

발아 전 후 벼의 약해에 미치는 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들 중 N-phenyl 치환기의 효과

성낙도* · 이상호 · 류재욱 · 우재춘¹ · 구동완¹ · 김대황¹

충남대학교 응용생물화학부, ¹한국화학연구소 신물질연구부

초 록 : Fenoxaprop-ethyl계 화합물의 amide 형태인 일련의 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 고리상 X-치환체들이 변화함에 따른 구조와 수답에서 발아 전(pre)과 후(post), 벼(*Oryza sativa L.*)에 미치는 약해와의 관계(SAR)를 Free-Wilson 방법과 Hansch 방법을 이용하여 정량적으로 검토하였다. 대체적으로 발아 전, 벼에 대한 약해는 N-phenyl 고리상 para-치환된 1 치환체들과 2,3,4-치환된 3 치환체로서 소수성의 적정값, (π)_{opt} = 0.91을 가지는 전자밀도가 영향을 미친 반면에 발아 후에는 meta-치환된 1 치환체들과 2,3-치환된 2 치환체로서 적정값(π)_{opt} = 0.5의 소수성을 갖는 fluoro, acetyl 및 carboxyl 등, 주로 전자 끌게 들이 비교적 영향을 미쳤다. 그리고 기질물질은 발아 전 보다 발아 후의 벼에 대하여 더 큰 약해를 미치고 있음을 알았다. SAR식에 따라 온실내에서 가장 약해를 덜 나타내는 화합물은 2-methyl-3-methoxy-4-cyano치환체로 예상되었다. 그리고 가수분해 반응의 유형은 친핵성 첨가제거 (Ad_{Nu-E}) 반응에 따른 궤도조절 반응으로 진행되었으며 비(H) 치환체에 대한 분자 정전기 전위(MEP)에 대하여 검토하였다. (1999년 10월 15일 접수, 1999년 12월 31일 수리)

서 론

수도용 제초제로서 벼에 대한 약해를 경감시키기 위하여 ester형인 Fenoxaprop-ethyl^{1,2)}보다 가수분해성이 느리고 소수성이 증가된 amide형의 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)-phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들이 건답에서는 부분적으로 벼와 피 사이에 선택성이 관찰되었으나 수답에서는 선택성(성 등, 1999, 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들에 의한 벼와 피의 선택적 제초 활성에 미치는 구조-활성관계. 한국농약과학회지 3(4), 투고 중)을 찾을 수 없었다.

앞서의 연구에 의하면 선택성에 미치는 가장 중요한 요인은 전자 밀계 ($0 < \sigma$)로서 적정값, (π)_{opt} = 1.34~1.60의 소수성을 갖는 N-phenyl 치환체 이어야 한다는 것이었으며 흡수 후, 생체 내에서의 가수분해 반응성 차이^{3,4)} 뿐만 아니라, 전자 밀계 보다 전자 끌게($\sigma > 0$)들에 의하여 빠르게 가수분해되어 생성된 carboxylic acid의 감수성에 기인하는 것으로 예상되었다.

본 연구에서는 선택성이 나타나지 않는 답수 조건에서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 치환기 (X)가 변화함에 따르는 벼의 발아 전 후 약해에 미치는 구조-약해와의 관계 (SAR)⁵⁾는 물론, 가수분해 반응성을 정량적으로 이해하고자 하였다.

재료 및 방법

앞서의 재료⁶⁾와 방법(성 등, 1999, 수답에서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체 중 N-phenyl 치환체들의 제초활성, 한국농약과학회지 3(4), 투고 중)에 따라 발아 전의 벼(*Oryza sativa L.*)를 대상으로 약해를 검토하여 구조-약해와의 관계(SAR)식을 유도하고 관련된 통계값들을 얻었다.

분자궤도 (MO) 함수량은 PM3 방법⁷⁾(Hyper Chem. Ver. 4.0)으로 치환기가 변화함에 따른 기질분자의 LUMO, HOMO, carbonyl 탄소원자의 알짜전하 (Qc) 및 물리상수 등을 계산하였다. 가수분해 생성물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)propionic acid (PA)의 logP값과 pKa 상수는 Sirius Co.(영국) 모델 PCA 101로 측정하였다.

결과 및 고찰

구조와 반응성

가장 안정한 기질 분자(전체 에너지: 175.05 a.u., 생성열: -41.88kcal.mol⁻¹ 및 쌍극자 능률 : 1.78Debye)는 bond parameters(Table. 1)로부터 1,4-dioxybenzene 고리에 대하여 benzo-xazolyloxy와 phenylamide group이 수직에 가까운 배열(Fig. 1)로 구성되어 있음을 알 수 있다.

이러한 형태의 기질과 수용체간의 상호작용을 이해하기 위하여 비(H) 치환체, 1의 분자내 전자와 핵하전의 공간분포를 나타낸 분자 정전기 전위 (MEP)에 대한 등고도⁸⁾를 Fig. 1에 제시하였다. 단위 전하간 정전기적 에너지(Kcal/mol)가 isoenergy contours들로 나타낸 negative potential contour들은 헤테로 원

찾는말 : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamides, 벼의 약해, QSAR. 경계궤도 상호작용, 분자 정전기 전위 (MEP).

*연락처 : Tel : 042-821-6737, Fax : 042-825-3306

E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr

Table 1. Bend parameter of none (H) sub-stituent, 1

Angle(°)	Length(Å)	
$\angle C_1-N_1-C_2$	122.29	C_1-C_3 3.87
$\angle N_1-O_2-C_3$	117.21	N_1-O_2 2.96
$\angle C_7-O_3-C_8$	115.78	C_2-C_4 3.62
^a $\angle C_1-N_1-C_2-O_1$	167.16	C_3-C_5 3.61
^a $\angle N_1-C_2-C_3-O_2$	64.89	C_6-C_5 3.04
^a $\angle C_2-C_3-O_2-C_4$	149.11	C_7-N_2 2.95
^a $\angle C_3-O_2-C_4-C_5$	162.15	C_7-O_4 3.52
^a $\angle C_6-C_7-O_3-C_5$	75.75	O_3-O_4 2.21
^a $\angle C_7-O_3-C_5-N_2$	1.42	N_1-O_1 2.30
^a $\angle C_7-O_3-C_5-O_4$	178.76	O_2-O_1 3.33

^aTorsion angle.

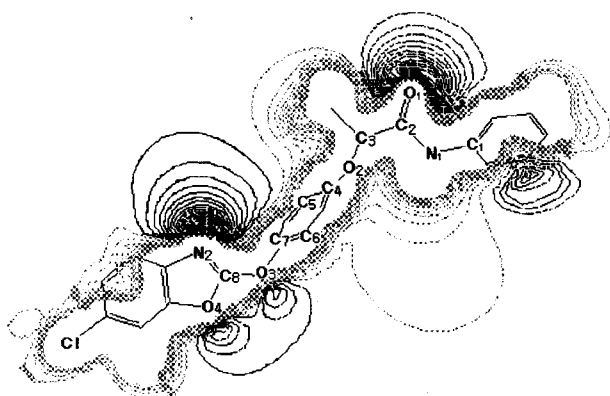


Fig. 1. Molecular geometry and molecular electrostatic potential (MEP) contour plots of none(H) substituent, 1 as substrate., positive contours are dashed lines and the negative contours are solid lines (contour values are in unit of 10-3 au).

자 주위에 분포되어 있는 반면에 positive potential contour는 벤젠 고리 주위에 나타나고 있으며 N-phenyl 고리상 negative potential contour들은 amido 결합의 N원자에 분포되어 있는 것으로 positive potential contour들에 가리워져 있다. 그러므로 수용체의 양하전 부분은 negative contour와 인력이 작용하는 반면에 벤젠고리 주위에서는 반발력이 작용한다. 특히, benzoxazolyloxy와 phenoxypropionamide 골격내의 두 산소원자 (O_3-O_4)사이와 산소-질소원자 (N_2-O_3) 사이에 생성된 minima간의 공간 거리는 약 2.33Å 및 2.38Å이었다. 또한 carbonyl oxygen과 amido group의 질소원자 (N_1-O_1) 사이 그리고 benzoxazolyl group 중의 질소원자와 carbonyl oxygen (N_2-O_1) 사이에 생성된 minima간의 공간 거리는 2.28Å 및 7.77Å 이었다. 이들 minima는 활성자리의 전자 주개와 수용체의 반응점 사이에는 A-형의 수소결합⁹⁾ 생성이 제초 활성에 영향을 미칠 가능성이 크다. 그리고 X가 전자 끌게로서 그 세기가 증가함에 따라 carbonyl oxygene의 negative contours가 감소하므로 탄소 원자의 양하전 크기가 활성에 영향을 미치는 pharmacophore일 것으로 판단된다.

기질 분자와 물 분자간의 구체적인 반응성을 알아보기 위하여 몇 개의 N-phenyl 고리상치환기(X)가 변화함에 따른 기질 분자의 반응중심인 carbonyl 탄소원자(C_2)의 알짜 양전하와

Table 2. Various energy (e.v) of substrates by PM 3 molecular orbital calculation method

Sub.	Qc ^a	LUMO	HOMO	σ^{+b}	σ^b
4-NH ₂	0.2240	-0.5822	-8.4151	-1.30	-0.24
4-OH	0.2242	-1.0503	-8.6007	-0.92	-
4-CH ₃	0.2257	-0.5900	-8.9204	-0.31	-0.17
H	0.2264	-0.5684	-9.1324	0.00	0.00
4-Br	0.2285	-0.6425	-9.2111	0.15	0.28
4-CN	0.2301	-0.7313	-9.2473	0.66	0.89
4-NO ₂	0.2338	-1.1940	-9.2789	0.79	1.27

^aFormal net charge of carbonyl carbon (C_2) atom in substrate, ^bSubstituent constant.

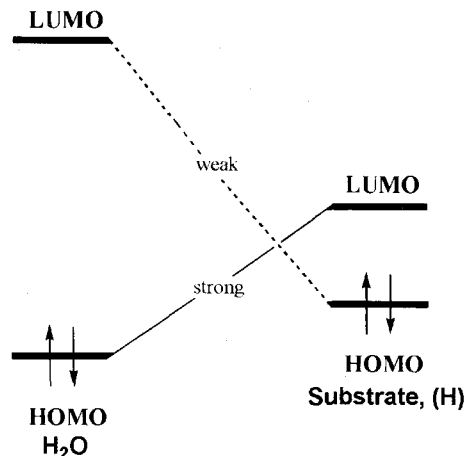


Fig. 2. Frontier orbital interaction between substrates (H, LUMO:-0.5684 e.v., HOMO:-9.1324 e.v) and water (HOMO:-12.3166 e.v., LUMO:4.0605 e.v.) molecule.

LUMO 및 HOMO 에너지(e.v.)를 Table 2에 정리하였다. 전자 수순관계에 따른 HOMO 및 LUMO 에너지를 Okamoto-Brown식¹⁰⁾에 적용하였다. 이 식으로 설명되는 치환기 상수,¹¹⁾ σ 및 σ^+ 와 LUMO 및 HOMO와의 관계식 (1)과 (2)를 유도하였다.

$$\text{LUMO} = -0.344(\pm 0.09)\sigma - 0.601(\pm 0.06) \quad (1)$$

(n = 6, s = 0.128, f = 13.640 및 r = 0.880)

$$\text{HOMO} = -0.429(\pm 0.04)\sigma^+ - 9.029(\pm 0.03) \quad (2)$$

(n = 7, s = 0.091, f = 79.628 및 r = 0.970)

기질과 물 분자(HOMO:-12.3166e.v. 및 LUMO:4.0605e.v.)간의 경계패도 상호작용¹²⁾을 나타낸 MO diagram(Fig. 2)에 의하면 (1)식에 따라 전자 끌게 (σ)의 세기가 클수록 친핵성에 대응하는 기질의 LUMO값이 음의값으로 증가하여 물 분자의 HOMO와 에너지 차($\Delta E = -11.7482\text{e.v.}$)가 작아져서 케도 조절 반응 (energy gap control)이 우세하게 일어난다. 반면에 (2)식에 따라 전자 밀게(σ^+)의 세기가 클수록 이온화 포텐셜에 대응하는 기질의 HOMO값이 음의 값으로 감소한다. 그러므로 기질의 HOMO와 물 분자의 LUMO 간에는 에너지 차($\Delta E = -13.1929\text{e.v.}$)가 감소하여 전자 조절반응(coulomb interaction)이

용이한 경향¹³⁾을 나타낸다. 따라서 전자를 끌면 ($-p$: HOMO \leq LUMO) 궤도 조절반응이 그리고 전자를 밀면 ($-p^+$: HOMO $>$ LUMO) 전자 조절반응이 일어날 것이다.

가수분해 반응은 주로 전자 끌기에 의하여 양하전이 증가된 carbonyl 탄소 원자(QC₂ = 0.005(±0.001) σ +0.226(±0.001), n = 6, f = 81.0, s = 0.001 및 r = 0.976)에 대한 물 분자의 친핵성 첨가-제거 반응(Ad_{N_uE}) 메카니즘¹⁴⁾으로 치환 aniline과 PA가 생성될 것임을 설명하여 주고 있다. 그러나 양성자가 첨가된 산-촉매 반응은 친핵체인 물분자가 carbonyl 탄소 원자(C₂) 뿐만 아니라, C₈ 및 C₃ 원자에 대하여 일어날 것으로 예상된다.

한편, 발아 전(pre.)과 후(post.)에 약해에 미치는 영향을 알아보기 위하여 (3) 식을 유도하였다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = 0.36(\pm 0.07)pI_{50}(\text{post.}) + 2.95(\pm 0.22) \quad (3)$$

(n = 45, s = 0.77, f = 25.12 및 r = 0.84)

이 식은 약해의 변이 중 약 70%(r² · 100)가 해석되는 식으로 기질물질은 발아 후의 버에 대하여 더 큰 약해를 미치고 있음을 잘 설명하고 있다.

Free-Wilson 분석

발아 전(pre.) 버의 약해에 미치는 N-phenyl 고리상 치환기(X)들에 의한 물리 화학적 요인을 알아보기 위하여 Free-Wilson 방법¹⁵⁾으로 유도된 (4)식에 따르면 비 치환체, 1에 비하여 약해에 기여하는 치환기는 없었다. 그러나 지시변수에 따라 1-치환체로는 4->2->3-치환 순서로 para-치환체가, 2 또는 3-치환체로는 2,3,4->2,3->2,4-순서로 3 치환체가 약해에 기여하였다. 전자수수 관계에 따른 약해에 미치는 영향은 두 지시변수가 모두 양(I>0)의 값으로 전자 밀기와 끌기가 모두 영향을 미칠 것으로 예상되었다. (4)식은 이같은 내용으로 설명되는 약해의 변이 중 74% (r² · 100)가 해석되는 식이다

$$pI_{50}(\text{pre.}) = -3.501(\pm 1.56)[n\text{-pr}] - 1.517(\pm 1.01)[\text{Et}] - 1.482(\pm 0.98)[\text{F}] - 1.091(\pm 1.56)[i\text{-pr}] - 2.284(\pm 1.08)[\text{Cl}] - 2.162(\pm 0.99)[\text{Me}] - 1.593(\pm 1.21)[\text{OMe}] - 2.106(\pm 1.65)[\text{COMe}] - 1.729(\pm 1.28)[\text{OH}] - 3.522(\pm 1.29)[\text{ph}] - 3.066(\pm 1.48)[\text{CN}] - 2.226(\pm 1.48)[\text{CH}_2\text{CN}] - 2.861(\pm 1.35)[\text{CO}_2\text{Me}] - 2.915(\pm 1.34)[\text{CO}_2\text{Et}] - 2.072(\pm 1.29)[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}] - 3.070(\pm 1.41)[\text{OBu}] - 1.724(\pm 1.46)[\text{CO}_2\text{H}] - 1.981(\pm 1.31)[\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}] - 2.590(\pm 1.41)[\text{OEt}] - 0.210(\pm 0.59)[\text{Io}] - 0.650(\pm 1.25)[\text{Im}] + 0.325(\pm 1.25)[\text{Ip}] + 3.338(\pm 1.73)[\text{Io,m}] + 1.841(\pm 0.95)[\text{Io,p}] + 3.692(\pm 2.14)[\text{Io,m,p}] + 0.212(\pm 1.29)[\text{Id}] + 0.696(\pm 1.48)[\text{Iw}] + 5.990(\pm 0.88) \quad (4)$$

$$(n = 40, f = 1.452, s = 0.881 \text{ 및 } r = 0.862)$$

발아 후(post) 약해(Table 3)에 미치는 X-치환기들의 영향을 알아보기 위하여 같은 방법으로 약해의 변이 중 약 82%(r² · 100)가 해석되는 식 (5)을 유도하였다. 이 식에 의하면 전자 수수관계에 대한 영향은 전자 밀기가 전자 끌기보다 비교 우위적으로 약해에 기여(Iw<Id)하는 경향이었으나 치환기 별로는 fluoro, acetyl 및 carboxyl 치환체 등, 대체로 전자 끌기($\sigma >$ 0)

들이 약해에 기여하고 있음을 설명하고 있으며 이들은 모두 2-3 치환체들 이었다. 또한, 1-치환체들은 3->4->2-위치에 치환된 치환체의 순으로 meta-치환체가 약해에 기여하였으나, 2-3 치환체는 2,3->2,4->2,3,4-위치에 치환된 치환체의 순으로 ortho, meta-치환된 2 치환체가 비교적 약해를 나타내는 것으로 설명된다.

$$pI_{50}(\text{post.}) = -4.438(\pm 2.28)[n\text{-pr}] - 2.413(\pm 1.46)[\text{Et}] + 0.049(\pm 1.43)[\text{F}] - 1.628(\pm 2.28)[i\text{-pr}] - 0.938(\pm 1.57)[\text{Cl}] - 1.625(\pm 1.44)[\text{Me}] - 0.857(\pm 1.76)[\text{OMe}] + 0.265(\pm 2.41)[\text{COMe}] - 0.083(\pm 1.87)[\text{OH}] - 5.024(\pm 1.88)[\text{ph}] - 0.350(\pm 2.15)[\text{CN}] - 0.680(\pm 2.15)[\text{CH}_2\text{CN}] - 0.935(\pm 1.96)[\text{CO}_2\text{Me}] - 2.040(\pm 0.96)[\text{CO}_2\text{Et}] - 2.004(\pm 0.88)[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}] + 0.961(\pm 2.06)[\text{OBu}] + 1.302(\pm 2.12)[\text{CO}_2\text{H}] - 0.865(\pm 1.90)[\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}] - 2.178(\pm 2.06)[\text{OEt}] - 0.585(\pm 0.86)[\text{Io}] + 0.042(\pm 1.83)[\text{Im}] - 0.021(\pm 0.91)[\text{Ip}] + 0.281(\pm 2.51)[\text{Io,m}] - 0.634(\pm 1.38)[\text{Io,p}] - 1.174(\pm 3.12)[\text{Io,m,p}] + 0.184(\pm 1.88)[\text{Id}] - 0.299(\pm 2.15)[\text{Iw}] + 4.840(\pm 1.28) \quad (5)$$

$$(n = 40, f = 2.137, s = 1.282 \text{ 및 } r = 0.900)$$

Free-Wilson 분석 결과, 전자 수수관계는 관련된 지시변수(I)들의 표준편차가 계수보다 큰 값을 나타내므로 통계적으로 신뢰성이 크지 않다.

Hansch 분석

발아 전(pre.) 약해를 알아보기 위하여 Hansch 방법¹⁶⁾으로 유도된 (6) 식(성 등, 1999)에 따라 N-phenyl 치환기는 2,3,4-위치에 치환된 3치환체로서 적정값, ((π)_{opt} = 0.91)의 소수성을 가져야하며 전자 밀기(F<0)에 의한 장 효과와 끌기(R>0)에 의한 공명 효과가 약해의 변이 중 77%(r² · 100)가 해석되었다. 여기서 장 (F) 효과는 치환기와 작용기 사이의 공간을 통한 전자 전달 효과로서 분자간 인력(molar attraction constant)에 관한 파라미터이다. 그러나 전자 밀기보다 빠르게 전자 끌기에 의한 공명효과(R>0)에 의하여 일부 가수분해되어 생성된 PA(obs.pKa = 4.40 및 calc.logP = 4.77)에 영향을 배제할 수 없을 것이다. 또한, 전자 전달효과에 관한 지시 변수들의 표준 편차로부터 R-효과보다는 F-효과가 통계적으로 의미있는 것으로 보아지므로 발아 전에는 전자 밀기(F<0)에 의한 F-효과가 작은 차이로 영향을 미칠 것으로 믿어진다.

$$pI_{50}(\text{pre.}) = -0.184(\pi - 0.910)^2 - 0.056(\pm 0.02)MR - 0.592(\pm 0.26)F + 0.047(\pm 0.26)R + 1.075(\pm 0.50)Io,m,p + 5.070(\pm 0.39) \quad (6)$$

$$(n = 31, s = 0.41, f = 13.40 \text{ 및 } r = 0.88)$$

발아 후(post)의 요인을 알아보기 위하여 다음 식, (pI₅₀ = -0.223(π +1.852)²+0.381(±0.38)Es-0.291(±1.20)F+0.251(±0.26) σ +6.019(±1.08), n = 28, s = 1.09, f = 10.36 및 r = 0.84)을 유도하였다. 이 식은 약해의 변이를 70% (r² · 100) 밖에 해석하지 못하여 신빙성이 크지 않으므로 이 식으로 계산한 값과 편차가 큰 7개의 화합물 (Table 3)을 제외하고 계산하여 상관성이 향상 ($\Delta r = 0.12$)됨으로써 제조활성의 변이 중 92%(r² · 100)가 해

Table 3. Observed and calculated herbicidal activities (pI₅₀) in vivo against rice plant in down land.

No	Substituents(X)	Pre.		Post.	
		^a Obs.	Obs.	^b Calc.	^c Calc.
1	H	5.99	4.84	4.84	4.24
2	2-(n-pr)	2.49	0.00 ^d	0.00	1.17
3	2-Et	4.65	0.00 ^d	2.02	- ^e
4	2-F	4.44	3.90	4.00	4.02
5	2-(i-pr)	4.90	2.81	2.81	- ^e
6	2-Cl	4.76	3.70	3.01	3.29
7	2-Me	4.30	4.50	2.81	- ^e
8	2-OMe	4.45	4.45	3.58	4.04
9	2-COMe	4.37	4.22	4.22	4.39
10	2-OH	3.65	3.28	4.52	- ^e
11	3-OMe	4.34	4.45	3.72	4.07
12	3-OH	4.41	3.94	4.66	4.34
13	4-Me	4.43	3.63	3.39	3.37
14	4-OMe	4.32	3.76	4.16	4.05
15	4-Ph	2.68	0.00 ^d	0.00	0.05
16	4-Et	3.90	2.69	2.61	2.47
17	4-CN	3.62	4.19	4.19	4.09
18	4-CH ₂ CN	4.46	3.86	3.86	3.98
19	4-CO ₂ Me	4.09	3.36	3.60	-
20	4-CO ₂ Et	4.19	2.84	2.49	-
21	4-CH ₂ CO ₂ Et	4.13	3.02	3.02	-
22	4-CH ₂ CO ₂ Me	3.83	2.98	-	-
23	2-Me, 4-OMe	4.52	0.00 ^d	1.32	- ^e
24	2-Me, 4-Me	3.24	0.00 ^d	0.55	- ^e
25	2-Me, 4-OH	4.45	4.23	2.26	4.03
26	2-Me, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	3.86	3.11	-	-
27	2-Me, 4-OBu	2.60	3.14	3.14	-
28	2-Me, 4-CO ₂ H	4.40	3.55	2.99	-
29	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ Me	4.11	2.63	-	-
30	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ H	4.34	3.64	3.24	-
31	2-F, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	3.85	3.21	-	-
32	2-OMe, 5-Me	4.82	2.41	2.27	3.12
33	2,6-F ₂	4.71	3.43	3.46	3.75
34	2,6-Et ₂	3.05	0.00 ^d	-0.97	-0.72
35	2,3,6-F ₃	3.75	3.90	3.84	3.38
36	2-Cl, 6-Me	0.00 ^d	0.00 ^d	0.80	- ^e
37	2,4,5-F ₃	5.07	2.97	2.97	3.34
38	2-CONH ₂	4.43	4.11	-	-
39	2-Me, 4-OEt	3.08	0.00 ^d	0	-
40	2-Me, 4-OCH ₂ CO ₂ H	3.40	2.65	3.04	-
41	2-Me, 4-CO ₂ Me	3.40	0.00	0.75	-
42	2-Cl, 4-CO ₂ Me	2.80	2.45	1.44	-
43	2-Cl, 4-CO ₂ Et	2.70	0.00 ^d	0.34	-
44	2-Cl, 4-OCH ₂ CO ₂ Et	2.73	2.04	-	-
45	2-Cl, 4-CO ₂ H	4.34	3.13	0.68	-
46	2,6-Cl ₂ , 3-Me	3.08	0.00 ^d	0.19	0.01

^aSung et. al.,(1999)., The Calc. values were calculated by the eq. (5)^b & (7)^c. ^dHerbicidal activity below 0.1kg/ha concentration. ^eExcluded compounds in eq. (3),

석되는 다음 식, $pI_{50}(\text{post.}) = -0.650(\pi - 0.470)^2 + 0.204(\pm 0.11)Es + 0.046(\pm 0.13)\sigma + 0.492(\pm 0.57)$, $n = 21$, $s = 0.51$, $f = 46.53$ 및 $r = 0.960$ 을 얻었다. 이 식에 따르면 적정값, $(\pi)_{\text{opt}} = 0.47$ 을 소

수성을 가지는 전자 끌개($\sigma > 0$)에 의하여 약해가 증가되는 것으로 설명된다. 그리고 Es 항의 계수가 작기는 하지만 양의 값 ($Es > 0$)을 보이는 것은 치환기의 부피가 적을수록 기질과 수용체 사이의 상보성이 좋다는 의미이다. 특히, 전자전달 효과를 나타내는 σ 상수 대신에 Swain-Lupton의 장 (F) 효과와 공명 (R) 효과 상수를 변수로 각각 독자적으로 추가하였을 경우에 상관성($r = 0.960$)은 변함없었으며 F와 R 상수의 계수 값들은 모두 양의 값 (F 및 $R > 0$)을 나타내었다.

Hansch 분석 결과에 따라, 소수성의 적정값, $(\pi)_{\text{opt}} = 0.5 \sim 0.9$ 을 가지는 전자 밀게로서 발아 전 보다 발아 후에는 주로 전자 끌개에 의하여 약해에 더 큰 영향을 미치는 것으로 설명되었다. 그러므로 약해를 가장 적게 나타내는 식은 약해를 설명하는 위 식에 근거하여 계수들의 부호를 반대로 나타낸 다음 (7)식을 제시하였다.

$$pI_{50}(\text{post.}) = 0.650(\pi - 0.470)^2 - 0.204(\pm 0.11)Es - 0.046(\pm 0.13)\sigma - 0.492(\pm 0.57) \quad (7)$$

이 (7)식에 의하여 온실 내에서 가장 약해를 덜 나타낼 것으로 기대되는 화합물은 (1) 2-methyl-3-methoxy-4-cyano, (2) 2-bromo-3-methoxy-4-nitro, (3) 2-methyl-3-methoxy-4-nitro, (4) 2-chloro-3-methoxy-4-nitro 및 (5) 4-nitro 치환체의 순서로 저해 농도가 0에 가까운 값을 보임으로써 벼에 약해를 미치지 않을 것으로 예상되었다.

본 연구결과를 포함하여 벼와 피에 대한 기질물질의 제조활성(성 등, 1999)은 다음과 같이 요약된다. 즉, 건담에서는 벼에 대한 약해가 피에 비하여 상대적으로 작은 경향이였으며 선택성에 미치는 요소는 전자 밀게($\sigma < 0$)로서 적정값, $(\pi)_{\text{opt}} = 1.60$ 의 소수성을 가져야 한다는 것이었다. 그러나, 수담에서는 선택성이 없었으며 그 경향은 건담의 경우와 같았으나 벼에 대한 약해는 전자 밀게와 끌개가 모두 영향을 미친다. 따라서 벼와 피 사이의 선택성은 기질물질의 생체내 가수분해에 따른 감수성³⁾ 뿐만 아니라, 흡수 전 전자 끌개에 의하여 빠르게 가수분해되어 중성의 담수에서 이온화된 PA의 carboxylate 음이온 ($\text{obs. } pK_a = 4.40$)에 대한 감수성의 차이에 기인하는 것으로 예상되었으며 수담에서 벼는 발아 전보다 후에 더 약해 ($pI_{50}(\text{post.}) > pI_{50}(\text{pre.})$)를 받는다는 사실을 알았다.

다음 연구로는 기질물질의 가수분해 반응 메카니즘을 규명하고 수담에서 벼와 피의 선택성에 관한 일련의 가수분해 반응성에 관하여 이해하고자 한다.

감사의 글

제조활성 검정에 많은 도움을 준 한국 화학연구소 농약활성팀 여러분께 감사드립니다.

참고문헌

1. Wink, O., Dorn, E. and Beyermann, K. (1984) Metabolism of the herbicide Hoe 33171 in soybeans. *J. Agric. Food Chem.* **32**,

- 187-192.
2. Hendly, P., Dicks, J. W., Monaco, T. J., Slyfield, S. M., Tummon, O. J. and Barrett, J. C. (1985) Translocation and metabolism of pyridinyloxyphenoxypropionate herbicides in rhizomatous quackgrass (*Agropyron repens*). *Weed Sci.* **33**, 11-24.
 3. Hoppe, H. H. and Zacher, H. (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.
 4. Devine, M. D., Hall, J. C., Romano, M. L., Marles, M. A. S., Thompson, L. W. and Shimabukuro, R. H. (1993) Diclofop and fenoxaprop resistance in wild oat is associated with an altered effect on the plasma membrane electrogenic potential. *Pestic. Biochem. Physiol.* **45**, 167-177.
 5. Hansch, C. and Leo, A. (1995) Exploring QASR: Fundamentals and applications in chemistry and biology. ACS Professional reference book., ACS, Washington, D.C.
 6. Kim, D. W., Chang, H. S., Ko, Y. K., Ryu, J. W., Woo, J. C., Ku, D. W. and Kim, J. S. (1999) A herbicidal phenoxy propionic acid N-alkyl, N-2-fluorophenyl amide, KR98-030015.
 7. Dewar, M. J. S., Zolbisch, E. G., Healy, E. E. and Stewart, J. J. P. (1985) AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902-3909.
 8. Olsen, E. C. and Christofferson, R. E. (1979) Computer-assisted drug design. 161-189 ACS symp. Ser. No. 112. ACS, Washington, D.C.
 9. Sung, N. (1989) Solvent effect dependence and component of linear free energy relationship on the chemical shift of methylene proton in 1-(phenoxy)methylbenzotriazole derivatives. *J. Kor. Chem. Sci.* **33**, 538-544.
 10. Chapman, N. B. and Shorter, J. Ed., (1978) In 'Correlation Analysis in Chemistry; Recent Advances', Ch. 4., 121. Plenum Press. New York and London.
 11. Hansch, C. and Leo, A. (1979) In 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', John Wiley & Sons, New York, U.S.A.
 12. Ariens, E. J. ed., (1971) In 'Drug Design', Vol. 1, Ch. 5, Schnuare, R. L., Electron aspects of drug action, Academic Press, New York and London.
 13. Fleming, I. (1980) In 'Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions', Ch. 3, John Wiley & Sons, New York, U.S.A.
 14. Issacs, H. S. (1987) In 'Physical Organic Chemistry', Ch. 12, 554 & 579-583, Longman Scientific & Technical, New York, U.S.A.
 15. Hansch, C., Sammes, P. G. and Taylor, B. J. (1990) The Free-Wilson method and its relationship to the extrathermodynamic approach. In 'Comprehensive Medicinal Chemistry', Kubinyi, H., Ed., Vol. 4., p. 589-644, Pergamon Press, Toronto, Canada.
 16. Van Valkenberg, W. Ed., (1972) Biological Correlations: The Hansch Approach, Advances in Chemistry series, 114, ACS, Washington, DC, U.S.A.

N-phenyl Substituent Effect on the Herbicidal Activity of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide Derivatives against Rice Plant with Pre- and Post-emergence

Nack-Do Sung*, Sang-Ho Lee, Jae-Wook Ryu¹, Jae-Chun Woo¹, Dong-Whan Koo¹, Dae-Whang Kim¹(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea.*, ¹*Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea*)

Abstract : The influence of the 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenyl-propionamide derivatives on the herbicide activities against rice plant with pre-emergence and post-emergence in down land were examined and the structure activity relationship (SAR) were analyzed by Free-Wilson and Hansch method. In pre-emergence, the SAR approach is shown that the optimal, $(\pi)_{opt} = 0.91$, hydrophobicity with electron donating effect of the ortho substituted mono substituents and 2,3,4-substituted three substituents were found to be contribute the herbicidal activity. Whereas, in post-emergence, the optimal, $(\pi)_{opt} = 0.50$, hydrophobicity with electron withdrawing effect of meta substituted mono substituents and 2,3-substituted two substituents were found to be contribute the herbicide activity. The herbicide activities with post-emergence more increase than that of pre-emergence. It is assumed from the SAR equations that the 2-methyl-3-methoxy-4-cyano group substituent is selected as the most lowest herbicide activity against rice plant with post-emergence in green house. The hydrolysis reaction was proceeded through nucleophilic addition-elimination (Ad_{Nu-E}) with the orbital control between LUMO of substrate and HOMO of water molecule. And molecular electrostatic potential (MEP) of none (H) substituent was discussed.

Key words : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamides, Rice plant, Herbicidal activity, QSAR. Frontier orbital interaction, Molecular electrostatic potential (MEP).

*Corresponding author