벼와 피 사이에 선택성이 없음을 잘 설명하고 있다. 또한, molar 굴절율 (M_R) 상수 (Cm^3/mol)는 그 계수의 크기가 작기 때문에 기질분자와 거대분자인 수용체 사이의 상호작용이 분산력 ($M_R>0$)이나 또는 입체효과 ($M_R<0$)중에서 어떤 영향을 미칠 것인지 판단 (Oleson 등, 1979)하기가 어렵다. 그리고 치환기의 위치에 따라 활성에 미치는 경향은 (4)식에서와 다른 3 치환체 ($I_{o,m,p}$)이어야 하므로 치환기의 위치에 대하여는 뚜렷한 경향을 알 수 없었다. 그러므로 벼에 약해를 적게 나타내는 식은 앞서의 식에 근거하여 계수의 부호를 반대로 표기한 다음 (5)식을 제시하였다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = 0.184(\pi - 0.910)^2 + 0.056(\pm 0.02)M_R + 0.592(\pm 0.26)F + 0.047(\pm 0.26)R - 1.075(\pm 0.50)I_{o,m,p} - 5.070(\pm 0.39) \dots \dots (5)$$

(5) 식에 따라 약해를 가장 적게 나타낸 것으로 기대되는 화합물은 $\log P=3.42 \sim 5.6$ 사이의 값을 갖는 치환체로서 위치에 구분없이 (1)trichloromethyl-methylsulfonyl, (2)n-propyl-t-butyl, (3)trichloromethyl-t-butyl, (4)di-t-butyl 및 (5)n-propyl-trichloromethyl 치환체의 순서로 저해능도가 0에 가까운 값을 보임으로써 벼에 약해를 미치지 않을 것으로 예상되었다.

잡초와 작물과의 선택성은 흡수된 약제를 가수분해하는 농도의 차이에 따른 감수성에 기인한다 (Hoppe 등, 1985)고 설명하고 있었다. 그러나 본 연구결과 담수 중에서 벼에 대한 약해 발생이 증가되는 이유는 기질물질 (비(H) 치환체, $1 : \log P=5.67$)이 생체내 흡수되기 전에 가수분해 생성물인 (A)의 carboxylate 음이온에 대한 감수성이 피보다 벼에 더 빠르게 작용함으로써 제초활성에 영향을 미치는 것으로 예상된다.

왜냐하면 (A)의 $\log P$ 값이 기질물질에 비하여 작으나, 제초제가 가지는 일반적인 $\log P$ 값 ($-1.5 \sim 5.0$) 범위 (Hansch 등, 1995b)의 소수성을 갖기 때문이다. 그러므로 기질물질은 생체내 흡수 후에는 가수분해가 느릴수록 피에 영향을 미치는 반면에 벼는 흡수 전에 빠르게 가수분해되어 생성된 (A)에 더 영향을 받을 것으로 생각된다.

따라서 벼와 피에 대한 선택성의 조건은 N-phenyl 고리상 meta-치환된 1 치환체나 ortho, para-치환된 2 치환체로서 소수성의 적정값, (π)_{opt}=1.34를 가지므로 (π)_{opt}=0.91을 벗어나는 전자 밀게 ($F<0$)이어야 한다는 사실을 잘 설명하고 있다.

다음 연구로는 기질물질의 가수분해 반응성을 규명하고 수답에서 벼의 발아 전과 후에 있어서 약해에 미치는 요인에 대하여 알아 보고자 한다.

감사의 글

제조활성 검증에 많은 도움을 준 한국화학연구소 농약활성팀 여러분께 감사드립니다.

인용문헌

- Buhler, D. D., B. A. Swisher and O. V. Burnside (1985) Behavior of ^{14}C -haloxyfop-methyl in intact plants and cell cultures, *Weed. Sci.*, 33:291~299.
- Duke, S. O. ed. (1985) *Weed physiology*, Vol. II., Ch. 9., CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida.
- Free, S. M. and J. W. Wilson (1964) A mathematical contribution to structure-activity studies, *J. Med. Chem.* 7:395~402.
- 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 extrathermodynamic 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 D.C..
- Hansch C. and T. Fujita (1995b) Classical and three dimensional QSAR in agrochemistry, ACS symposium. series, 606, Ch.8, pp.105~119, ACS, Washington D.C..
- Hehre, W. J., L. Radom, P. V. R. Schleyer and J. A. Pople (1986) *Ab initio molecular orbital theory*, John Wiley & Sons, New York.
- Hoppe, H. H. and H. Zacher (1985) Inhibition of fatty acid biosynthesis in isolated bean and maize chloroplasts by herbicidal phenoxy-phenoxypropionic acid derivatives and structurally related compounds. *Pestic. Biochem. Physiol.* 24:298~305.
- Kirwood, R. C. ed., (1991) Target sites for herbicides action. Ch-10. pp.288~290, Plenum press, New York and London.
- KRICT (1997) Synthesis of new herbicides molecules. MOST.
- Kubinyi, H. and O. H. Kehrhahn (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.
- Oelson, E. C. and R. E. Christofferson (1979) Computer-assisted drug design. pp.161~189, Acs. Symp. Ser. No. 112 ACS., Washington, D.C.
- Schaper, M. M., R. D. Thompson and C. S. Weil (1994) Computer programs for calculation of median effective dose (LD_{50} or ED_{50}) using the method of moving average interpolation. *Arch. Toxicol.*, 68(5):332~337.
- Smith, A. E. (1985) Persistence and transformation of the herbicides [^{14}C] Fenoxaprop-ethyl and [^{14}C] Fenthiaprop-ethyl in two prairie soils under laboratory and field conditions, *J. Agric. Food. Chem.*, 33:483~488.
- Van Valkenberg, W. Ed., (1972) *Biological correlations: The Hansch approach, advances in chemistry series, 114*, ACS, Washington D.C..
- 김대황, 장해성, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구용만, 김진석 (1988) 제조성 페녹시프로피온산 N-2-플루오로페닐아미드 화합물, 특허번호:KR98-030015.
- 성낙도, 이상호, 장해성, 김대황, 김진석 (1999) 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phen-oxy)-N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들에 의한 벼와 피의 선택적 제조활성에 미치는 구조-활성관계. *한국농약과학회지* 3(4): 투고 중.

Structure activity relationship on the herbicidal activity by the N-phenyl substituents of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives in down land

Nack-Do Sung*, Sang-Ho Lee, Young-Kwan Ko,¹ Kyung-Mo Lee¹, Dae-Whang Kim¹ and Tae-Joon Kim²
(¹Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea., ²Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea)

Abstract : A new fourty six 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives were synthesized and the herbicidal activities against rice plant and barnyard grass with pre-emergence in down land were measured. The structure activity relationships (SAR) between the activities and physicochemical parameters of the substituted(X) N-phenyl group in substrates were analyzed and discussed by Free-Wilson and Hansch method from the basis on the former study (Sung. et. al., 1999). The conditions of selective herbicide activity both the barnyard grass and rice plant are shown that the optimal hydrophobicity, $(\pi)_{opt.}=1.34$ and electron donating with field effect ($F<0$) of meta and ortho, para-substituted mono or disubstituent on the N-phenyl ring were found to contribute significantly. The herbicidal activities against barnyard grass are roughly the same as the results in up land whereas damage to rice plant in down land more increase than that of up land. Degradation products in water are 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)propionic acid ((A)) (obs. pKa=4.35 & obs. logP=4.77) and 6-chloro-2-benzoxazolone (B) (obs. pKa=8.40 & obs. logP=2.90). These results were supposing that the hydrolysis product of substrates, (A) is comparatively absorbed in rice plant but not in barnyard grass. And it is assumed from the SAR equations that the 2,6-dimethyl-4-methoxymethyl group substituent ($pI_{50}=5.41$, 3g/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)