

제조성, N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2- 치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide 유도체의 가수분해 반응 메카니즘

성낙도^{1*} · 이찬복² · 류재욱³ · 김대황³

¹충남대학교 농화학과, ²한국신약(주)연구소, ³한국화학연구소

초록 : 새로운 6종의 제조성, N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-benzenesulfonamide 유도체(S)를 합성하여 45°C의 15%(v/v) acetonitrile 수용액속에서 일어나는 가수분해 반응상수를 측정하고 pH-효과, 용매효과, ortho-치환기 효과, 열 역학적 활성화 파라미터(ΔH^* 및 ΔS^*) 등의 반응 속도론적인 자료들과 pKa상수(4.80) 및 가수분해 반응 생성물(2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide 및 4,6-dimethoxyaminopyrimidine) 분석 등의 비 반응 속도론적 결과로부터 반응속도식을 유도하고 반응메카니즘을 제안하였다. pH 8.0 이하에서는 일반 산-촉매반응(A-S_E2)과 특정 산-촉매 반응으로 conjugate acid (SH⁺)와 사면체 중간체(I)를 경유하는 A₂형(또는 A_{AC}2형)반응 그리고 pH 9.0 이상에서는 물 분자가 일반 염기(B)로 작용하여 conjugate base (CB)를 경유하는 (E₁)_{anion} 반응으로 진행되는 가수분해 반응 메카니즘을 검토하였으며 pH 7.0~9.0사이의 용액중에서는 이들 두 반응이 경쟁적으로 일어남을 알았다(1995년 7월 18일 접수, 1995년 10월 13일 수리).

서 론

1966년에 처음으로 sulfonyl urea계 화합물들의 제조성이 알려진 이후로 정량적인 구조-활성 관계(QSAR)에 관한 연구에 의하여 다양한 sulfonyl urea계 제초제들이 개발되고 있다.^{1,2)}

Sulfonyl urea계 제초제를 위시하여 imidazolinone, pyrimidine ether, triazine 및 pyrimidine계 제초제들은 acetolactate synthase(ALS) 저해제로 알려져 있는데³⁾ 처음 작물에 사용된 것으로는 곡류의 광엽잡초 방제에 사용되기 위하여 1982년에 개발된 Glean(Chlorosulfuron)이며 1984년에는 Ally (Metsulfuron-methyl)와 Finesse(Chlorosulfuron 및 Metsulfuron-methyl)가 등록되어 사용되기 시작하였다. 이 화합물들은 곡류에 널리 사용되었으나 토양내에서의 잔류성이 길어 윤작과 연작에 나쁜 영향을 미치므로 작물의 선택과 휴경기간이 크게 요구되는 단점이 있었다.⁴⁾ 그러나 1987년도 이후에 상품화 된 것들은 짧은 가수분해 반응의 반감기(T_{1/2})를 나타내도록 구조 개선이 이루어져 작물의 윤작과 연작에 대한 제한을 다소나마 줄일 수 있었으며 잔류 농약의 지속성을 최소화하고 저약량으로 소기의 효과를 얻을 수 있도록 개량되었다.⁵⁾

이러한 취지에 따라 새로 개발되어 상용화 된 것으로는 중성 pH에서 초기 분해속도가 빠른 Express(Tribenuron-methyl, T_{1/2}=13시간)와 Harmony(Thiameturon-methyl, T_{1/2}=10일) 등이 있다. 이 화합물들은 잔류성은 적으나

약효 지속성이 너무 짧을 뿐만 아니라, 기존의 저항성 문제라든가 제초대상 잡초를 선택적으로 제거할 수 없다는 단점들이 만족스럽게 보완되지 못하였다.⁶⁾ 그러므로 근래에는 이전의 제초제들에 비하여 유의 할 만한 가수분해 반감기를 가지며 미량으로도 제초효과를 나타냄은 물론, 토양내 잔류성과 독성도 적고 작물에 대한 선택성이 높은 제초제를 개발²⁾하기 위한 연구에 집중되고 있다.

저자들은 농약분자들에 대한 가수분해 반응성 결과들을 QSAR의 규명에 도입함으로써 잔류수준이 개선된 활성물질의 탐색에 활용하기 위하여 사용중에 있는 살충성 유기인계 화합물인 Gardona⁷⁾와 Volatone⁸⁾ 그리고 제조성 pyridylsulfonyl urea(미발표) 등의 가수분해 반응 메카니즘을 제안하고 정량적으로 검토 한 바 있다.

본 연구에서도 적절한 잔류성과 높은 활성을 나타내는 새로운 sulfonyl urea계 제초제를 개발하기 위한 목적으로 기존의 aryl backbone을 가지는 화합물에서 한 ortho-치환기를 6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl) group으로 고정하고 또 다른 ortho위치에 다양한 치환기(Z)가 결합된 아직까지 알려진 바 없는 6종의 N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide 유도체(S)⁹⁾들을 합성하였다. 그리고 이들 화합물들의 가수분해 반응에 관한 pH-효과, 용매효과, ortho-치환기 효과, 열 역학적 활성화 파라미터 (ΔH^* 및 ΔS^*), pKa상수와 반응 생성물을 분석하고 반응 속도식을 유도하여 실험사실을 합리적으로 설명할

찾는말 : N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamides, hydrolysis of sulfonyl urea, A_{AC}2 & (E₁)_{anion} reaction, hydrolytic degradation.

*연락처

수 있는 가수분해 반응 메커니즘을 제안하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

시료(S) 물질의 합성과 가수분해 반응 속도상수 측정에 사용된 대부분의 시약들은 Aldrich제 (1급) 시약을 사용하였으며 용매로는 Aldrich제를 포함하여 Fluka제 (EP급)의 tetrahydrofuran(THF), methylene chloride(MC), methanol, hexane 및 ethyl acetate 등을 사용하였다.

반응속도 상수의 측정에는 Varian-5560 Model의 HPLC 및 Pye-Unicam(PU8800) UV/Visible spectrophotometer를, 그리고 pH는 Nova 303 Model을 사용하여 조절하였다. 시료물질의 구조를 확인하기 위하여 NMR spectrum은 CDCl_3 를 용매로하고 실온에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian EM-360 Model(200MHz) spectrometer로 측정하여 chemical shift를 $\delta(\text{ppm})$ 값으로 표기하였으며 Mass spectrum은 JEOL JMS-DX 303 Model을, 그리고 IR spectrum은 Shimadzu DR-1 Model을 각각 사용하여 얻었다. 또한 화합물의 녹는점은 Thomas-Hoover Model의 융점측정기를 사용하여 측정하였다.

N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl) benzenesulfonamide 유도체(S)의 합성

(1) N-t-butylbenzenesulfonamide, 1

250 ml들이 둥근 플라스크에 빙초산(12 ml), 물(100 ml) 및 진한 염산(40 ml) 그리고 Z-치환 aniline(15 ml, 0.12 mol)을 넣고 저어주면서 $-10 \sim -5^\circ\text{C}$ 에서 물(13 ml)에 sodium nitrate(8.96 g)을 녹인 용액을 서서히 첨가하여 노란색의 diazonium염을 얻었다. 한편, 다른 500 ml들이 삼구 플라스크에는 초산 120 ml를 넣고 아황산 가스를 10~15분 동안 주입하였다. 다음에 copper chloride(3 g)을 넣고 다시 아황산 가스를 30분간 주입시킨 녹색을 띠는 화합물을 앞서 얻은 diazonium염 용액에 서서히 첨가하여 반응시켰다.¹⁰ 다음에 ether로 추출하여 sodium bicarbonate로 중화하고 분리, 농축시킨 후, 재결정(MC: hexane(1:1))하여 백색의 고체 1을 얻었다. Obs.m.p: $77 \sim 78^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})\delta(\text{ppm})$: 1.2 (s, 9H), 4.96 (br. s, 1H), 7.2~8.3 (m, 5H)

(2) N-t-butyl-2-(fluoroacetyl)benzenesulfonamide, 2

500 ml들이 둥근 플라스크에 1(10 g, 0.047 mol)과 무수 THF를 넣고 질소 기체하에서 반응 용액의 온도를 -78°C 로 유지하면서 n-butyl lithium(2.5 mol, 37.6 ml, 0.094 mol)을 30분 동안 서서히 가한 다음에 실온으로 서서히 올려 약 2시간 30분 동안 저어주었다. 다시 -78°C 로 온도를 내린 후에 ethylfluoroacetate(5 ml, 0.0052 mol)을 THF 10 ml에 희석하여 가하고 -30°C 까지 서서히 온도를 올리면서 1시간 동안 반응시킨 다음에 5%염산으로 중화시켰다.¹¹ ethylacetate(50 ml)와 물(20 ml)을 넣고 유

기층을 분리한 다음에 magnesium sulfate로 건조하고 여과하였다 그 여액을 감압 농축시키고 column chromatography(전개용매, ethylacetate: hexane=1:3)로 정제하여 순수한 2를 얻었다. Obs.m.p: 126°C , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})\delta(\text{ppm})$: 1.26 (s, 9H), 4.96(s, 1H), 5.16(br. s, 1H), 5.73(s, 1H), 7.40~7.80(m, 3H)

(3) 2-(1-acetoxy-2-(fluoroethyl)-N-t-butylbenzenesulfonamide, 3

메탄올 100 ml에 2(5 g, 0.018 mol)를 용해시킨 후, sodium borohydride(0.7 g, 0.018 mol)을 넣고 40°C 에서 30분간 저어주면서 반응시켰다. Methanol을 제거한 다음에 MC를 넣어 용해시키고 5%염산으로 중화하였다. 유기층을 분리하여 magnesium sulfate로 건조하고 여과하여 그 여액을 감압 농축시켜 2의 환원된 기름 형태의 화합물인 2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-N-t-butylbenzenesulfonamide를 얻었다.¹² 이 화합물을 100 ml의 MC에 다시 용해시키고 여기에 초산 무수물(1.98 ml, 0.02 mol)과 pyridine(1.6 ml, 0.02 mol) 그리고 N,N-diethylaminopyridine(0.12 g, 0.001 mol)을 넣고 실온에서 24시간 동안 저어준 다음, 이 용액을 5%염산으로 중화하고 감압 농축시켰다. 이 혼합물을 앞서의 전개용매로 column chromatography를 하여 순수한 생성물 3을 얻었다. Obs. m.p: $122 \sim 124^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})\delta(\text{ppm})$: 1.23(s, 9H), 2.20(s, 3H), 4.20~4.40(m, 1H), 5.00~5.20(m, 1H), 5.70(br. s, 1H), 6.46~7.00(m, 1H), 7.60~7.83(m, 3H), 8.06~8.33(m, 1H)

(4) 2-(1-acetoxy-2-(fluoroethyl)benzenesulfonamide, 4

3(5.24 g, 0.016 mol)을 trifluoroacetic acid 20 ml에 넣고 실온에서 12시간 동안 저어준 다음에 감압 농축시킨 후, MC에 녹였다. 5% sodium bicarbonate 용액으로 중화시키고 유기층을 분리하여 농축시킨 다음에 재결정하여 순수한 생성물 4를 얻었다.¹³ Obs.m.p: $122 \sim 124^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})\delta(\text{ppm})$: 2.61(s, 3H), 4.20~4.40(m, 1H), 5.00~5.20(m, 1H), 5.70(br. s, 2H), 6.46~7.00(m, 1H), 7.60~7.83(m, 3H), 8.06~8.33(m, 1H)

(5) 2-(1-acetoxy-2-fluoroethyl)-N-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl]benzenesulfonamide, 5

4(1.91 g, 0.007 mol)를 30 ml의 acetonitrile에 녹인 다음에 실온에서 N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonylphenyl ether (2 g, 0.007 mol)와 촉매로 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) 0.9 ml를 넣어 30분동안 저어주고, MC 100 ml로 희석시킨 후에 5%염산으로 산성화 하였다. 반응물중 유기층을 분리하여 물로 씻고 여과하여 농축시킨 다음에 재결정(MC: hexane=1:1)하여 5를 얻었다. Obs. m.p.: $176 \sim 178^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})\delta(\text{ppm})$: 2.03(s, 3H), 3.93(s, 6H), 4.16~4.36(m, 1H), 4.90~5.10(m, 1H), 5.76(br. s, 1H), 6.40~6.95(m, 1H), 7.30~7.70(m, 4H), 8.15~8.40(m, 1H), 13.2(br. s, 1H)

(6) N-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl]-2-치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide, 6a-6e

THF 80 ml에 5(2.5 g, 0.005 mol)와 lithium hydroxide

monohydrate(0.7 g, 0.015 mol)를 녹이고 실온에서 12시간 동안 저어준 다음에 물 100 ml를 가하여 희석하고 5% 염산으로 산성화 하였다.¹⁴⁾ 그리고 200 ml의 MC로 유기층을 분리한 후에 물층을 다시 100 ml의 MC로서 2번 반복 추출하고 여과하였다. 그 여액을 농축시키고 재결정(MC : hexane(1 : 1))하여 최종 생성물 **6a**를 합성하였다.

6a(2-H): Obs. m.p.; 171~173°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.98 (s, 6H), 4.29~4.69 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 12.75 (s, 1H). MS (m/z, %): 125 (100%), M⁺ (401)

Z-치환기의 도입은 **1** 합성시 Z-치환 aniline 유도체를 사용하여 앞서 방법에 따라서 합성하였다.

6b (2-OCH₃): Obs. m.p.; 154~155°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.87 (s, 6H), 4.27~4.69 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.17~6.30 (s, 1H), 7.0~7.14 (m, 1H), 7.48~7.71 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), MS (m/z, %): 154 (100%), M⁺ (419)

6c (2-Cl): Obs. m.p.; 130~135°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.96 (s, 1H), 4.38~5.0 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 6.39~6.51 (m, 1H), 7.46~7.6 (m, 2H), 7.46~7.6 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 13.0 (s, 1H), MS (m/z, %): 155 (100%), M⁺ (352)

6d (2-F): Obs. m.p.; 140~141°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 4.11 (s, 1H), 4.24~4.76 (m, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.58~6.69 (m, 1H), 7.63~7.80 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), MS (m/z, %): 154 (100%), M⁺ (469)

6e (2-CF₃): Obs. m.p.; 152~153°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.69~3.79 (s, 3H), 3.81~3.95 (s, 6H), 4.24~4.93 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.16~6.30 (m, 1H), 6.86~6.91 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 12.6 (s, 1H), MS (m/z, %): 154 (100%), M⁺ (431)

가수분해 반응 속도상수의 측정

15%(v/v)의 acetonitrile 수용액을 소정의 완충용액으로 pH를 조절하고 4 N sodium chloride 용액을 가하여 이온의 세기(μ)가 0.1 M이 되도록 하였다. 반응속도 상수는 45°C로 유지된 항온조 속에서 30 ml/시험관에 완충용액 11 ml와 (S)의 저장용액(3.75×10⁻³M) 2 ml 그리고 외부 표준물질로 4,6-dimethoxy-N-ethylaminopyrimidine용액 (1000 ppm) 2 ml를 넣은 다음에 잘 섞어 시간의 변화에 따른 (S)의 피크와 외부 표준물질 피크의 면적비 변화를 HPLC로 측정하여 반응 속도상수를 구하였다.⁹⁾ HPLC 조건으로 Column은 reverse phase인 Lichrosorb C₁₈(Merck Co.)을 사용하였고 이동상으로는 ammonium acetate (5×10⁻³ M)가 포함된 30% acetonitrile을, 그리고 detector 범위는 245 nm로 하였으며 주입량은 5 μl이었다.

또한, UV 분광광도법(λ_{max}, 244 nm, logε, 4.40)으로도 시간의 경과에 따른 흡광도(농도) 변화를 측정하여 kinetic program¹⁵⁾으로 1차 반응속도 상수(sec.⁻¹)를 구하였다.

결과 및 고찰

구조와 반응성

Z-비 치환(H)체 **6a**는 대략 2가지 유형의 분자내 회합(H-결합)된 형태 즉, sulfonyl group 인접의 imide(A) group과 2-pyrimidinyl group중 N원자와의 사이에 회합된 형태(a)와 sulfonyl group과 2-pyrimidinyl group 인접에 위치한 imide(B) group과의 사이에 회합된 형태(b)를 생각 할 수 있다. 이들 두 형태의 total energy(Et)를 MO-PAC(Ver. 6.0) 프로그램으로 계산(a : -29447.27973 ev. 및 b : -28616.26619 ev.)하여 안정성을 비교 한(ΔEt=-354.5 ev.) 바, (a)가 (b)보다 안정성이 크((a)>(b))므로 (a)의 형태로 존재할 것이다. 그리고 실온에서 (S)의 가수분해 반응성은 amide나 carbamate화합물들이 나타내는 A_{AC}2, A-2, A-S_E2 및 E₁CB 등의 다양한 반응들이 주로 urea bridge에서 일어날 것이 예상된다.¹⁶⁾

pH 7.0의 수용액(45°C)에서 측정된 가수분해 반응 속도상수(k=3.40×10⁻⁷ sec.⁻¹)로부터 온도가 10°C상승 할 경우에 반응속도가 대략 2~2.5배 정도 빠르다는 사실을 감안한다면 실온(25°C)에서 반감기(T_{1/2}=0.693/k)는 약 3~4개월 정도가 될 것이며 알카리성 용액보다 산성용액에서 약 2배 빠른 가수분해 속도를 나타내었다. 한편, 앞서 방법¹⁷⁾에 따라 2가지 잡초들에 대하여 측정된 제초활성[obs. pI₅₀: 피(*Echinochloa orizicola*): 6.40 및 올챙이 고랭이(*Scirpus juncoides*): 6.60]의 크기로 보아 비교적 높은 활성을 나타내는 것으로 평가되었다.

pH 효과와 반응 속도식

6a의 sigmoid pH-rate profile(Fig. 1)로부터 pH 1.0~5.0 사이에서는 pH에 무관한 반응속도 상수의 변화를 나타내는 일반 산-촉매 반응¹⁸⁾이 일어나지만, pH 5.0~8.0 사이의 영역에서는 수소이온(H⁺) 농도가 증가 할수록 반응 속도상수가 증가하는 특정 산-촉매 반응¹⁸⁾이 일어난다. 그러므로 pH 8.0 이하의 낮은 pH영역에서는 양

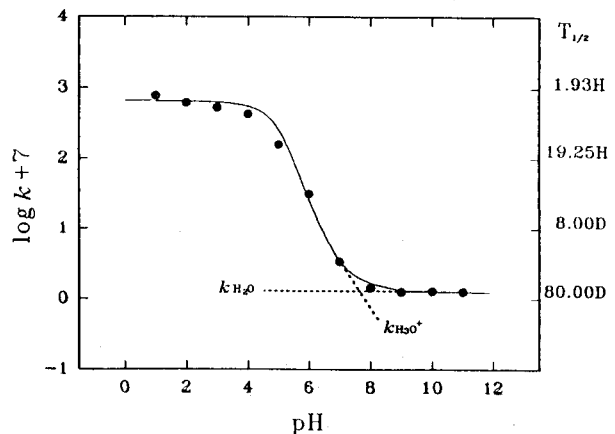


Fig. 1. pH rate profile and half life(T_{1/2}) for the hydrolysis of **6a** in 15%(v/v) aqueous acetonitrile at 45°C. The points were experimental and the solid line was calculated by the rate equation (4).

성자 화($S+H^+ \rightleftharpoons SH^+$) 반응(K_{SH^+})이, 그리고 pH 9.0 이상에서는 물 분자에 의한 일반-염기(B) 촉매작용¹⁸⁾으로 촉진되는 반응속도 상수(k_{H_2O})를 나타내므로 반응 속도식은 다음 (1)식과 같다.

$$k_{obs} = k_1[SH^+] + k_{H_2O} \quad (1)$$

전체 기질(S)의 농도는 $[S]_T = [S] + [SH^+]$ 이므로 양성자화 반응식으로부터 $[S]_T$ 는 (2)식과 같으며 conjugate acid의 농도($[SH^+]$)는 (3)식과 같이 쓸 수 있다.

$$[S]_T = [SH^+] \left[\frac{K_{SH^+}}{[H^+]} + 1 \right] \quad (2)$$

$$[SH^+] = \left[1 - \frac{K_{SH^+}}{[H^+] + K_{SH^+}} \right] ([S]_T) \quad (3)$$

(3)식을 (1)식의 형태로 정리하면, 전체 반응 속도식은 (4)식과 같이 표현된다.

$$k_{obs} = k_1 \left[1 - \frac{K_{SH^+}}{[H^+] + K_{SH^+}} \right] + k_{H_2O} \quad (4)$$

(4)식 중에서 k_1 값으로는 pH 4.75에서의 극대값($5.25 \times 10^{-5} \text{sec}^{-1}$), k_{H_2O} 값으로는 pH 8.0~10.0 사이의 평균값($1.26 \times 10^{-7} \text{sec}^{-1}$) 그리고 obs. ka상수 (1.58×10^{-5}) 등을 (4)식에 대입하여 가수분해 반응 속도상수(k_{calc})를 계산하였다. Fig. 1의 점은 실험값(k_{obs})을 그린 것이고 실선은 (4)식으로 계산하여 구한 계산값(k_{calc})을 그린 것인데 두 값이 잘 일치함을 알 수 있다. 또한, 반응 속도식(4)에 속도론적인 자료(k_1 , k_{H_2O} , obs. Ka 및 $k_{obs} = 4.81 \times 10^{-6} \text{sec}^{-1}$ (pH 6.0))들을 대입하여 구한 Ka값(calc. Ka = 1.02×10^{-5})과 실험 측정값(obs. Ka = 1.58×10^{-5})이 잘 일치하므로 여기서 제안한 반응 메커니즘이 옳다는 것을 잘 입증하고 있다.

가수분해 반응 생성물의 확인

반응속도가 일정한 경향으로 진행되는 산성(pH 1.0)과 알칼리성 용액(pH 9.0)에서 일어나는 가수분해 반응 생성물을 확인하기 위하여 15%(v/v) acetonitrile 수용액에 **6a**(순도 97%) 100 mg을 녹이고 5시간(pH 1.0)내지 20일(pH 9.0)동안 환류 한 다음에 감압농축하여 TLC상에 전개(ethyl acetate : MC = 1 : 1)시킨 결과, 두 pH에서 얻은 생성물(Prd.)들의 Rf값이 0.64, (2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide)와 0.51, (4,6-dimethoxyaminopyrimidine)로 동일함을 알았으며 기기분석 결과는 다음과 같다. Rf 0.64: Obs. m.p: 115~116°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.1~3.25 (br. s. 1H), 3.5~5.0 (m. 2H), 5.2~5.35 (br. s. 2H), 5.7~5.9 (m. 1H), 7.4~7.7 (m. 3H), 8.0~8.1 (m. 1H), MS (m/z, %): 105 (100%), M⁺ (219) 및 Rf 0.51: Obs.m.p: 93~94°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.8 (s. 6H), 5.1~5.2 (br. s. 2H), 5.45 (s. 1H), MS (m/z, %): 155 (100%), M⁺ (156)

용매효과와 pKa상수

6a의 가수분해 반응속도에 미치는 용매의 영향을

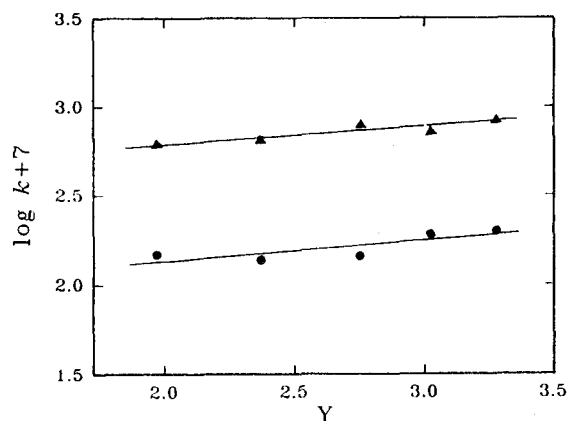


Fig. 2. Grunwald-Winstein plots for the hydrolysis of **6a** at pH 1.0(▲-▲) ($m=0.07$) and pH 6.0(●-●) ($m=0.05$) in aqueous dioxane at 45°C.

알아보기 위하여 pH 1.0과 pH 6.0의 dioxane-수용액 중에서 측정된 반응 속도상수를 물의 농도에 관한 가용매 분해반응 속도식인 kivinen식 ($\log k = n \log [H_2O]$)¹⁹⁾과 Grunwald-Weinstein식($\log k = mY$)²⁰⁾에 적용하였다. 그 결과($n=0.45 \sim 0.52$ 및 $m=0.05 \sim 0.07$), 본 반응은 m 및 n 값의 기준($m \ll 1$ 및 $n < 3 \sim 4$)¹⁹⁻²⁰⁾에 따라 전형적인 A-2형의 2분자적 친핵 치환반응으로 가수분해가 일어날 것으로 예상되며, 한 예로 (S)에 대한 Grunwald-Weinstein plot를 Fig. 2에 나타내었다.

또한, 확장 Grunwald-Weinstein식($\log k = mY + lN$)²¹⁾에 적용 (pH 1.0, $\log k = 0.38Y + 4.70N + 3.12$ 및 pH 6.0, $\log k = 0.04Y + 2.52N + 2.51$, $r > 0.90$)하여 용매의 이온화력 척도(Y)와 용매의 친핵성도(N)의 절대값을 비교 한 바에 의하면 큰 비율($m:l$)로 친핵체-기질 사이의 결합형성(l)이 기질-이탈기 사이의 결합과파(m)보다 큰 경향 ($|m| \ll |l|$)이었다. 그러므로 pH 8.0이하에서는 친핵체-기질 사이의 결합형성이 기질-이탈기 사이의 결합과파 정도보다 월등히 진행된 전이상태를 거치는 A_{AC}2형의 반응이 주로 일어날 것이 예상된다. 또한, pH 4.75(NaAc : HAc = 1 : 1)에서 염의 농도변화에 따른 반응 속도상수의 변화를 측정할 때, 물은 염의 농도에서 반응 속도상수가 증가하는 일반-염기(B) 촉매효과¹⁹⁾가 나타났으며 일정한 극대값($k_1 = 5.25 \times 10^{-5} \text{sec}^{-1}$)을 유지하였다.

한편, **6a**의 산 해리상수(Ka)를 측정하기 위하여²²⁾ 15% dioxane 수용액 중에서 pH변화에 따른 UV spectrum을 그린 결과, isosbestic point(232 nm 및 267 nm)를 중심으로 244 nm(S⁻)와 227 nm(S)의 몰-흡광 계수(ϵ_S 와 ϵ_{S^-})를 pH에 대하여 나타낸 sigmoid plot로부터 pKa상수는 4.80(obs. Ka = 1.58×10^{-5})이었으므로 pKb상수는 9.20이었다.

Ortho-치환기(Z) 효과

반응속도에 미치는 ortho-치환기(Z)의 영향을 알아보기 위하여 Hammett식($\log(k/k_0) = \rho\sigma$)에 적용하였다. para와 meta-치환기는 자유에너지 직선관계(LFER)가

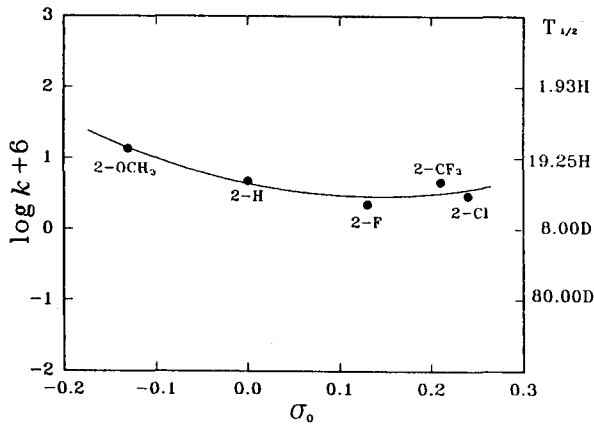


Fig. 3. Hammett plots for the hydrolysis of (S) derivatives at pH 6.0 and 45°C.

성립하지만 ortho-치환기는 공간을 통한 field-effect로 인하여 자유에너지 직선관계가 성립하지 않으므로²³⁾ ortho-치환기 효과의 검토가 용이하지 않다. 그러나 ortho-치환 phenylpropionic acid의 이온화 반응에 기초하여 얻은 새로운 치환기상수(σ_0)²⁴⁾와 (S)의 urea bridge중에 있는 두 imide group의 chemical shift(δ ppm)와의 관계로부터 상관성이 비교적 양호한($r > 0.88$) 1차식($\delta N-H(A) = 0.93\sigma_0 + 12.74$ 및 $\delta N-H(B) = 0.66\sigma_0 + 7.84$)을 얻었다.⁹⁾ 이들 식으로부터 Z-치환기가 센 전자끌개($\sigma_0 > 0$)일수록 imide group의 chemical shift가 down shift하며 반응상수(ρ)를 비교(N-H(A) > N-H(B))한 바, N-H(A) group의 경우가 더 크므로 강한 전자끌개인 sulfonyl group인접에 위치한 N-H(A) group에서 산성 수소의 이탈로 인하여 (S⁻)가 생성되는 탈 양성자화 반응이 예상된다.

한편, pKa 상수로부터 pH 4.8(pKa 4.8)~pH 9.2(pKa 9.2)사이에서는 산의 농도가 증가할수록 전자밀도에 의하여 (SH⁺)의 생성이 촉진($\rho < 0$)되는 A_{Ac}2반응이, 그리고 염기성이 증가할수록 전자끌개에 의하여 (S⁻) 즉, (CB)의 생성이 촉진($\rho > 0$)되는 단분자적 제거(E₁) 형의 반응이 일어나게 된다. pH 6.0에서 6a~6e의 반응속도 상수를 Hammett식에 적용(Fig. 3)한 결과($\log k = 9.83\sigma_0^2 - 2.66\sigma_0 + 1.64$, $r = 0.93$), 완만한 역 포물선의 2차식(최저값; 0.135)으로부터 Z-치환기가 주로 전자를 밀수록($\sigma < 0$) 가수분해 반응속도가 증가($\rho < 0$)하는 경향을 보이고 있다. 여기에서 최저값이 $\sigma = 0.135$ 라는 사실은 산의 농도가 (SH⁺)의 생성을 촉진시키므로써 F-치환체($\sigma = 0.14$)가 전자를 당기는 정도의 electronic effect를 상쇄하였다는 의미이다. 따라서 Hammett plot가 역 포물선의 관계를 보이는 것은 친핵성 치환반응과 같은 유형의 반응에서 속도 결정단계가 결합 파괴에서 결합생성 단계로 변화함을 시사하기 때문이다.²⁵⁾

열 역학적 활성화 파라미터

반응속도 상수의 온도에 대한 의존성을 검토하기 위하여 pH 1.0과 pH 6.0으로 조절된 반응용액을 25°C~55

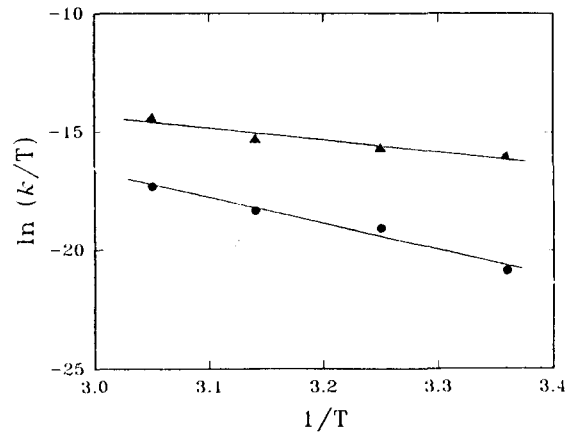


Fig. 4. The plots of $\ln(k/T)$ vs. $1/T$ for the hydrolysis of 6a in 15%(v/v) aqueous acetonitrile at pH 1.0(▲-▲) & pH 6.0(●-●) and at 45°C.

°까지 10°C간격의 일정한 온도에서 측정된 6a의 반응속도 상수(k_{obs} , 10⁶sec.⁻¹: pH 1.0; 3.2, 4.58, 7.80, 175.0 및 pH 6.0; 0.25, 1.63, 4.81, 10.03)를 Arrhenius식($\ln k = -E_a/RT + \ln A$)²⁶⁾에 적용하여 활성화 에너지(E_a)를 구(pH 1.0: 10.87 kcal/mole 및 pH 6.0; 22.85 kcal/mole)하였다. 또한, 열역학 관계식($\ln(k/T) = -\Delta H^*/R + \Delta S^*/R + \ln(k/h)$)에 적용한 $\ln(k/T)$ 와 $1/T$ 에 대하여 상관성이 큰($r > 0.95$) 직선식(pH 1.0: $\ln(k/T) = -5158.75 \cdot 1/T + 1.14$ 및 pH 6.0: $\ln(k/T) = -11187.94 \cdot 1/T + 16.90$)의 관계를 Fig. 4에 나타내었으며 기울기($-\Delta H^*/R$)로부터 enthalpy(ΔH^*)를 그리고 y축 절편($\Delta S^*/R + \ln(k/h)$)으로부터 entropy(ΔS^*)를 구(pH 1.0: $\Delta H^* = 10.25$ kcal/mole, $\Delta S^* = -44.95$ eu 및 pH 6.0: $\Delta H^* = 22.23$ kcal/mole, $\Delta S^* = -13.63$ eu.)하였다.

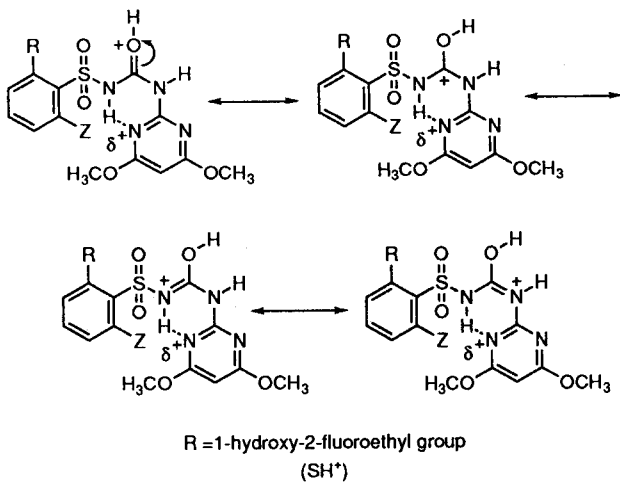
이와 같은 결과로부터 pH 1.0~4.0사이에서는 A-S_E2형 반응($\Delta S^* \ll 0$)²⁷⁾이 그리고 pH 4.0~7.0사이에서는 A-2형²⁸⁾ (또는 A_{Ac}2) 반응($\Delta S^* > 0$)이 일어날 것이다. 그러나 pH가 증가할수록 entropy값이 음의 값으로 감소하는 경향이 두드러져 pH 9.0 이상에서는 양($\Delta S^* > 0$)의 entropy값이 기대된다.

가수분해 반응 메카니즘

이상과 같은 ortho-치환기 효과($\rho > 0$ 및 $\rho < 0$), 열역학적 활성화 파라미터($\Delta S^* \ll 0$ 및 $\Delta H^* > 0$), 용매효과($|m| \ll |l|$) 및 생성물 분석결과 등으로부터 실험 사실을 합리적으로 설명할 수 있는 가수분해 반응 메카니즘을 scheme에 제안하였다.

즉, pH 1.0~4.0 사이의 강산성 용액중에서는 수소이온농도에 무관하게 일정한 반응속도 상수를 나타내는 일반 산-촉매¹⁸⁾ 작용에 따른 prototropic mechanism으로 진행되는 A-S_E2형²⁷⁾의 반응($\rho < 0$)으로 그리고 pH 4.0~8.0 사이에서는 수소이온 농도에 의존적인 반응 속도상수를 나타내는 특정 산-촉매¹⁸⁾ 작용으로 A_{Ac}2형의 반응이 진행 될 것이다. pH 5.0을 중심(pKa 4.80)으로 pH에 따른

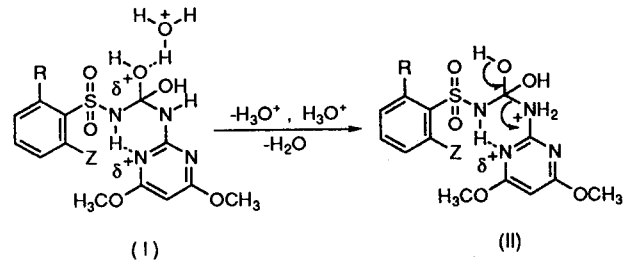
반응 속도상수의 변화(Fig. 1)는 이들 반응의 첫 단계 반응인 양성자화 단계가 속도 결정단계 인가(A-S_E2) 아닌가(A_{AC}2)에 따라 나타나는 결과로 설명된다. 그러므로 pH 5.0 근처의 산성용액 중에서는 양성자화 단계와 conjugate acid(SH⁺)에 대하여 물 분자가 첨가하는 단계가 모두 속도 결정단계가 되는 multiple rate determining process로 진행되는 반응이 예상된다. 또한, 활성화에너지(E_a)가 산성(pH 1.0: E_a=10.25 Kcal/mol)용액 중에서도 pH가 증가 할 수록 증가(pH 6.0: E_a=22.85 Kcal/mol)하여 반응속도가 감소하는 것은 imide(A) group이 이온화(CB)되므로써 생성되는 음이온으로 인하여 전이 상태의 에너지가 증가하기 때문이다.²⁹⁾



먼저, pH 4.0~8.0의 영역에서 protolytic mechanism으로 진행되는 A-2형(또는 A_{AC}2)³⁰⁾반응에 대하여 살펴보기로 한다. 이 반응의 첫 단계는 carbonyl group이 sulfonyl group보다 편재화 정도가 크기 때문에 산(H₃O⁺)의 농도에 의존적으로 carbonyl oxygen protonation³¹⁾되는 특정 산 촉매(k_{H₃O⁺})반응에 의하여 Arrhenius착물인(SH⁺)가 빠르게 생성되는 pre-equilibrium 단계(k₁)이다. 2단계 반응은 물 분자가(SH⁺)를 탈 양성자화 시키는 반응과 carbocation(SH⁺)에 대한 물 분자의 친핵첨가 반응이 서로 경쟁적으로 일어남으로써 물 분자의 친핵첨가 반응(ρ<0)이 느리게 진행되는 속도결정 단계(rds.)이다. 이 경우에 carbocation(SH⁺)에는 2개의 물 분자가 친핵첨가하여 사면체 중간체(I)가 생성되는 단계이기도 하며 관여하는 물 분자는 친핵체이자 일반-염기(B)로 각각 작용하는 것으로 알려져 있다.³²⁾

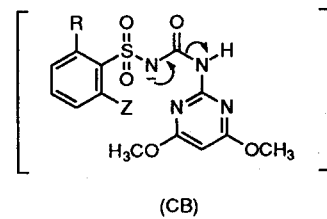
이어지는 3단계 반응은 (I)에서 이탈된 hydronium 이온이 2-pyrimidinyl group에 위치한 imide(B) group으로 빠르게 양성자화되어 ammonium이온(II)을 생성하는 단계이며 ammonium이온은 전자밀체인 4,6-dimethoxy group으로 인하여 안정화 된다. gem-diol구조를 갖는 (II)는 다시 물 분자에 의한 일반-염기 촉매작용(B)으로 탈 양성자화되어 carbonyl group이 재생되면서³³⁾ 동시에 C-N결합이 분해되므로써 생성물(Prd.)인 2-aminopyrimidin

과 sulfonamide로 전환되는 일련의 과정으로 진행될 것이다.



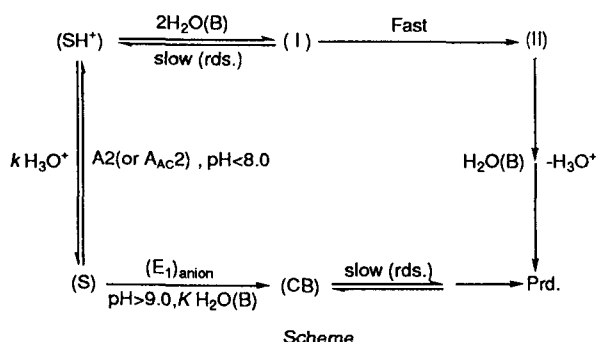
pH 9.0 이상(pK_b 9.20)의 알칼리성 용액중에서 일어나는 반응은 pH의 변화에 의존적이지 않는 pH-효과(Fig. 1)와 역 포물선(r=0.93) 관계(Fig. 3)를 나타내는 치환기 효과(ρ>0) 그리고 pK_a 상수 등으로 부터 carbonyl group에 대한 물 분자의 친핵성 첨가-제거반응(Ad_{N,E})보다 물 분자가 일반-염기(B)로 작용(k_{H₂O})하여¹⁸⁾ sulfonyl group에 인접한 imide(A) group에서 일어나는 탈 양성자화 반응으로 (CB)를 생성하는 단분자적 제거(E₁)형의 반응이 주로 일어날 것으로 믿어진다.

(CB)를 생성하는 반응에는 (가) 기질과 염기 사이에 양성자의 가역적 교환이 이루어짐으로써 음이온에서 생성물로의 전환보다 출발물질로의 전환이 빨라(특정 염기-촉매) 1단계가 가역적이고 2단계가 속도 결정단계인 (E₁CB)_R반응, (나) 생성물로의 전환이 출발물질로의 전환보다 빨라 1단계가 비 가역적으로 속도 결정단계인 (E₁CB)_I(또는 (E₁CB)_{irr}) 반응(일반 염기-촉매), (다) 음이온이 안정하여 생성물로의 전환이 느려서 1단계가 비 가역적으로 빠른 단계(일반 염기-촉매)이고 2단계가 속도 결정단계인 (E₁)_{anion}반응 등 대략 3가지 유형이 있다.³⁴⁾



본 반응은 (다)의 경우에 따른 단분자적 제거반응인 (E₁)_{anion}반응이 일어날 것으로 판단된다. 왜냐하면 (S)의 구조상 imide(A) group의 양편에 위치한 섀 전자 끌개로 인하여 탈 양성자화 반응이 용이하게 일어남으로써 생성된 (CB)의 음이온이 안정할 뿐만 아니라, 2-aminopyrimidinyl group이 나쁜 이탈기이므로 생성물로의 전환이 매우 느릴것이기 때문이다. 따라서 반응의 첫 단계는 imide(A) group 인접에 섀 전자끌체인 sulfonyl group으로 인하여 탈 양성자화 반응이 빠르게 일어나는 비 가역적인 단계이다. 그리고 2단계 반응으로 (CB)는 인접의 섀 전자 끌개로 의하여 안정하기 때문에 2-aminopyrimidinyl group의 느린 이탈로 인하여 isocyanate로의 전

환이 느리게 일어나는 속도결정 단계가 될 것이다. 두 번째 중간체인 isocyanate는 물과의 빠른 반응으로 이산화 탄소와 sulfonamide를 생성하게 된다. 따라서 치환기 효과는 전자를 끌수록 느린($\rho > 0$) 반응속도를 나타내는 일련의 $(E_1)_{\text{anion}}$ 형 반응³⁵⁾이 일어날 것이다.



다음 연구로는 보다 구체적인 (S)의 형태에 관하여 알아보고자 하며 여기에서 검토된 결과를 QSAR의 규명에 이용함으로써 적절한 잔류성과 높은 활성을 가지는 새로운 sulfonyl urea계 제초성 화합물을 탐색하는 일련의 연구를 시도하고자 한다.

이상과 같은 연구결과에 따라 pH 7.0~9.0사이에서는 carbocation(SH^+)과 conjugate base(CB)를 중간체로 하는 A-2형(또는 $A_{Ac}2$ 형) 반응과 $(E_1)_{\text{anion}}$ 형의 두 반응이 경쟁적으로 일어남을 알았다.

참 고 문 헌

1. Baker, D. R., J. G. Fenyes and W. K. Morberg (1991) "Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II", ACS., Washington D. C., p.16-31.
2. Baker, D. R., J. G. Fenyes and J. J. Steffens (1992) "Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III", ACS., Washington D. C., p.27-56.
3. Larossa, R. A. and J. V. Schloss (1984) The sulfonyl urea herbicide sulfometuron-methyl is an extremely potent and selective inhibitor of acetolactate synthase in *salmonella typhimurium*. *J. Bio. Chem.* **259**, 8753-8759.
4. 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.
5. Kearney, P. C. and D. D. Kaufman (1988) Herbicides Chemistry: Degradation and Mode of Action., Ch. 3, Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
6. Smith C. (1991) Sulfonyl urea Herbicides. Agrow 5, PJB. Pub., Richmond. UK.
7. 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 Agric. Chem.* **34**, 483-489.
8. Sung N. D., H. Y. Kim and C. K. Park (1994) Kinetics

and mechanism of hydrolysis of insecticidal O,O-dimethyl- α -cyanobenzylideneaminoxyphosphorothioates.(Volaton). *ibid.* **37**, 124-129.

9. Lee C. B. (1994) Synthesis and hydrolysis mechanism of herbicidal N-(pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-ortho-substituted benzenesulfonamide derivatives. M.Sc. Thesis., Graduate School, Chung-Nam National Univ. Korea.
10. Dechristopher, P. J., J. P. Admek and G. D. Lyon (1974) Simple Deaminations V. Preparation and some properties of N-acetyl-N,N-disulfonamides. *J. Org. Chem.* **39**, 3525-3534.
11. Vecchia, L. D. and I. Vlattas (1977) Lithiation of 4,4-dimethyl-2(2-thieryl)-2-oxazoline. *ibid.* **42**, 2649-2653.
12. Rama Rao, A. V., M. Gurjar, P. A. Sharma, V. and K. Kaiwar (1990) Enantioselective Reactions of Ketones with Oxazaborolidines derived from (R) and (S)- α,α -diphenyl-2-piperidine methanol. *Tetrahedron Lett.* **31**, 2341-2347.
13. John, D. C. and W. L. Matier (1974) Trifluoroacetic acid Cleavage of N-tert-butylamides. A New Synthesis of Primary Sulfamides. *J. Org. Chem.* **39**, 556-562.
14. House, H. O., G. S. Nomura, D. V. Derveer and J. E. Wisinger (1986) Perhydrozulenenes 6, 4-keto derivatives with bridgehead methyl substituents. *ibid.* **51**, 2408-2416.
15. Curve fitting & Kinetics Simulation Software Developed by SERENA SOFTWARE (1990) Bloomington Box 3076, IN. 47402-3076 USA.
16. Zabicky J. (1970) The Chemistry of Amides, Ch. 4 Interscience Pub., London.
17. Cho. K. Y (1992) Expansion and improvement of a screening system for development of new pesticides. KRICT Report p.9-14.
18. Maskill H. (1985) The Physical Basis of Organic Chemistry, Ch. 8 Catalysis, p 315-362 Oxford Science Pub., London.
19. Kivinen V. (1965) The Kinetics of the Solvolysis of Acid Chlorides. *Acta Chem. Scand.* **19**, 845-852.
20. Fainberg, A. H. and S. Winstein (1956) Correlation of solvolysis rate. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2770-2782.
21. Schadt, F. L., T. W. Bentley. and P. V. R. Schleyer. (1976) The SN_2 - SN_1 spectrum. *ibid* **98**, 7667-7678.
22. Cookson, R. F. (1974) The Determination of Acidity Constants. *Chem. Rev.* **75**, 5-16.
23. Johnson C. D. (1980) The Hammett Equation. Ch. 3 p 92, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
24. Soloman. I. J. and R. Filler (1963) A new method of evaluating ortho σ -constants. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3492-3496.
25. Schreck, J. O. (1971) Non linear hammett relation. *J. Chem. Educ.* **48**, 103-107.
26. Ref. 18. Ch. 3, 96.
27. Gold V. Ed. (1968) Advances in Physical Organic Chemistry. Vol.6, p.63-101, Academic Press, London and New York.
28. Lowry T. H. and K. S. Richardson (1989) Mechanism and Theory in Organic Chemistry, 3rd Ed. Ch. 3. p 276 & Ch. 8, p 697. Harper & Low Pub., New York.
29. Repta. A. J. and T. Higuchi (1969) Synthesis, Isolation and Some Chemistry of Citric acid anhydride. *J. Pharm. Sci.* **58**, 1110-4.
30. Hoops. S. C., J. Van Oosterdiep. and R. L. Schowen (1984)

- Energetics of carbonyl addition and elimination. methoxide ion with esters. *J. Org. Chem.* **49**, 435-438.
31. Patai S. (1986) *The Chemistry of the Carbonyl group*. Part I, Ch.9, Basicity of Carbonyl Compound Interscience Pub., London.
32. March J. (1992) *Advanced Organic Chemistry*, Ch.10., p 379.
- John Wiley & Sons, New York.
33. Ref. 31. Ch.3, Formation of carbonyl group in hydrolytic Reactions.
34. Ref. 32. Ch.17, p.991-995.
35. Ref. 28. Ch.7, p.591-594.

Kinetics and Hydrolysis Mechanism of Herbicidal N-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide Derivatives

Nack-Do Sung^{1*}, Chan-Bog Lee², Jae-Wook Ryu³ and Dae-Whang Kim³ (¹*Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea;* ²*Korea New Pharmaceutical Co. Ltd., R & D Center, Chunglim-Dong 45, Taejon 305-243, Korea;* ³*KRICK, P. O. Box 9, Daedong-danji, Taejon 305-606, Korea*)

Abstract: The new six herbicidal N-[(pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl]-2-substituted-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide derivatives(S) were synthesized and rate constants for the hydrolysis of thier in the range of pH 1.0~10.0 have been studied in 15%(v/v) aqueous acetonitrile solution at 45°C. From the basis of the results, pH-effect, solvent effect, ortho-substituent effect, thermodynamic parameters(ΔH^* & ΔS^*), pKa constant(4.80), rate equation, analysis of hydrolysis products(2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide & 4,6-dimethoxyaminopyrimidine), it may be concluded that the general acid catalyzed hydrolysis through A-S_E2 mechanism and specific acid catalyzed hydrolysis through A-2 type(or A_{AC}2) mechanism proceeds via conjugate acid(SH⁺) and tetrahedral intermediate(I) below pH 8.0, whereas, above pH 9.0, the general base catalyzed hydrolysis by water molecules(B) through (E_i)_{anion} mechanism proceeds via conjugate base(CB). In the range between pH 7.0~pH 9.0, these two reactions occur competitively.

*Corresponding author