

제초제 Flumioxazine의 가수분해 반응성에 관한 분자 궤도론적 이해

성낙도* · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부,

요약 : 제초제 flumioxazine의 가수분해 반응성을 분자 궤도(MO)론적으로 검토한 결과, pH 5.0 이하의 산성에서는 A_{AC}1형의 반응 메커니즘으로 1,2-dicarboximino group의 carbonyl oxygene 원자(O₂₁)에 대하여 hydronium ion (H₃O⁺)에 의한 양성자화(SH⁺)가 일반 산-촉매반응(general acid catalysis)에 따른 전하조절(charge-control) 반응이 일어난다. pH 8.0이상의 염기성에서는 B_{AC}2형의 반응 메커니즘으로 hydroxide anion (OH⁻)에 의한 특정 염기-촉매반응(specific base catalysis)에 따른 궤도조절(orbital-control) 반응이 일어난다. 그리고 pH 5.0~8.0 사이에서 두 반응은 경쟁적으로 일어나 친핵성 첨가-제거반응(Ad_{N-E})으로 진행된다. (2004년 11월 6일 접수, 2004년 12월 20일 수리)

서 론

수용액중에서 상용중에 있는 여러가지 농약 활성 성분들의 반감기(T_{1/2})나 가수분해 반응 속도상수(k)는 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법(성, 2002b)을 활용하여 약효 지속성과 잔류수준을 예측하고 분자설계(molecular design)를 실행하는데 있어서 중요한 설명 인자일 뿐만 아니라, 포텐셜 에너지가 제일 높은 전이상태를 모방한 새로운 농약을 탐색하고 개발하는데 매우 중요한 물리-화학 파라미터이다.

근래에 저자들은 농약 활성 성분들의 반응성을 이해하고자 함은 물론, 개발과 제제화에 관련한 자료로 활용하기 위하여 유기인계 화합물(성, 1994b; 1990; 1994a; 2002a)을 위시하여 sulfonyl urea(성 등, 1995; 1996) 및 imidaclopride(성 등, 1997)의 구체적인 가수분해 반응 메커니즘에 관하여 보고하였다. 특히, buprofezine(성 등, 1998)의 경우에는 가수분해 중간체, 3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazin-2,4-dione을 모방한 bromacil, terbacil 및 hexazinone 등(Tomlin, 1997)이 개발되어 실용화 된바가 있다. 또한 국내에서 처음 개발된 flupyrazofos의 가수분해 반응이 고리형 협동과정(Issacs, 1987)으로 trigonal-bipyramidal (d²sp³) 중간체를 경유하는 B_{AC}2형의 반응 메커니즘으로 진행함을 밝힌바 있다(성, 2002b).

본 연구에서는 Sumitomo사에서 개발된 N-phenylphthalimide계 광엽 제초제 flumioxazine(그림 1)(Yosh-

ida 등, 1991)의 가수분해(Katagi, 2003) 반응성에 대하여 다루어 진바 없는 분자 궤도론(MO)적 방법으로 반응 메커니즘을 제안하고 정량적으로 검토하였다.

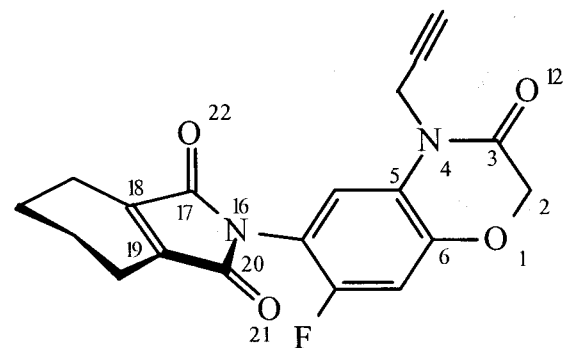


Fig. 1. Numbering scheme and the most stable conformational structure of N-phenylimide herbicide flumioxazin (S).

재료 및 방법

분자궤도 함수의 계산

기질 분자(S), flumioxazine (IUPAC: N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide)의 가수 분해반응 생성물은 3,4,5,6-tetrahydrophthalic acid (A)와 6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (B)이었으며 실온(25°C)과 이온의 세기(μ)가 0.1M인 조건에서 속도상수는 문헌(Katagi, 2003)의 값을 참고하였다. 그리고 LUMO (lowest unoccupied molecular orbital),

*연락저자

Table 1. Net charges^{a)} of constitutional atoms and their protonated forms in flumioxazin

| Atoms | C ₂ | C ₆ | O ₁ | C ₃ | N ₄ | O ₁₂ | N ₁₆ | C ₁₇ | C ₁₈ | C ₁₉ | C ₂₀ | O ₂₁ | O ₂₂ |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (S) ^{b)} | -0.051 | 0.060 | -0.188 | 0.278 | -0.234 | -0.342 | -0.225 | 0.338 | -0.136 | -0.128 | 0.335 | -0.277 | -0.293 |
| O ₁ ^{c)} | -0.078 | -0.079 | -0.011 | 0.293 | -0.237 | -0.255 | -0.247 | 0.336 | -0.122 | -0.111 | 0.329 | -0.266 | -0.286 |
| O ₁₂ ^{d)} | -0.045 | 0.098 | -0.157 | 0.281 | -0.043 | -0.300 | -0.241 | 0.328 | -0.109 | -0.130 | 0.341 | -0.306 | -0.265 |
| O ₂₁ ^{e)} | -0.051 | 0.103 | -0.172 | 0.275 | -0.244 | -0.307 | -0.145 | 0.308 | -0.024 | -0.216 | 0.522 | -0.271 | -0.153 |
| O ₂₂ ^{f)} | -0.053 | 0.104 | -0.171 | 0.273 | -0.242 | -0.303 | -0.112 | 0.411 | -0.198 | -0.032 | 0.302 | -0.149 | -0.227 |

^{a)}MOPAC charge, ^{b)}neutral substrate molecule, ^{c-f)}protonated form to oxygen atom.

Table 2. Total energies, HOMO and LUMO energies (e.v.) of flumioxazin and their protonated forms by MOPAC-AM1 calculation method

| Atoms | HOMO | LUMO | $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ | Total Energies. ^{g)} | $\Delta T.E.$ | Stability |
|-------------------------------|----------|---------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|
| (S) ^{a)} | -9.1045 | -1.1502 | -7.9543 | 16.388 | - | 1 |
| O ₁ ^{b)} | -12.8056 | -5.9099 | -6.8957 | 25.645 | 9.257 | 5 |
| O ₁₂ ^{c)} | -12.6033 | -5.6795 | -6.9238 | 16.866 | 0.478 | 4 |
| O ₂₁ ^{d)} | -12.0620 | -5.8708 | -5.8708 | 16.510 | 0.122 | 2 |
| O ₂₂ ^{e)} | -12.0765 | -6.4903 | -5.5862 | 16.526 | 0.138 | 3 |

^{a)}Neutral substrate molecule, ^{b-e)}protonated form to oxygen atom, ^{g)}1 electron volt (e.v.)=23.06 Kcal/mol.

HOMO (highest occupied molecular orbital) 에너지(e.v.), 원자궤도(AO) 함수 및 알짜전하 등, 분자궤도(MO) 함수의 계산은 MOPAC (Stewart, 1990) 중 반경험적 분자궤도(semi-empirical molecular orbital) 계산 방법인 AM1 방법(Dewar 등, 1985)으로 계산하였다.

결과 및 고찰

MO 함수와 분자의 반응성

최적화 된 기질(S) 분자(그림 1)와 헤테로 원자에 대하여 양성자화 된 oxonium ion (SH⁺)들의 반응 양상을 검토하기 위하여 전자 반응지표 중의 하나인 분자내 특정 원자들의 알짜전하를 “표 1”에 정리하였다. 먼저, 산성에서는 (S)에 대한 양성자화 반응이 일어난 후에 생성된 SH⁺의 carbonyl group에 대하여 친핵체인 물 분자의 친핵성 첨가반응이 일어난다. 그러므로 반응을 예상하기 위한 분자내 음 하전과 양하전의 크기는 다음 같다. (S)에서 헤테로 원자들의 음하전 크기는 O₁₂>O₂₂>O₂₁>N₄>N₁₆>O₁의 순으로 O₁₂가 제일 큰 값을 나타내었고 친핵체의 반응중심인 carbonyl carbon 원자들의 양하전 크기는 C₁₇≥C₂₀>C₃의 순 이었다. 그리고 3-oxo-1,4-benzoxazin group의 O₁ 및 O₁₂원자에 양성자화 된 경우에 carbonyl 탄소 원자들의 양하전 크

기는 각각 C₁₇>C₂₀>C₃ 및 C₂₀>C₁₇>C₃ 순의 경향이였다. 또한, 1,2-dicarboximino group의 carbonyl O₂₁원자에 양성자화 된 경우에 carbonyl 탄소원자의 양하전 크기는 C₂₀ > C₁₇ 그리고 O₂₂원자에 양성자화 된 경우에는 반대(C₁₇ > C₂₀)의 경향을 나타내었다.

(S)와 SH⁺들의 반응성을 살펴보기 위하여 이들에 대한 전체 에너지(Kcal.mol⁻¹)와 HOMO 및 LUMO 에너지(e.v.) 값들을 “표 2”에 정리하였다. 전체 에너지(total energy)는 총 전자 에너지와 핵간 반발 에너지를 합한 것으로 (S)의 전체 에너지는 16.388 Kcal.mol⁻¹ 그리고 SH⁺중에서 1,2-dicarboximino group의 carbonyl 산소원자(O₂₁)에 대하여 양성자화 된 경우의 전체 에너지가 16.510 Kcal.mol⁻¹로 제일 안정하였고 그 다음으로 O₂₂원자에 양성자화가 일어났을 경우에는 16.526 Kcal.mol⁻¹로 안정하였으나 그 차이($\Delta T.E=0.016$ Kcal.mol⁻¹)가 크지 않으므로 1,2-dicarboximino group의 두 carbonyl 산소 원자(O₂₁ 및 O₂₂)중, 어느 한 원자에 대하여 양성자화(SH⁺)가 일어나게 된다.

알짜전하는 O₁₂원자가 제일 큰 음하전을 나타내었으나 O₂₁원자에 양성자화가 일어나는 이유는 N₄ 원자에 결합된 4-prop-2-ynyl group으로 인한 입체적인 장애로 3-oxo group에 대한 양성자화가 잘 일어나지 않을 가능성이 크며 양성자화가 된(SH⁺)다고

Table 3. Atomic orbital coefficients (HOMO) of atoms (2pz) of flumioxazin and their protonated forms in flumioxazin

| Atoms | C ₆ | O ₁ | C ₂ | C ₃ | N ₄ | C ₅ | C ₁₉ | C ₂₀ | N ₁₆ | C ₁₇ | C ₁₈ |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (S) ^{a)} | -0.2585 | 0.1672 | -0.0219 | 0.0740 | 0.3346 | -0.2710 | 0.0020 | 0.0261 | -0.0665 | -0.0205 | 0.0410 |
| O ₁ ^{b)} | -0.0835 | 0.0219 | 0.0001 | 0.0114 | 0.0568 | -0.0446 | 0.2093 | 0.0079 | -0.0737 | -0.0030 | 0.2198 |
| O ₁₂ ^{c)} | 0.1350 | -0.0824 | 0.0133 | -0.0611 | -0.0442 | 0.1117 | -0.2230 | 0.0155 | 0.1265 | -0.0226 | -0.1845 |
| O ₂₁ ^{d)} | -0.2315 | 0.1788 | -0.0323 | 0.0592 | 0.3925 | -0.2549 | 0.0286 | -0.0400 | -0.0294 | 0.0188 | 0.0072 |
| O ₂₂ ^{e)} | 0.2302 | -0.1770 | 0.0324 | -0.0577 | -0.4180 | 0.2363 | -0.0337 | 0.0082 | 0.0076 | 0.0003 | -0.0054 |

^{a)}Substrate molecule, ^{b-e)}protonated form to oxygen atom.

하더라도 3-oxo-1,4-benzoxazin group이 twisted planar form의 six membered ring으로 구성되어 비교적 안정하여 결합분해 가능성이 적어 보인다. 반면에 1,2-dicarboximino group은 cyclopentane 고리이어서 envelope type의 bond angle strain이 큰 형태이기 때문에 3-oxo-1,4-benzoxazin group보다 불안정하여 결합의 분해 가능성이 클 것으로 예상된다.

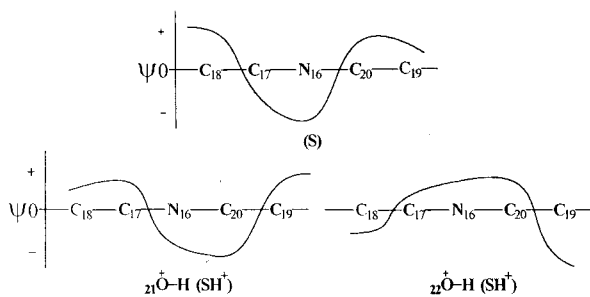


Fig. 2. Nodal properties with AO coefficients (HOMO) (2pz) of flumioxazin (S) and protonated to carbonyl oxygen atoms of 1,2-dicarbimide group (SH⁺).

원자들의 원자궤도(AO) 계수(2pz)를 "표 3"에 각각 요약하고 (S)와 1,2-dicarboximino group의 carbonyl O₂₁ 및 O₂₂ 원자에 양성자화 된(SH⁺) 경우의 nodal property를 "표 2"에 나타내었다. 결합 전자들의 발견 확률이 가장 적은 매듭(node)이 존재하므로서 분열 가능성이 있는 결합은 (S)에서 C₅-N₄, C₆-O₁, O₁-C₂ 및 C₂₀-N₁₆, C₁₇-C₁₈이었으며 O₁과 O₁₂원자에 양성자화 된 경우에도 유사한 경향이였다. 그러나 1,2-dicarboximino group의 O₂₁원자에 양성자화 되었을때(SH⁺) 공명관계로 인하여 매듭이 존재하는 결합은 C₁₉-C₂₀ 및 N₁₆-C₁₇인 반면에 O₂₂원자가 양성자화 된 경우에는 C₁₉-C₂₀ 및 C₁₇-C₁₈ 결합이며 공통적으로 C₁₉-C₂₀ 결합의 분해 가능성이 있어 보인다. 또한, 분자의 LUMO 에너지와 HOMO 에너지 차이(ΔE=HOMO-LUMO)는 바닥상태(ground state)에서 들뜬상태(excitation state)로 전환하

는데 요구되는 에너지로서 이 값이 작으면 분자내 작용점 부근의 결합이 분해되기가 용이하고 값이 클 경우에는 결합의 분해가 어려움을 시사하며 이들 값들은 안정성 순서와 상응하는 관계를 보여주고 있다. 그리고 (S)와 1,2-dicarboximino group의 carbonyl oxygen 원자에 양성자화 된(한 예로, O₂₁원자) SH⁺의 HOMO 에너지 변화(ΔE_{HOMO}=-2.9575 e.v.)보다 LUMO 에너지 변화(ΔE_{LUMO}=-4.7206 e.v.)가 크다는 사실은 (S)의 전자 수용성이 증가하여 구해성이 증가한다는 것을 의미한다. 그러므로 산-촉매반응에 따른 양성자화는 1,2-dicarboximino group의 carbonyl 산소원자(O₂₁)에 대하여 일어나 공명 기여구조를 나타낸다. 이러한 양자 화학적인 상수는 전자반응 지표로서 양자 약리학(quantum pharmacology)(Richards, 1977)적으로 기질 분자들의 구조와 생물 활성과의 관계를 이해하는 설명인자로 중요하게 활용된다.

가수분해 반응 속도식의 유도

수소이온 농도(pH)와 가수분해 반응속도 상수(k: sec⁻¹)와의 관계를 나타내는 pH rate profile(그림 3)에 기초하여 기질(S) 분자의 가수분해 반응 메커니즘은 2가지 유형으로 진행됨을 알 수 있다.

먼저, 산성에서 양성자화 된 시약으로부터 이탈기가 이탈되는 반응은 A1반응(A-S_N1 또는 A_{AC}1)이거나 또는 A2반응(A-S_N2 또는 A_{AC}2)반응 중 하나인데 두 반응을 구별하는 방법으로는 Hammett-Zucker의 가설(Issacs, 1987)에 따라 반응속도가 Hammett의 acidity function (Ho)에 의존적인 경우에는 A1반응이고 hydronium ion의 농도에 의존적인 경우에는 A2반응으로 간주된다.

pH 5.0이하의 산성 용액에서 일어나는 반응은 수소이온의 농도에 무관하게 일정한 반응속도 상수를 나타내므로 A_{AC}1형의 일반 산-촉매반응(general acid catalysis) (k_A)이 일어날 것이다(Blackburn 등, 1977).

그리고 pH 8.0 이상의 염기성 용액에서는 hydroxide ion (OH⁻)이온 농도에 비례하는 반응속도 상수를 나타내므로 B_{AC}2형의 특정 염기-촉매반응(specific base catalysis)(k_{OH})이 주로 일어 일어난다. 따라서 가수분해 반응 속도는 (1)식과 같이 시간이 경과함에 따른 기질 분자(S)의 농도가 감소하는 미분식으로 나타낼 수 있다.

$$\text{Rate} = -d[S]/dt = k_{\text{obs}}[S] \quad (1)$$

$$k_{\text{obs}}[S] = (k_A + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-])[S] \quad (2)$$

반응은 앞서 언급한 2가지 반응의 합으로 표현할 수 있으므로 (2)식과 같으며 관측되는 반응속도(k_{obs})는 (3)식과 같다고 할 수가 있다. 따라서 반응 속도식은 (4)식과 같이 표현되며 k_A와 k_{OH}는 일반 산-촉매반응 및 특정 염기-촉매반응을 나타내는 pH 구간의 평균값(k_A=2.11x10⁻⁶sec⁻¹)과 기울기(k_{OH}=68.5[OH⁻]) 값들을 (4)식에 대입하여 (5)식을 유도하였다.

$$k_{\text{obs}} = k_A + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] \quad (3)$$

$$= k_A + k_{\text{OH}}(K_w/[H_3O^+]) \quad (4)$$

$$\therefore k_{\text{obs}} = 2.11 \times 10^{-6} + 6.85 \times 10^{-13} / [H_3O^+] \quad (5)$$

pH rate profile(그림 3)에서 점은 실험 측정값이고 실선은 반응 속도식 (5)식으로 계산된 값을 그린것인데 두 값들이 잘 일치하고 있다.

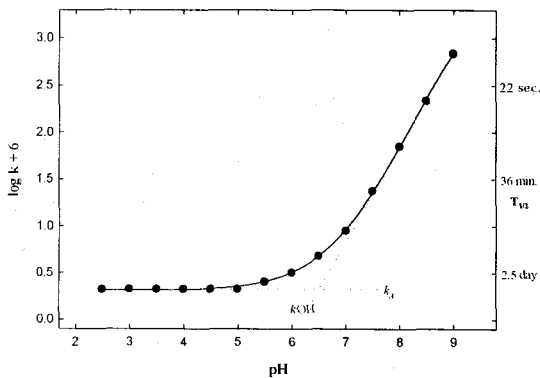


Fig. 3. pH-rate profile and half life (T_{1/2}) for the hydrolysis of flumioxazin.

pH rate profile(그림 3)에서 점은 실험 측정값이고 실선은 반응 속도식 (5)식으로 계산된 값을 그린것인데 두 값들이 잘 일치하고 있다. 여기에서 phthalimide (pK_a: 8.3)의 pK_b상수가 5.7이고 N원자에 치환된 7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl group이 비교적 강한 전자 끌개임을 감안한

다면 기질분자의 대략적인 pK_b 상수는 5.0 부근일것으로 예상되므로 pH 5.0 이하의 산성 용액에서는 A_{AC}1형의 일반 산-촉매반응이 일어날것이다. pH rate profile(그림 3)에서 점은 실험 측정값이고 실선은 반응 속도식 (5)식으로 계산된 값을 그린것인데 두 값들이 잘 일치하고 있다. 여기에서 phthalimide (pK_a: 8.3)의 pK_b상수가 5.7이고 N원자에 치환된 7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl group이 비교적 강한 전자 끌개임을 감안한다면 기질분자의 대략적인 pK_b 상수는 5.0 부근일것으로 예상되므로 pH 5.0이하의 산성 용액에서는 A_{AC}1형의 일반 산-촉매반응이 일어날것이다. 또한, (5)식으로부터 “그림 4”의 pH 변화에 대하여 계산된 두 반응(k_A 및 k_{OH})의 분포 비율(%)에 의하면 pH 5.0~8.0 범위에서는 두(A_{AC}1 및 B_{AC}2) 반응이 경쟁적으로 일어나며 pH 6.45에서는 1:1의 비율로 일어난다. 그리고 25°C와 pH 7.0의 중성 용액에서 반감기(T_{1/2})는 약 16시간이었다.

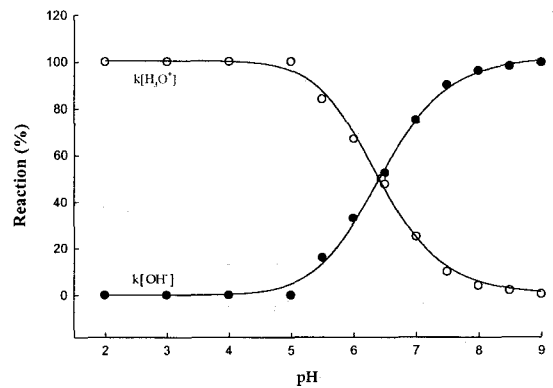


Fig. 4. The distribution (%) of hydrolysis reactions with pH.

경계분자 궤도 상호작용

반응속도 방정식(5)에 따른 일반 산-촉매반응 및 특정 염기-촉매반응 등, 2가지 유형의 반응을 검토하기 위하여 섭동이론(klopman, 1974)에 의한 경계분자궤도 함수(FMO: frontier molecular orbital) 상호작용(Fleming, 1976)에 관련한 MO diagram을 “그림 5”에 나타내었다. 분자 사이의 결합생성 반응에서 HOMO 에너지는 분자가 전자쌍 주개인 Lewis base로 작용하는 친전자성 정도(electrophilicity)의 척도이고 LUMO 에너지는 전자쌍 받개인 Lewis acid로 작용하는 친핵성 정도(nucleophilicity)의 척도이다.

먼저, 산-촉매반응은 기질분자(S)의 HOMO와 hydronium ion (H_3O^+)의 LUMO 사이 에너지 차이($\Delta E = -3.0620\text{e.v.}$)가 (S)의 LUMO와 H_3O^+ 의 HOMO 사이 에너지 차($\Delta E = -23.1969\text{e.v.}$)보다 작기 때문에 (S)의 HOMO와 H_3O^+ 의 LUMO 간에는 강한 상호작용에 따른 coulombic interaction으로 hard-hard한 전하조절(charge-control) 반응에 따른 친전자성 반응이 빠르게 일어날 것이다. 이어지는 SH^+ 에 대한 물 분자간의 반응은 SH^+ 의 HOMO와 물 분자의 LUMO 사이 에너지 차이($\Delta E = -16.5567\text{e.v.}$)가 SH^+ 의 LUMO와 물 분자의 HOMO 사이 에너지 차($\Delta E = -5.9875\text{e.v.}$)보다 크기 때문에 SH^+ 의 LUMO와 물 분자의 HOMO 간의 상호작용으로 soft-soft한 궤도조절(orbital-control) 반응에 따른 친핵성 반응이 빠르게 일어날 것으로 예상된다. 한편, 염기-촉매 반응인 (S)에 대한 물 분자의 반응은 (S)의 HOMO와 hydroxide anion (OH^-)의 LUMO 사이 에너지 차이($\Delta E = -0.2684\text{e.v.}$)가 (S)의 LUMO와 OH^- 의 HOMO 사이 에너지 차($\Delta E = -0.2684\text{e.v.}$)보다 크기 때문에 (S)의 LUMO와 OH^- 의 HOMO 간에 강한 상호작용으로 궤도조절 반응에 따른 친핵성 반응이 빠르게 일어날 것이다.

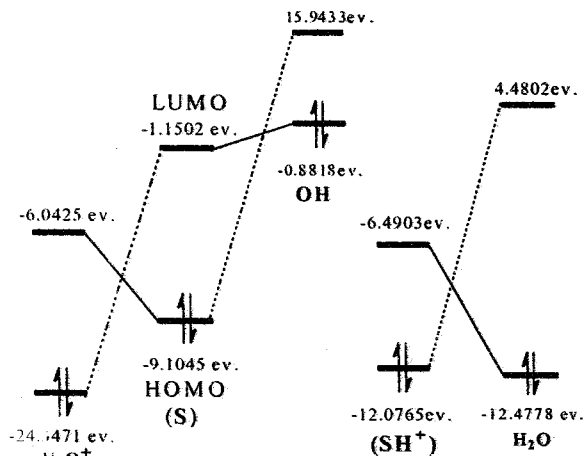


Fig. 5. Frontier molecular orbital (FMO) interaction between flumioxazin (S), hydroxide ion, hydronium ion, (SH^+) and water molecule by MOPAC (AM1) calculation method.

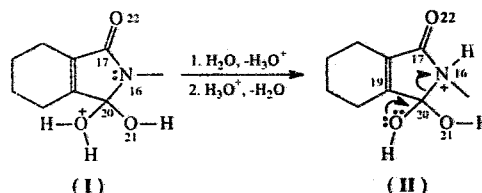
가수분해 반응 메커니즘

FMO 상호작용의 검토 결과와 pH-rate profile(그림 3)에 따라 pH 5.0 이하의 산성용액에서는 기질분자(S)의 일반 산-촉매반응에 따른 A_{ACI} 형의 가수분해 반응 메카

니즘을 제시하였다. 먼저, 반응의 제1단계는 물 분자가 양성자 전달체(proton transfer agent)로 작용하여 1,2-dicarboximide의 carbonyl group에 대하여 양성자(H^+)가 느리게 첨가하는 일반 산-촉매반응(Lowry 등, 1985)으로 oxonium ion (SH^+)이 생성되는 반응(k_A) 속도결정 단계(rds.)로서 전하조절 반응에 따른 친전자성 반응 결과, 공명 안정화로 인하여 친핵성 반응 중심인 carbocation (SH^+)이 생성된다.

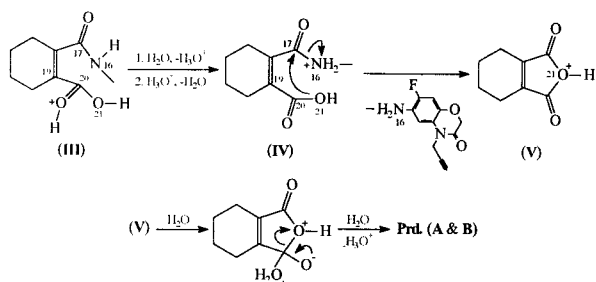


1,2-dicarboximino group의 carbonyl O_{22} 원자에 양성자화 된 경우에 carbonyl 탄소 원자의 양하전 크기는 $C_{20} \gg C_{17}$ 그리고 O_{22} 원자에 양성자화 된 경우에는 $C_{17} \gg C_{20}$ 이었다. 그러므로 제2 단계 반응은 궤도조절 반응으로 carbocation에 대한 물 분자의 친핵성 반응이 빠르게 일어나 사면체(sp^3) 중간체(I)가 생성되는 단계이다.



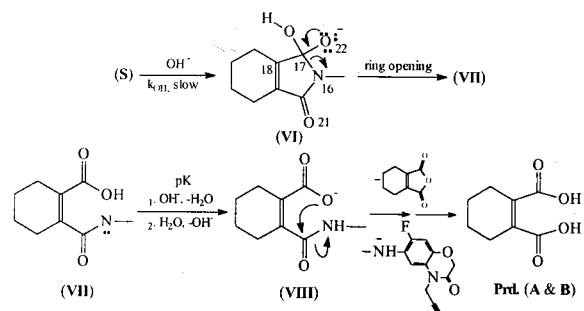
첨가된 물 분자(oxonium ion)는 제3단계 반응으로 다른 한 분자의 물 분자에 의하여 탈 양성자화가 일어난 다음에 phthalimide의 N원자에 대한 양성자화 반응으로 ammonium ion (II)이 생성된다. 이어지는 제4 단계 반응은 carbonyl group이 재생되면서 동시에 $C_{20}-N_{16}$ 결합이 분열되는 고리 열림 반응으로 C-N 결합의 전자가 ammonium ion으로 전달되면서 양하전이 소멸됨과 동시에 oxonium ion (III)이 생성된다. 이때 (II) ($T.E = 7.9130\text{Kcal.mol}^{-1}$)에서 (III) ($T.E = 5.1862\text{Kcal.mol}^{-1}$)에 이르는 반응에 의하여 $C_{20}-N_{16}$ 및 $C_{19}-C_{20}$ 결합이 분해하면 retention 그리고 $C_{17}-N_{16}$ 결합이 분해하면 inversion이 일어나는데(Geoffery 등, 1989) 생성물 분석 결과, 6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (B)가 생성되는 것으로 보아(Katagi, 2003) 본 반응은 주로 $C_{20}-N_{16}$ 결합이 분해하는 retention이 일어남을 알 수 있다. Nodal property를 검토한 결과(그림 2), 1,2-dicarboximino group의 O_{21} 또는 O_{22} 원자에 양성자화 되었을 경우(SH^+), 공통적으로 $C_{19}-C_{20}$ 결합에 매듭이 존재하므로 $C_{19}-C_{20}$ 결합의 분해

가능성도 있다. 그러므로 oxonium ion (III)으로부터 탈 양성자화 된 다음에 amido group에 양성자화가 일어나 ammonium ion (IV)이 생성된다.



이때 해리하지 않은 carboxylic acid (IV)(pKa=4.38)의 hydroxyl group이 친핵체로 amido group의 carbonyl 탄소 원자에 대한 분자내 친핵성 첨가-제거반응으로 고리화(Brown 등, 1966) 반응이 일어나 (V)와 6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one 음이온을 경유하여 생성물(prd.=A 및 B)이 생성되는 여러 단계의 복잡한 반응이 일어난다.

한편, pH 8.0이상의 염기성 용액에서는 B_{AC}2형의 반응이 일어나는 1단계 반응은 케도조절 반응으로 진행되는 1,2-dicarboximino group의 carbonyl 탄소원자(sp²)에 대한 hydroxide ion (OH⁻)의 특정 염기-촉매반응(k_{OH})이 느리게 일어나는 속도 결정단계(rds.)이며 proton transfer를 포함하지 않는다. 이어지는 제2단계 반응은 사면체 중간체(sp³), (VI)를 경유하여 고리 열림반응으로 (VII)이 생성되는 반응은 가역적인 반응이며(Katagi, 2003) 전형적인 친핵성 첨가-제거반응(nucleophilic addition-elimination)(Lowry 등, 1985)이 앞서 일반 산-촉매반응의 제4단계 반응과 유사한 경로로 중간체 (VII) (T.E=12.7263 Kcal.mol⁻¹) 및 (VIII) (T.E=14.9134 Kcal. mol⁻¹)을 경유하여 생성물, (A 및 B)에 이르는 일련의 가수분해 반응이 일어난다.



이상과 같은 분자 케도론적인 검토 결과에 따라 pH 5.0 이하의 산성에서는 일반 산-촉매반응에 따른 전하조절 반응으로 A_{ac}1형 반응이 일어난다. 그리고

pH 8.0 이상의 염기성에서는 특정 염기-촉매반응에 따른 케도조절 반응으로 B_{ac}2형 반응이 일어나며 pH 5.0~8.0에서는 두 반응이 경쟁적으로 일어난다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-03002-2)에 의하여 이루어진 것으로 지원에 감사드립니다.

인용문헌

- Blackburn, R. A. M., Capon, B. and McRitchie, A. C. (1977) The mechanism of hydrolysis of phthalamic and N-phenylphthalamic acid: The spectrophotometric detection of phthalic anhydride as an intermediate, *Bioorg. Chem.*, 6:71~78.
- Brown, J., Su, S. C. K. and Shafer, J. A. (1966) The hydrolysis and cyclization of some phthalamic acid derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 88:4468~4474.
- Dewar, M. J. S., Zoebish, E. G., Healy, E. F. and Stewart, J. J. P. (1985) AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model, *J. Am. Chem. Soc.*, 107:3902~3909.
- Fleming, I. (1976) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Ch 3., John Wiley & Sons, London.
- Geoffery, A. and Bevington, J. C. (1989) Cationic Ring-Opening Polymerization: Cyclic Ethers. pp.813~823, *In Comprehensive Polymer Science: The Synthesis, Characterization, Reactions & Applications of Polymers*. Vol. 3., (ed. Penclerck, S. and Slomkowski, J.), Pergamon Press, Toronto.
- Issacs, N. S. (1987) *Physical Organic Chemistry*. Ch. 9. Longman, Scientific & Technical. pp.331~334 & 358.
- Katagi, T. (2003) Hydrolysis of N-phenylimide herbicide flumioxazin and its anilic acid derivative in aqueous solutions. *J. Pesticide Sci.*, 28:44~50.
- Klopman, G. (1974) *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, John Wiley & Sons, New York. Ch.4., pp.55~165.
- Lowry, T. H. and Richardson, K. S. (1985) *Mechanism*

- and Theory in Organic Chemistry (3rd ed.), Harper & Row, Pub., New York. Ch.7.
- Richards, W. G. (1977) *Quantum Pharmacology*, Butterworths, London, Boston.
- Stewart, J. J. (1990) MOPAC: A semiempirical molecular orbital program, *J. Comp.-Aided Mol. Design.*, 4:1~105.
- Tomlin, C. ed., (1997) *The Pesticide Manual* (11th ed.), Crop Protection Publications, Surrey, U. K., pp.140, pp.677 & pp.1163.
- Yoshida, R., Sakaki, M., Sato, R., Haga, T., Nagano, E., Oshio, H. and Kamoshita, K. (1991) *Brighton Crop Protection Conference-Weeds*, Vol. 1, pp. 69~75.
- 성낙도, 윤태용, 권기성, 김태린 (1990) 살충성 2-chloro-1-(2,4,5-trichlorophenyl)vinyl-dimethylphosphate (Gardona)의 가수분해 반응메카니즘, *대한화학회지*, 34(5):483~489.
- 성낙도, 김현이, 박천규 (1994a) 살충성 O,O-diethyl- α -cyanobenzylideneaminoxyphospho-rothioate (Volaton)의 가수분해 반응메카니즘, *한국농화학회지*, 37(2): 124~129.
- 성낙도 (1994b) 핵산 모델로서 phosphate diester의 가수분해, *한국농화학회지*, 37(6):447~450.
- 성낙도, 이찬복, 류재욱, 김대황 (1995) 제초성 N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)amino-carbonyl-2-치환 (Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide 유도체의 가수분해반응 메카니즘, *한국농화학회지*, 38 (5):455~462.
- 성낙도, 이광재, 김용집, 김대황 (1996) 제초성 flaza-sulfuron의 smile 자리옮김반응, *한국농화학회지*, 38(5): 218~223.
- 성낙도, 유성재, 강문성 (1997) 살충성 imidaclopride의 가수분해 반응메카니즘, *한국농화학회지* 40(1):53~57.
- 성낙도, 유성재, 최경섭, 권기성 (1998) 살충제 buprofezin의 가수분해 반응메카니즘, *한국농약과학회지*, 2(5):45~52.
- 성낙도 (2002a) 살충제 O,O-diethyl-O-(1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl)phosphoro-thioate (Flupyrzofos)의 가수분해 반응 메카니즘, *한국농약과학회지*, 6(3):218~223.
- 성낙도 (2002b) 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발 II. 자유 에너지 직선 관계(LFER)와 설명인자들, *한국농약과학회지*, 6(4): 231~243.

Understand the Molecular Orbital Theory on the Hydrolytic Reactivity of Herbicide Flumioxazine

Nack-Do Sung* and Hoon-Sung Jung (*Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.*)

Abstract: Hydrolytic reactivities of *N*-phenylphthalimid herbicide flumioxazine (S) were discussed using molecular orbital (MO) theoretical method. It is revealed that below pH 5.0, the protonation (SH⁺) to carbonyl oxygene atom (O₂₁) of 1,2-dicarboximino group by general acid catalysis (k_A) with hydronium ion (H₃O⁺) proceeds via charge controlled reaction. Whereas, the specific base catalysis (k_{OH}) with hydroxide anion via orbital controlled reaction occurs above pH 8.0. We may concluded that in the range of pH 5.0~8.0, the hydrolysis proceeds through nucleophilic addition elimination (Ad_{N-E}) reaction, these two reactions occur competitively.

Key words : Flumioxazine, hydrolysis mechanism, molecular orbital (MO) theory. nucleophilic addition-elimination (Ad_{N-E}) reaction, A_{AC1} & B_{AC2} reaction.

*Corresponding author (Fax : +82-42-821-6737, E-mail : ndsung@cnu.ac.kr)