

# Neuere Ergebnisse zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung

Some New Results Concerning Structure-Activity Relationships of Herbicides

Wilfried Draber

Bayer AG, Forschungszentrum, 5600 Wuppertal, Germany

Z. Naturforsch. 34 c, 973–978 (1979); eingegangen am 20. Juni 1979

*Herbicide Selectivity, Relative Activity, Relative Sensitivity, Physical Parameters, Spearman's Rank Correlation Coefficient*

Relative activities and sensitivities towards twelve 1,2,4-triazinones were determined by conventional dilution techniques. The  $pI_{50}$ -values of photosynthesis inhibition were found in a very narrow range (6.4–6.6) whereas their physical properties differed widely ( $R_M$ ,  $\log P_{O/W}$ ,  $\log P_{SE}$ ,  $\log (1/c) W$ ). The question was whether the physical parameters showed any correlation with the relative activities and relative sensitivities which differed very widely (up to 50 fold). It was found that only the water solubility ( $\log (1/c) W$ ) showed some correlation with activity and no correlation could be detected between the chemical structures and the activities or sensitivities.

## Einführung

Selektivität eines Herbizids ist ein hohes Ziel, das alle im praktischen Pflanzenschutz Tätigen anstreben. Dabei muß man sich darüber klar sein, daß eine absolute Selektivität im Grunde nicht existieren kann, da alle Zielorganismen zum Pflanzenreich gehören. Alle haben sie zum Beispiel die Photosynthese und den Calvin-Cyclus gemeinsam. Fast alle gleichen sich in der Carotenoid-Biosynthese, und das Microtubuli-System unterscheidet sich ganz erheblich von dem anderer Organismen. Das bedingt einerseits die relativ große Ungiftigkeit der meisten Herbizide, ist andererseits aber auch daran schuld, daß es eine absolute Selektivität nicht gibt, sondern nur eine relative.

An einem bisher unveröffentlichten Beispiel soll gezeigt werden, daß sich Verbindungen mit gleichem Wirkungsmechanismus, und mehr noch: mit praktisch gleichen  $pI_{50}$ -Werten die Photosynthesehemmung (6,5–6,7) in den post-emergence-Werten um den Faktor 11 und in den pre-emergence-Werten gar einen Faktor 50 unterscheiden können. Eine Übersicht über diese Verbindungen zeigt Abb. 1.

## Ergebnisse und Diskussion

Es sollen kurz folgende Fragen diskutiert werden:

1. Gibt es große wirkstoffabhängige Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Pflanzen, oder zeigen alle Pflanzen ein mehr oder weniger typi-

Sonderdruckanfragen an W. Draber.

0382-0418 / 79 / 1100-0973 \$ 01.00/0.

sches Bild oder Muster, z.B. das für einen Photosynthesehemmer typische einer Stärke bei Breitblättrigen und einer Schwäche bei Gräsern?

2. Gibt es Zusammenhänge zwischen den physikalischen Parametern und der Selektivität?  
Die physikalischen Parameter –  $R_M$ , Wasserlöslichkeit, Verteilungskoeffizient – unterscheiden sich ganz erheblich voneinander.
3. Lassen sich die einzelnen Verbindungen nach chemischen Merkmalen in sehr aktive und wenig aktive unterteilen?

Zunächst seien einige Begriffe erklärend voraugeschickt. Aus Gründen der optimalen Lage der Dosis-Wirkungs-Kurven haben wir nicht die  $pI_5$ -Werte verwendet – was in unserem Bewertungssystem der völligen Abtötung entspricht – sondern  $pI_{2,5}$ -Werte, was etwa 50% Schädigung bedeutet, sowohl post wie pre. Nicht immer wurden alle Schädigungsgrade von 0% bis 100% erfaßt.

Je nachdem, ob die 100%- oder 0%-Abtötungswerte fehlten, wurden die Geraden nach oben oder nach unten extrapoliert. Die kg/ha sind natürlich logarithmisch aufgetragen. Wir glauben, daß durch eine derartige Extrapolation kein sehr ins Gewicht fallender Fehler entsteht.

Es tauchen im folgenden einige Begriffe auf, die einer Erklärung bedürfen. Dies ist zunächst der relative Aktivität. Die relative Aktivität für den Durchschnitt aller 26 bzw. 27 Testpflanzen für eine Verbindung ist definiert also der Kehrwert der Summe der  $pI_{2,5}$ -Werte für alle Testpflanzen multipliziert mit einem Proportionalitätsfaktor. Der Proportionalitätsfaktor ist im Falle der post-emergence-



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Lfd. Nr.	Code	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	pI <sub>50</sub>	R <sub>M</sub>	log P <sub>O/W</sub>	log P <sub>SE</sub>	log $\frac{1}{c}W$	pre	post
1	DIC 1468	NH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	6.63	-0.04	1.77	0.408	2.25	×	×
2	DIC 2009	NH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6.62	0.02	1.89	0.019	2.55	×	×
3	TIM 4778	NH CH <sub>3</sub>	◀	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.68	-0.02	1.94	0.566	3.43	×	×
4	DRW1477	NH CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	6.55	0.03	1.99	0.652	3.25	×	xx
5	TIM 4474	NH CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	6.43	-0.08	2.16	0.490	2.63	xx	×
6.	TIM 4743	NH CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	6.66	-0.32	1.58	0.489	3.02	xx	xx
7	TIM 4424	NH CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	6.55	-0.39	1.30	0.549	3.31	xx	xxx
8	DRW1478	NH CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	6.52	0.25	2.43	0.655	3.98	xx	xxx
9	TIM 4289	NH CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	6.54	0.02	2.25	0.496	3.54	xx	xxx
10	DRW1525	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	6.62	0.36	2.32	1.084	3.99	xxx	xx
11	TIM 4345	NH CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	6.57	0.20	2.72	0.466	3.43	xxx	xxx
12	DRW1293	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.58	0.56	2.76	0.733	4.21	xxx	xxx

Abb. 1. Tabelle der Verbindungen (nach abnehmender Aktivität geordnet). pre, post: × bedeutet große, ××× geringe Aktivität.

Werte 0,001, im Falle der pre-emergence-Werte 5.

$$\text{post: RA} = \frac{26 \cdot 0,001}{\text{pI}_{2,5}} \quad \text{pre: RA} = \frac{27 \cdot 5}{\text{pI}_{2,5}}$$

Jetzt will ich noch eine weitere Definition einführen, und zwar die der relativen Empfindlichkeit. Im Unterschied zu der Definition der relativen Aktivität ist diese nicht stoffbezogen sondern pflanzenbezogen. Es werden also Mittelwerte einer Spezies über alle Verbindungen summiert. Die Zahlen entstehen ebenfalls aus einer Kehrwertbildung; die höchsten Werte sind bei den empfindlichsten Pflanzen zu finden, die niedrigsten bei den unempfindlichsten. Post- und pre-emergence-Werte werden analog gebildet und die Proportionalitätsfaktoren sind dieselben.

$$\text{post: RE} = \frac{12 \cdot 0,001}{\text{pI}_{2,5}} \quad \text{pre: RE} = \frac{12 \cdot 5}{\text{pI}_{2,5}}$$

Nun zunächst zurück zu den relativen Aktivitäten: Eine graphische Darstellung des Verlaufs gibt Abb. 2.

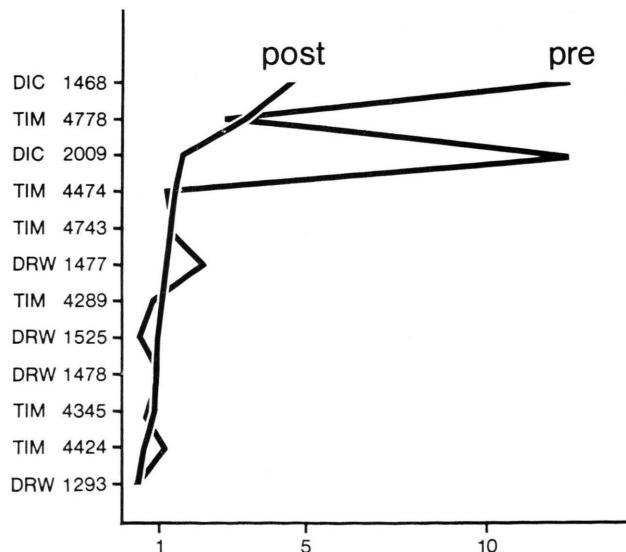


Abb. 2. Reihenfolge der relativen Aktivitäten (in fallender Anordnung).

Man erkennt, daß das aktivste Präparat der Reihe, das Metribuzin (DIC 1468), etwa 12mal besser ist als das inaktivste. Dies gilt für die post-emergence-Anwendung; pre ist es sogar etwa 30mal besser. Das Präparat DIC 2009 ist pre ebenso gut wie Metribuzin, post fällt es jedoch stark ab. Die durchgezogene Kurve orientiert sich ausschließlich an einer homogenen Steigung der post-Werte. Daß post- und pre-Werte nicht gleichmäßig homogen ansteigen, ist zu erwarten. Andererseits halten sich auch die Ausreißer durchaus in Grenzen. Immerhin wäre der Schluß voreilig, ein für Photosyntheteshemmer typisches Verhalten hier schon erkennen zu wollen.

Zur Ergänzung seien auch die numerischen Werte der relativen Aktivität gegeben.

		post		pre		
1	DIC	1468	4,56	DIC	1468	12,26
2	TIM	4778	3,33	DIC	2009	12,26
3	DIC	2009	1,58	TIM	4778	2,86
4	TIM	4474	1,41	DRW	1477	2,24
5	TIM	4743	1,31	TIM	4743	1,28
6	DRW	1477	1,17	TIM	4424	1,16
7	TIM	4289	1,10	TIM	4474	1,14
8	DRW	1525	1,00	DRW	1478	0,99
9	DRW	1478	0,97	TIM	4289	0,80
10	TIM	4345	0,90	TIM	4345	0,64
11	TIM	4424	0,57	DRW	1525	0,43
12	DRW	1293	0,36	DRW	1293	0,40

Abb. 3. Numerische Werte der relativen Aktivität (in fallender Anordnung).

Die Ausreißer fallen hier noch weniger ins Auge. Doch eine Berechnung von Spearman's Rank Correlation Coefficient [1] ergibt einen Wert von nicht mehr als 0,39, also keine Signifikanz.

Nun betrachten wir die relativen Empfindlichkeitswerte, zunächst wieder in der graphischen Darstellung.

Der ebenfalls mit den post-Werten homogen ansteigende Kurvenzug weist post einen Abstand zwischen dem kleinsten und dem größten Wert von 22 auf. Pre ist er sogar 52. Die Selektivität ist post bei dem Ungras *Avena fatua* am größten, also einem Unkraut, was nicht gerade erstrebenswert ist, wenn auch wichtige Kulturpflanzen wie Mais, Weizen und Baumwolle gleich folgen. Dagegen weist Soja in der pre-Anwendung den größten Selektivitätsvorteil auf, zwar gleich gefolgt von *Galium aparine*, einem typi-

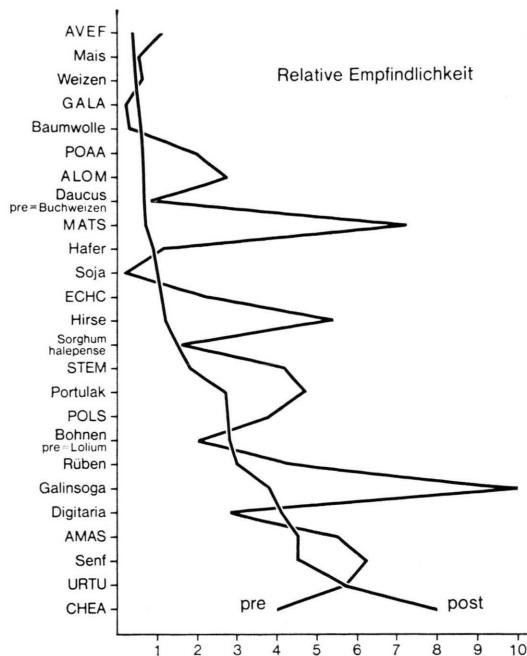


Abb. 4. Reihenfolge der relativen Empfindlichkeiten (in steigender Anordnung).

schen Problemunkraut. Aber es folgen schon dicht auf dem Fuß typische Kulturpflanzen wie Baumwolle, Mais, Weizen und Hafer. Aus diesem Grunde ist Metribuzin ein pre-emergence-Herbizid mit dem Anwendungsschwerpunkt Soja.

Die erste Kulturpflanze, die in dem Spektrum unten auftaucht – also am empfindlichsten Ende der Skala – sind Rüben, gleich gefolgt von Bohnen. Die meisten anderen Kulturpflanzen bevölkern hingegen die obere Hälfte, ein Zeichen, daß in dieser Verbindungsklasse das Potential für weitere Herbicide zu stecken scheint.

Die numerischen Werte der relativen Empfindlichkeit der Pflanzen für post und pre zeigt Abb. 5.

Obwohl der Verlauf der Werte anscheinend größere Unstetigkeiten als die Aktivitätskurve aufweist, besitzt der Spearman's Rank Correlations Coefficient jedoch einen Wert von 0,93, eine Zahl, die weit unter dem 0,1-Prozent-Niveau signifikant ist.

Ein Blick in Tab. I überzeugt uns, daß keine einfachen Zusammenhänge existieren zwischen den physikalischen Parametern und der Zuordnung in bestimmte Gruppen. Es sei hier bemerkt, daß genauso wie der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ( $\log P_{O/W}$ ) und der Verteilungskoeffizient zwischen

	post	pre	
Chenopodium	8,06	Galinsoga	10,09
Urtica	5,19	Matricaria	7,29
Senf	4,66	Senf	6,24
Amaranthus	4,61	Amaranthus	5,45
Digitaria	4,11	Hirse	5,39
Galinsoga	3,81	Urtica	5,27
Rüben	3,05	Portulak	4,65
Bohnen	2,78	Rüben	4,23
Polygonum	2,78	Stellaria	4,12
Portulak	2,73	Chenopodium	3,95
Stellaria	1,73	Polygonum	3,73
Sorghum halepense	1,50	Digitaria	2,82
Hirse	1,29	Alopecurus	2,69
Echinochloa	1,16	Echinochloa	2,16
Soja	0,98	Lolium	2,06
Hafer	0,94	Poa annua	1,98
Matricaria	0,70	Sorghum halepense	1,65
Daucus	0,70	Avena fatua	1,13
Alopecurus	0,68	Hafer	1,08
Poa annua	0,65	Buchweizen	0,77
Baumwolle	0,60	Weizen	0,61
Galium aparine	0,59	Mais	0,53
Weizen	0,38	Baumwolle	0,30
Mais	0,37	Galium aparine	0,20
Avena fatua	0,36	Soja	0,19

Abb. 5. Numerische Werte der relativen pflanzlichen Empfindlichkeiten (in fallender Anordnung).

Sephadex-Gel und Wasser ( $\log P_{SE}$ ) [2] die Wasserlöslichkeit als Logarithmus des Kehrwertes ange-

geben ist. Große Zahlen bedeuten also geringe Löslichkeiten. Es wird klar, daß für die Ermittlung irgendwelcher Zusammenhänge gegebenenfalls Korrelationen herhalten müssen.

Die erste Betrachtung der Abhängigkeit von den Werten der logarithmischen relativen Aktivität von den verschiedenen Parametern

$$R_M, \log P_{0/W}, P_{SE}, \log \frac{1}{c} W$$

zeigt allerdings schon, daß sich mit Regressionsanalysen wohl nicht viel anfangen läßt.

Selbst die am besten aussehende Abhängigkeit von  $\log \text{Rel. Akt./post}$  und  $\log \frac{1}{c} W$  bringt es nicht weiter als zu einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,67$  ( $s = 0,23$ ). Trotzdem läßt sich aus dieser Graphik die Aussage ableiten, daß die am wenigsten aktive Verbindung die lipophile ist, und die aktivste zugleich die wasserlöslichste. Aus den Korrelationen mit  $R_M$ ,  $\log P_{0/W}$  und  $\log P_{SE}$  lassen sich nicht derart einfache und zugleich plausibel erscheinende

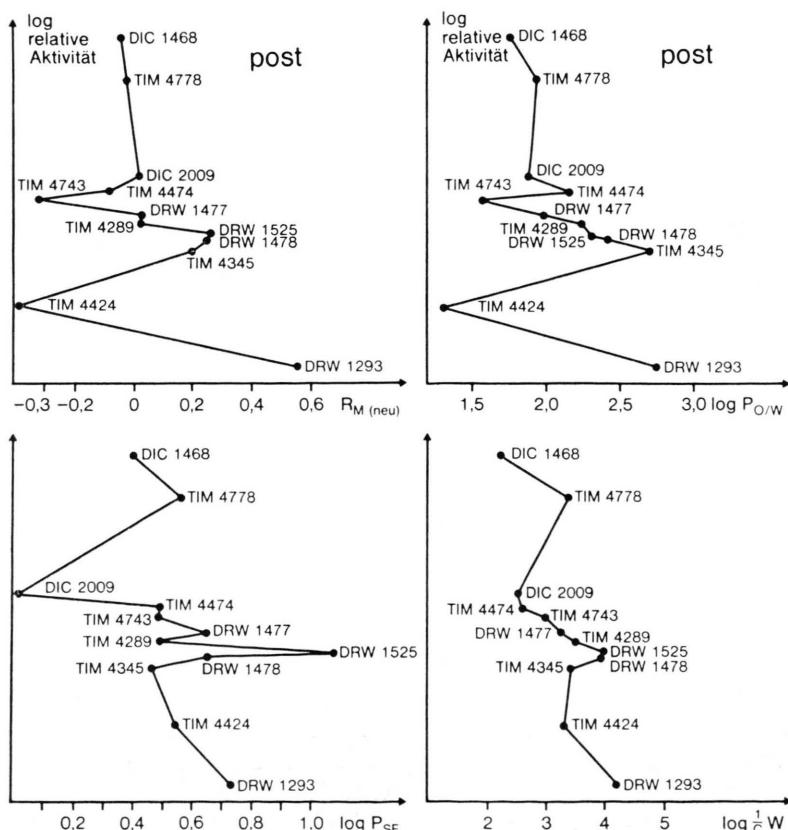


Abb. 6. Zusammenhang zwischen relativer Aktivität/post und den Parametern  $R_M$ ,  $\log P_{0/W}$ ,  $\log P_{SE}$  und  $\log \frac{1}{c} W$ .

Gesetzmäßigkeiten ableiten. Zwar ist DRW 1293 auch bei  $R_M$  und  $\log P_{O/W}$  die lipophilste Verbindung. Doch die Sonderstellung des Metribuzin geht verloren. Es nimmt vielmehr eine Mittelstellung ein.

Auch bei den logarithmierten Abhängigkeiten der pre-emergence-Behandlung hätte eine Berechnung von Korrelationskoeffizienten wenig Sinn.

Immerhin nehmen hier die Werte von Logarithmus  $\frac{1}{c} W$  ebenfalls eine Sonderstellung ein, insfern als die beiden aktivsten Verbindungen – Metribuzin und DIC 2009 – zugleich die wasserlöslichsten sind. Und die beiden am wenigsten aktiven – DRW 1293 und DRW 1525 – sind die am wenigsten wasserlöslichen. Auch, das gilt zumindest für DRW 1293, ist diese Verbindung die lipophilste der Reihe, und bei  $\log P_{SE}$  sind lediglich DRW 1525 und DRW 1293 vertauscht. Allerdings sind die beiden aktivsten Verbindungen der Reihe, so wie es schon bei den post-Werten der Fall war, bei  $R_M$  und  $\log P_{O/W}$  nicht hervorgehoben, sondern nehmen eine

Mittelstellung ein. Dies sieht jedoch anders aus bei  $\log P_{SE}$ . In der Tat zeichnen sich hier die beiden äquiativen Verbindungen auch durch eine extreme Lage aus, besonders DIC 2009. Der Korrelationskoeffizient für diesen Kurvenzug ist 0,71, also ein wenig besser als der für die Gleichung mit  $\log \text{Rel. Akt./post}$  und den  $\log \frac{1}{c} W$ -Wert.

Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen, nicht nur zwischen der Wasserlöslichkeit und den post- wie pre-Werten, sondern auch zwischen den anderen Verteilungsparametern. Allerdings sind diese Zusammenhänge mehr qualitativer Art und haben nicht den Charakter strenger Funktionen. Immerhin ist zu bedenken, daß davor der Prozeß der Mittelwert-Bildung liegt. In der Tat ist viel mehr kaum zu erwarten. Wir können also die zweite Frage in Grenzen positiv beantworten, und zwar in dem Sinne, daß am deutlichsten der Zusammenhang zwischen Wasserlöslichkeit und Wirksamkeit zu erkennen ist. Die wasserlöslichste Verbindung ist die aktivste, die schwerlöslichste die inaktivste.

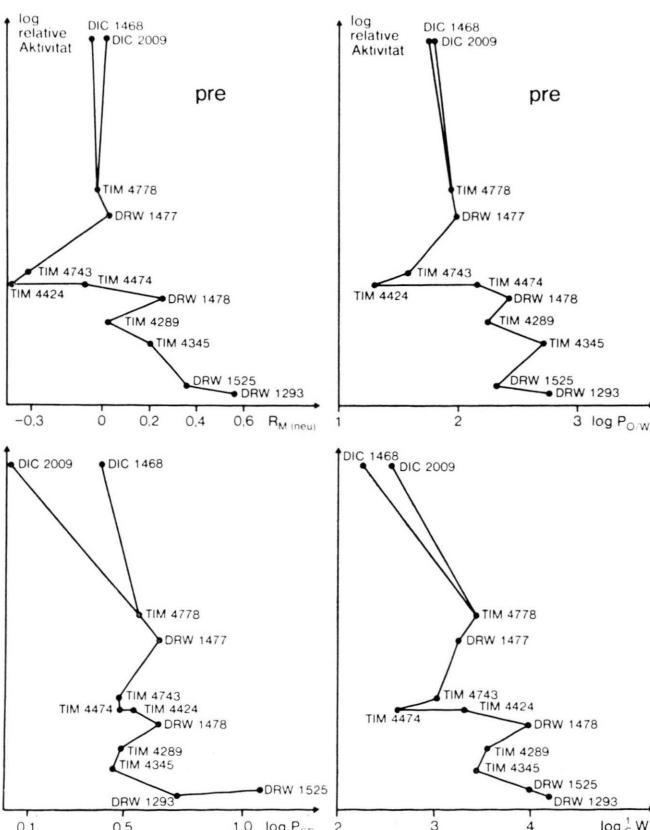


Abb. 7. Zusammenhang zwischen Rel.Akt/pre und den Parametern  $R_M$ ,  $\log P_{O/W}$ ,  $\log P_{SE}$  und  $\log \frac{1}{c} W$ .

Die dritte der eingangs gestellten Fragen ist vorwiegend negativ zu beantworten, wenn man die Verbindungen noch einmal Revue passieren läßt. Allerdings muß eine Einschränkung gemacht werden: Sie liegt in der Beschränkung auf den Bereich der  $pI_{50}$ -Werte von 6,5 – 6,7.

Verbindungen, die aus irgendwelchen Gründen nicht in diesen Bereich fallen, werden unberücksichtigt gelassen. Die Auswahl der Substituenten stellt also keine Zufallswahl dar, sondern sie ist auf hohe  $pI_{50}$ -Werte abgestimmt. Von den anderen Parametern wird man dies jedoch nicht sagen können. Sie sind weitgehend zufällig gestreut. Was die chemische Struktur der Verbindungen anbetrifft, so wird man keine Präferenzen in der einen oder anderen Richtung feststellen können.

Es sollen die Antworten auf die eingangs gestellten Fragen noch einmal zusammengefaßt werden.

Frage 1: Das für einen Photosynthesehemmer typische Wirkungsspektrum ist kaum auszumachen. Es finden sich gut wie schlecht bekämpfbare Gräser und Ungräser, Kräuter und Unkräuter unter den Verbindungen mit sehr guter wie schlechter durchschnittlicher Aktivität.

Frage 2: Es gibt Zusammenhänge zwischen physikalischen Parametern, insbesondere der Wasserlöslichkeit und Wirksamkeit.

Frage 3: Die einzelnen Verbindungen lassen sich nicht nach chemischen Merkmalen in sehr aktive und wenig aktive unterteilen.

#### Danksagung

Die Untersuchungen wären ohne die Unterstützung von Herrn Dr. Eue und Herrn Dr. R. Schmidt, PF AT Biolog. Forschung, nicht möglich gewesen.

[1] J. D. Gibbons, Nonparametric Statistical Inference, McGraw Hill, New York 1971.

[2] W. Draber, in: Quantitative Structure Activity Relationships, (Ed. M. Tichy,) Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart 1976, pp. 241 – 247.