

새로운 抗菌劑로서 1-(phenoxymethyl)benzotriazole 誘導體의 合成과 定量的 構造活性關係(QSAR) 分析

成洺道 · 林治煥 · 崔宇永 · 高東成 · 權奇星

충남대학교 농과대학 농화학과

초록 : 14종의 새로 합성된 1-(phenoxymethyl)benzotriazole(I)(Y=O)과 1-(thiophenoxymethyl)benzotriazole (II)(Y=S) 및 1-(azidomethyl) benzotriazole(III) 유도체의 구조와 *in vitro*에서 *Pyricularia oryzae*, *Fusarium oxysporum f. sp. sesami*, *Valsa ceratosperma* 및 *Botrytis cinerea*에 대한 균사 생장을 50% 저해하는 활성(pl_{50})사이의 구조-항균활성 상관관계들을 QSAR방법으로 연구하였다. (I)의 항균활성은 (II)와 (III)보다 우수하였으며 phenoxy group (I)의 치환기 효과는 수소 결합성 (HB)과 포물선 관계의 electronic effect(σ), steric effect(B_1) 그리고 hydrophobic effect(π)로 설명된다. *P. oryzae*와 *F. oxysporum f. sp. sesami*의 항균 활성에 대한 치환기의 적정값은 $B_1=1.40\text{\AA}$, (H)와 $\sigma=0.07\sim 0.15$, (H)이고 *V. ceratosperma*와 *B. cinerea*에 대하여는 각각 $\sigma=0.23\sim 0.28$, (C1)과 $\pi=0.70$, (C1)이었으며 가장 효과적인 화합물인 (I a)와 (I d)의 구조-활성관계가 검토되었다 (1990년 5월 11일 접수, 1990년 9월 20일 수리).

세포막의 중요한 구성 성분으로 이중층 구조내의 phospholipid residue들 사이에 유동성을 조절하는 것으로 생각되는 sterol들¹⁾은 항균제에 의하여 fungal plasma membrane의 기능적 변화를 초래하게 된다.

특히, morpholine계 화합물을 제외한 pyridine, imidazole, 및 triazole계의 nitrogen heterocyclic 항균제들은 ergosterol biosynthesis inhibitor²⁾(EBI)로서 이들의 항균작용은 cytochrome p-450의 protoheme iron과, EBI 질소원자간의 상호작용으로 인하여³⁾ ergosterol의 C-14 demethylation⁴⁾을 억제함으로써 균체내 지질합성을 저해하는 것으로 보고⁵⁾되어 있으며, triazole계 EBI 화합물들의 C-14 demethylation 반응 저해는 아마도 heterocyclic N-2 원자와 protoheme iron원자와의 결합에 기인하는 것으로 추측된다⁶⁾.

최근에는 tritylimidazoles, trityltriazole 및 치환 N-azole⁷⁾ 그리고 1,2, 4-triazole계 유도체들⁸⁾인 RH 3866⁹⁾과 1H-1, 2, 4-triazol-1-yl-methyldiphenylphosphinesulfide¹⁰⁾의 항균성 뿐만 아니라, 살충성^{11a)}과 제초성^{9,11)}등의 다양한 생물 활성에 관하여 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 새로운 14종의 1-(phenoxymethyl)benzotriazole과 1-(thiophenoxymethyl)benzotriazole 유도체 및 1-(azidomethyl)benzotriazole을 합성하고

*in vitro*에서 *Pyricularia oryzae*를 위시하여 아직까지 뚜렷한 방제 약제가 개발되지 않은 *Fusarium oxysporum f. sp. sesami*, *Valsa ceratosperma* 및 *Botrytis cinerea*등에 대한 항균활성에 미치는 lead compound의 정량적인 구조활성 관계(QSAR)에 관하여 검토하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

1H-benzotriazole은 Fluka(GR)제 그리고 치환 phenol과 thiophenol유도체들은 Sigma와 Aldrich(GR)제이었고 용매와 formaldehyde 및 thionylchloride등은 Merck 및 Junsei제를 사용하였다.

기기로는 Pye-Unicam Pu 8800 UV/Visible 및 Nicolet 5MK FT-IR spectrophotometer와 JEOL JMS-DX 303 Mass 및 Varian FT 80A(80MHz) NMR spectrometer, 그리고 Perkin-Elmer 240 CHN Analyzer를 이용하였으며 화합물의 녹는점은 Fisher-Johns Hot Stage Mp. App.로 측정하였다.

기질의 합성

1H-benzotriazole(BT)과 formaline으로 부터 합성된 1-(hydroxymethyl)benzotriazole을 chlorination하여 1-

Table 1. Analytical and spectral data of (I)~(III), BTCH₂-Y-phX

Comps. No.	X	Y	Yield (%)	Obs. M. P. (lit) (°C)	UV λmax ^d (nm) (log ε)	Mass(M ⁺) (m/e, %)	Calc. (%)			Found (%)		
							C	H	N	C	H	N
(Ia)	2,4-(NO ₂) ₂	O	70	145~148	255(4.25)	315(3)	49.53	2.88	22.22	49.57	2.90	22.25
(Ib) ^b	4-NO ₂	O	80	135~137	290(4.15)	270(1)	57.78	3.73	20.73	57.69	2.90	22.25
(Ic)	4-CN	O	82	130	245(4.36)	150(12)	67.29	4.03	22.39	67.22	4.00	22.35
(Id)	4-Cl	O	85	73~75	255(3.68) ^c	259(5)	60.13	3.88	16.18	60.09	3.92	16.12
(Ie)	4-H	O	87	67(68)	255(3.89)	225(8)	69.32	4.92	18.65	69.13	4.88	18.60
(If)	3,5-(CH ₃) ₂	O	90	70	255(3.90)	254(14)	71.13	5.99	16.59	71.10	6.04	16.61
(Ig)	4-CH ₃	O	92	75	255(3.84)	239(6)	70.28	5.48	17.56	70.25	5.45	17.52
(Ih)	4-OCH ₃	O	95	80~83	255(3.85)	253(2)	65.87	5.13	19.46	65.90	5.10	16.50
(IIa)	4-NO ₂	S	85	128~130	255(4.10)	286.3(3)	54.54	3.50	19.58	54.50	3.52	19.61
(IIb)	4-Cl	S	86	92~95	255(4.11)	275(9)	56.62	3.66	15.24	56.70	3.68	15.30
(IIc)	4-H	S	88	79~8	255(4.00)	241(12)	64.71	4.60	17.41	64.75	4.58	17.44
(IId)	4-CH ₃	S	90	89~91	255(4.05)	255(6)	65.86	5.13	16.46	65.90	5.18	16.50
(IIe)	4-t-Bu	S	93	101~103	255(4.06)	297(5)	68.65	6.44	14.13	68.60	6.50	14.15
(III f)	N ₃ ^d	-	85	57(59)	-	174(3)	48.27	3.47	48.30	48.30	3.50	48.32

a : In chloroform, b : Observed pKa 6.30, c : In methanol, d : Not X substituent.

(chloromethyl)benzotriazole을 합성¹²⁾ (obs. mp. 137°C (lit : 136~137°C)) 한 다음에 phenol과 thiophenol 유도체를 가하여 14종의 새로운 1-(phenoxyethyl)benzotriazoles¹³⁾ (Ia~Ih) 와 1-(thiophenoxyethyl)benzotriazoles¹⁴⁾ (IIa~IId) 유도체 및 1-(azidomethyl)benzotriazole (III)를 합성하였으며 NMR spectra¹⁵⁾와 분석자료 (Table 1)로 부터 기질 물질을 확인하였다.

MO 함수와 QSAR식의 계산

Table 2. Physicochemical parameters for substituents(X) of (I)~(II) used for correlations

X	σ	π ^a	B ₁ ^b	HB
2,4-(NO ₂) ₂	1.49 ^{c,d}	-0.56 ^e		2.0
4-NO ₂	0.78	-0.28	1.70	1.0
4-CN	0.66	-0.57	1.60	1.0
4-Cl	0.23	0.71	1.80	0.0
4-H	0.00	0.00	1.00	0.0
3,5-(CH ₃) ₂	-0.14 ^c	1.08 ^e		0.0
4-CH ₃	-0.17	0.54	1.52	0.0
4-OCH ₃	-0.27	0.02	1.35	1.0
4-t-Bu	-0.20	1.72	2.59	0.0

a : The π values from partition coefficients measured using octanol-water solvent system and substituted benzene solute, b : Unit is angstrom, c : Σσ, d : Ref. 15, e : Σπ.

MO 함수는 EHT 방법¹⁶⁾ (QCPE#344)을 이용하여 CYBER 170형 computer로 계산하였으며 여러가지 physicochemical parameter (Table 2)¹⁷⁾들과 antifungal activity와의 QSAR식은 QSAR-PC : PAR¹⁸⁾를 이용하여 386SX PC로 계산하였다.

QSAR식의 계산에 이용한 lead compound들의 치환기(X)에 대한 physicochemical parameter는 여러가지가 검토되었으나 항균활성 관계를 설명하는데 가장 적합한 parameter 들로는 hydrophobicity(π)¹⁹⁾, Hammett의 치환기 상수(σ), H결합 상수(HB) 및 STERIMOL parameter²⁰⁾인 B₁ 상수를 사용하였다.

항균성-검정

항균성 검정 대상 균주는 충남대학교 농생물과에서 분리 동정한 것으로 균주별 배양 조건은 27°C(±1°C)에서 *Pyricularia oryzae*(PO)(벼 도열병균)는 2주간 *Fusarium oxysporum f. sp. sesami*(FOS)(참깨 시들음병균)와 *Valsa ceratosperma*(VC)(사과 부란병균)는 1주간, 그리고 *Botrytis cinerea*(BC)(갯빛 곰팡이균)는 23°C(±1°C)에서 4~5일 이었다.

저장 용액은 (I)~(III)을 acetone에 녹인 것으로 소정의 농도가 되도록 균주의 배양 배지인 potato dextrose agar(PDA)에 가하여 충분히 혼합한 다음 petri dish에 분주하여 한천 희석법²¹⁾으로 균사 성장이 50%

억제되는 mole 농도의 역의 대수값을 pI_{50} 값으로 하였다.

결과 및 고찰

기질 유도체의 합성과 pKa 상수

Hydroxymethylbenzotriazole은 ring-chain tautomerism으로 인한 1H형(pKa 8.2)의 1,2,3-benzotriazole과 formaldehyde와의 산촉매 친핵 첨가 반응으로 합성된다. 이때 일반염기가 존재하면 2H 형의 염이 생성되며 산성에서는 dehydroxymethylation으로 1H 형이 되므로¹³⁾적정의 산 농도는 pH 4.0 부근임을 알 수 있었다. Hydroxymethylbenzotriazole의 chlorination으로 얻어지는 1-(chloromethyl)benzotriazole은 iminium ion 형태의 산화력이 있는 화합물로서²⁰⁾ X-치환 phenol 유도체와는 SN_2 형의 반응이 예상되며 치환기(X)가 전자 밀게 ($\rho(0)$)일수록 수율이 증가하고 있음을 나타내고(Table 1) 있다.

분광법으로 측정한 (I b)의 pKa 상수는 약 6.3($K_a = 5.0 \times 10^{-7}$)으로 benzotriazole (pKa 8.2)보다 강한 양성자 주개이었다.

기질분자의 MO 함수

기질분자는 $C\alpha-O$ 결합을 회전축으로 benzotriazol-1-yl group과 phenyl group이 antiperiplanar하고 C β -O 결합을 중심으로 수직($\theta=0$) 배열되어있는 경우가 가장 안정한 형태이었으며 고립계에서 O-C α -H α 결합을 구성하고 있는 원자들의 알짜 전하에 미치는 치환기 효과는 O(H α)C α 순서이므로 C α 보다 H원자에 X치환기의 field effect가 결합을 통한 inductive effect 보다 더 큰 영향을 미치고 있음을 알았다¹⁵⁾.

또한 HOMO 에너지는 변화가 없으나 LUMO 에너지 (LUMO(ev) = -3.66×10^{-2} , $\sigma = -12.260$, $r(0.990)$)는 전자 끌개일수록 감소($\rho(0)$ 하므로 친 전자성은 센 전자 끌개일수록 그리고 Y원자의 전기음성도가 클수록 ((I)Y=O)(II)Y=S) 더 클 것이며 $N_1-C\alpha-O$ 결합을 구성하는 원자(2pz)들의 LUMO AO계수, $N_1-C\alpha$ 결합이 선택적으로 용이하게 분해될 것이 예상된다.

Antifungal activity (pI_{50})

치환기(X)와 Y원자의 변화에 따른 (I)~(III)유도체들의 항균활성(Table 3)은 (II)보다 (I)이 (PO)와 (FOS)보다 (BC)와 (VC)에 더 큰 영향을 미치고 있으며 (III)이 가장 적은 항균활성을 보였다.

Table 3. Antifungal activities(pI_{50})^a of (I)~(III) *in vitro* against the four fungi

Compd. No.	(PO) ^b			(FOS) ^c			(VC) ^d			(BC) ^e		
	Obs.	Calc. ^f	(Δ) ^g	Obs.	Calc. ^f	(Δ) ^g	Obs.	Calc. ^f	(Δ) ^g	Obs.	Calc. ^f	(Δ) ^g
(I a)	3.50			3.42			4.20			4.18		
(I b)	2.90	2.95	0.00	2.95	2.96	-0.01	3.40	3.39	-0.01	3.68	3.69	-0.01
(I c)	3.00	2.99	0.01	3.08	3.06	0.02	3.50	3.50	0.00	3.81	3.79	0.02
(I d)	3.67	3.66	0.01	3.67	3.65	0.02	3.92	3.92	0.00	3.94	3.93	0.01
(I e)	3.65	3.65	0.00	3.65	3.65	0.00	3.75	3.74	0.01	3.81	3.83	-0.02
(I f)	3.04	3.02	0.02	3.17	3.17	0.00	3.65	3.64	0.01	3.71	3.72	-0.01
(I g)	3.23	3.24	-0.01	3.20	3.24	-0.04	3.60	3.61	-0.01	3.72	3.69	0.03
(I h)	3.15	3.14	0.01	3.15	3.11	0.04	3.55	3.54	0.01	3.62	3.62	0.00
(II a) ^h	2.30			2.00			3.25			3.54		
(II b) ^h	3.21			3.21			3.72			3.74		
(II c) ^h	3.30			3.48			3.70			3.64		
(II d) ^h	3.13			3.20			3.60			3.63		
(II e) ^h	3.06			3.11			3.50			3.60		
(III) ^h	2.76			2.86								

a : Negative logarithm of the concentration for 50% inhibition of mycelial growth(pI_{50}) against the four fungi was measured by the agar medium method as described elsewhere, b : *P. oryzae*(PO). Cultivation was for 15 days at 26~28°C, c,d : *F. oxysporum f. sp. sesami* (FOS), *V. cereatosperrma* (VC). Cultivation was for a week at 27°C, e:*B. cinerea* (BC). Cultivation was for 5days at 23°C, f : The values were determined according to the equations in Table 4, g : The difference between observed and calculated values, h : Omitted from the calculation.

큰 항균활성을 나타내는 (I)에 대한 실험값(obs.)과 유도된 구조와 항균활성 관계식(Table 4)에 의한 계산값(calc.)이 잘 일치함을 알 수 있었으며, (II)와 (III)에 대하여는 electronic effect(σ)에 의존적이나 (I)보다 훨씬 약한 항균활성을 나타내므로 생략하였다. 이와 같은 사실로부터 (PO)와 (FOS)에는 σ 와 B_1 그리고 (VC)와 (BC)에는 σ , HB 및 π 의 영향으로 항균활성이 증진되며 imidazole계인 prochloraz와 triazole계인 triadimefon뿐만 아니라²³⁾ (I)과 (II)도 (VC)에 대한 항균활성이 비교적 크게 나타남을 알 수 있다. 특히, (Ia)와 (Id)가 가장 큰 항균활성을 보였으며 (VC)에 대한 (Ia)와 (Ib)의 항균활성 차($\Delta pI_{50}=0.80$)는 2-nitro group으로 인한 결과로 생각된다

Parameter focusing

Bioactivity에 연관되어 있는 key parameter를 검토하기 위하여 parameter focusing²⁴⁾을 시도하였다.

(PO)에 대한 항균활성에 미치는 σ 상수와 B_1 (Å) 사이의 parameter focusing(Fig. 1)으로부터 pI_{50} 값이 3.20 이상인 (Ia)를 제외한 (Id), (Ie), (Ig), (Iib) 및 (Iie)등의 활성 화합물들이 무리를 이루고 있으며 이들 주위의 비활성인 화합물들의 특징을 알 수 있다. 이로부터 치환기(X)의 폭(B_1)이 1.00~1.80Å이고 σ 상수가 0.23~-0.17 범위의 약한 전자 끌개 치환체들이 비교적 강한 항균활성을 나타내며 (FOS)도 같은 경향이였다.

σ 와 π 상수에 대하여 비슷한 경향을 나타내는 (BC)와 (VC)중에서 한 예로 (VC)에 대한 parameter

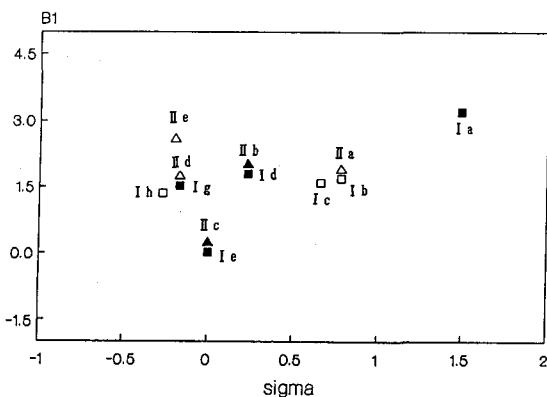


Fig. 1. Parameter focusing between B_1 and σ constants in fungicidal activity of (I) (□) and (II) (△) against *P. oryzae*.

B_1 value of (I a) is assumption value, 3.40. Active compounds(■ & ▲); Above $pI_{50}=3.20$.

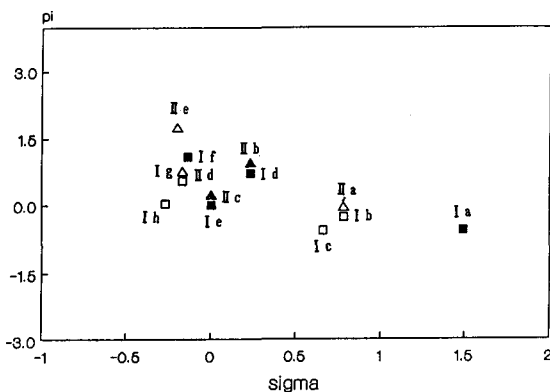


Fig. 2. Parameter focusing between π and σ constants in fungicidal activity of (I) (□) and (II) (△) against *V. ceratosperma*.

Active compounds (■ & ▲); Above $pI_{50}=3.65$.

focusing(Fig. 2)은 pI_{50} 값이 3.65 이상인 활성 화합물들 중 (Ia)를 제외한 (Id), (Ie), (If), (Iib) 및 (Iic)등의 σ 상수가 -0.14~0.23이고 π 상수가 0.00~0.71 범위의 비극성의 약한 전자 끌개 치환체들이 강한 항균활성을 나타내었다. 그러므로 (PO)와 (FOS)에는 steric parameter인 B_1 상수와 electronic effect 그리고 (BC)와 (VC)에는 hydrophobicity와 electronic effect가 항균활성에 주로 영향을 미칠 것이나 B_1 보다는 π 상수에 대한 상관성이 클 것이 예상된다.

구조와 항균활성의 상관관계

QSAR의 목적은 화합물이 존재하는 안하든 구조와 연관된 물리화학적 성질이나 또는 molecular descriptors와 생물활성 사이의 관계에 근거한 구조활성 관계를 예측하는데 있으며 pesticide design과 action mode를 이해하는데 이용된다²⁵⁾. 일련의 화합물에 대한 QSAR을 설명하기 위하여 biological response는 hydrophobic effect(π)와 electronic effect(σ) 그리고 steric effect(B_1)등의 3가지 주된 성질의 선형 함수로 가정하였다.

Hydrophobicity는 화합물이 생체내의 작용점에 도달하는 확률에 관련된 것이고²⁷⁾ electronic factor와 steric factor는 receptor와의 상호작용이나 반응의 가능성을 의미하며 특히, electronic factor는 화합물의 이온화 정도나 그에 관련된 영향에 관한 요소이다.

한 예로, (PO)에 대한 항균활성은 hydrophobicity의 기여 정도가 낮은 반면에 electronic effect(σ)가 크게 영향을 미치고 있음을 알 수 있으며²⁶⁾ (Ia)가 크게 벗

어나 있는 σ 와 항균활성 사이의 포물선 관계 (Fig. 3) 2차식으로 부터 (I)이 (II)보다 약 0.6배 큰 항균활성을 나타내고 있다. (I)과 (II)의 electronic effect (적정값 : (I); 0.06, (II); 0.22)는 센 전자 밀계($\rho(0)$)나 센 전자 끌계($\rho(0)$)일수록 항균활성이 급격히 감소하고 있으며 (FOS)도 같은 경향이였다. 한편, (VC)의 경우 (Fig. 4)에도 (I)이 (II)보다 0.7배 큰 항균활성을 나타내고 있으며 electronic effect(적정값 : (I); 0.21, (II); 0.06)는 (BC)도 비슷한 경향이였다. 특히, (BC)와 (VC)에서는 p-chloro 치환체 (I d)가 제일 활성이 컸으며 이는 para-halogen 치환azole계 항균제의 항균활성이 증가되는 경우²⁸⁾와 비슷하다.

이와같은 σ 상수와 항균 활성사이의 비직선형 포물선 관계는 치환기에 따라 항균 반응 메카니즘이 변화하든가²⁹⁾, 단일 메카니즘에서 치환기 변화에 따라 전이 상태 구조가 달라지든가³⁰⁾, 전이 상태의 안정성에 미치는 치환기의 작용이 다른 이유에 기인하든가³¹⁾ 또는 극성효과와 공명 사이의 요인이 치환기에 의존적인 원인³²⁾으로 항균 작용의 반응속도 결정 단계가 결합 파괴에서 결합형성으로 변화하기 때문으로 판단된다.

치환기(X)가 항균활성에 미치는 QSAR 분석 결과 (Table 4), 항균활성과 σ 및 π 와 B₁과는 모두 포물선 관계를 보이고 있으며 electronic effect(적정값(PO), (FOS)=0.07~0.15 ; (H), (VC), (BC)=0.23~0.28 ; (C1))가 제일 큰 영향을 미치고 있다. (PO)와 (FOS)에 대하여는 STERIMOL parameter인 B₁과의 관계로부터 receptor의 반응점 크기가 1.40(Å) 이상이어야 함을 예상할 수 있다. 그러나 (VC)와 (BC)의 경우에는 π 상수(적정값, 0.70;C1)가 항균활성에 크게 기여하고 있다. π 값은 화합물이 한 phase에서 또다른 phase로의 이동에 따른 자유에너지 관계의 척도로서 양의 π 값은 비극성 치환기를 가진 (I)이 fungus cell 속으로 침투가 촉진되거나 receptor의 작용점과 hydrophobic bond 형성에 기여함으로써 항균활성이 증진됨을 의미하고 있다. 또한 H 결합성을 나타내는 HB 상수를 지시변수로 취하여 (3)식과 (4)식을 유도한 바, H 결합성에 의한 항균활성은 (BC)보다 (VC)에 더 영향이 미치고 있음을 나타내었다.

한편 (II)는 (I)의 경우와 마찬가지로 electronic effect (적정값, 0.00~0.27)가 제일 크게 영향을 미치며 (PO)를 제외하고는 π 상수가 항균활성에 기여하고 있음을 알 수 있었다. 이와같이 항균활성(Table 3)은 QSAR식으로 계산된 값(calc.)과 실험 측정값(obs.)이

잘 일치하므로 (I) 유도체중 phenoxy group의 para 치환기의 효과들에 대한 정량적인 구조-활성 관계를 잘 설명할 수 있었으며 항균활성에 대한 가장 효과적인 구조적 특징을 알 수 있었다.

Fungicidal triazole³³⁾은 sterol의 14 α -demethylation인 cytochrome p-450에 의한 14 α -methylsterol의 14 α -demethylation을 방해하여 평면성인 sterol고리 구조의 α -face상에 노출된 extra methyl group들로 하여금 sterol들이 세포막의 지질 이중층으로 빠르게 채워짐³⁴⁾을 억제하여 결국 막의 무질서도 증가와 methylsterol과 demethylsterol의 조성 변화를 초래하여 세포막의 기능적 변화를 일으켜 균의 성장저해를 유발하며 비틀리어 있는 Δ^8 -sterol들도 같은 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러므로 항균제가 처리된 곰팡이 균들은 세포막 지방산의 불포화도를 감소시킴으로서 이러한 현상을 보상하려고 시도³⁵⁾하지만 그 능력은 제한적이다. 따라서 14 α -methylsterol과 Δ^8 -sterol의 증가는 fungal plasma membrane의 기능을 상실하는 요인이 된다.

(I) 유도체는 (PO)와 (FOS)보다 (VC)와 (BC)의 cytochrome p-450과 선택적인 결합으로 sterol의 14 α -demethylation을 비교적 크게 저해하는 EBI로 작용하는 것으로 믿어진다. Parameter focusing(Fig. 1 및 2)과 σ 상수와 pI₅₀값과의 관계(Fig. 3 및 4)에서 크게 벗어나 있으며 큰 활성을 나타내는 (I a)의 항균활성은 test system이 다르므로 다른 화합물과 직접 비교될 수는 없으나 센전자 끌계 치환체임에도 (I b)보다 강한 항균활성을 나타내는 이유는 2-nitro group과 methylene group의 H α 원자 사이에 분자내 H결합¹⁵⁾에 따른 proximity effect와 normal electrical effect로 설명되는 ortho effect³⁶⁾인 proximity electron withdrawing effect가 항균활성에 기여하기 때문으로 판단된다. 이와같은 요인 이외에도 산소원자(Y)의 큰 전기음성도 그리고 치환기(X)의 electronic effect¹⁵⁾가 H α 원자의 charge density를 감소시키는 요인으로 작용하여 H α 의 이탈(pKa(6.3)에 따른 근체내 receptor site에 대한 양성자화 반응이나 또는 H 결합성 때문이라고 믿어지며 triazole계 항균제의 H 결합에 의한 항균활성에 대하여는 이미 시사된 바 있다⁹⁾.

전자 친화력에 대응하는 (I) 유도체들의 LUMO와 receptor의 HOMO사이에는 charge control 반응보다 orbital control 반응이 주로 일어날 것이며 X치환기의 hydrophobicity interaction이나 polar group의 hydrogen bonding 뿐만 아니라 치환기(X)의 field effect¹⁵⁾에 의한

Table 4. Correlation equations for the antifungal activity of (I) derivatives

Fungus	Eq.No.	σ^2	σ	π^2	π	B ²	B	HB	Const.	n ^a	s ^b	r ^c	F ^d
(PO)	(1)	-1.12 (0.13)	0.17 (0.08)			2.55 (0.22)	-7.10 (0.61)		8.20 (0.39)	6 ^e	0.02	1.00	357.28
(FOS)	(2)	-1.44 (0.43)	0.44 (0.27)			1.94 (0.71)	-5.47 (1.94)		7.19 (1.25)	6 ^e	0.06	0.99	32.99
(VC)	(3)	-1.85 (0.15)	0.87 (0.07)	-0.15 (0.04)	2.55 (0.22)			0.17 (0.04)	3.74 (0.02)	7 ^f	0.02	0.99	81.18
(BC)	(4)	-1.16 (0.28)	0.67 (0.14)	-0.02 (0.07)	0.03 (0.08)			0.06 (0.08)	3.83 (0.04)	7 ^f	0.04	0.99	8.29

a : The number of data used in the correlation., b : Standard deviation., c : Multiple correlation coefficient., d : Calculated F values., e : Not include (I a) and (I f), f : Not include (I a).

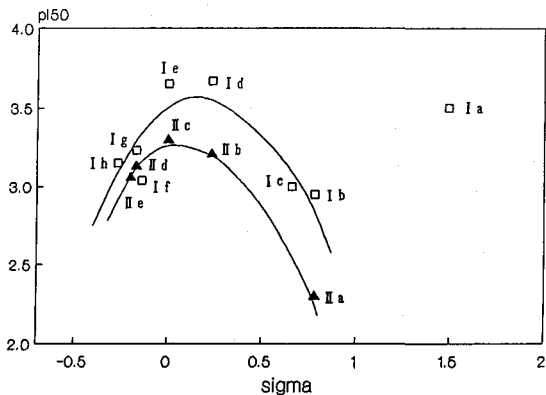


Fig. 3. Relationship between fungicidal activity (pi_{50}) of (I) (□) and (II) (▲), and σ constant *in vitro* against *P. oryzae*.

(I) : $pi_{50} = 1.50\sigma - 2.40\sigma^2 + 3.50$ ($r = 0.86$) and (II) : $pi_{50} = 0.44\sigma - 3.67\sigma^2 + 3.30$ ($r = 0.98$)

methylene group의 charge effect도 반응에 기여할 것으로 판단된다. 그러나 active lead compound들의 탐색과 효과적인 농약을 개발하기 위하여는 QSAR 분석과 이에 따른 pesticide design 및 action mode에 관한 이해는 물론, 환경 독성에 관한 QSAR연구도 지속적으로 이루어져야 하겠다.

다음 연구 과제로는 일련의 새로운 triazole계 화합물의 제조활성과 QSAR에 관하여 보고하고자 한다.

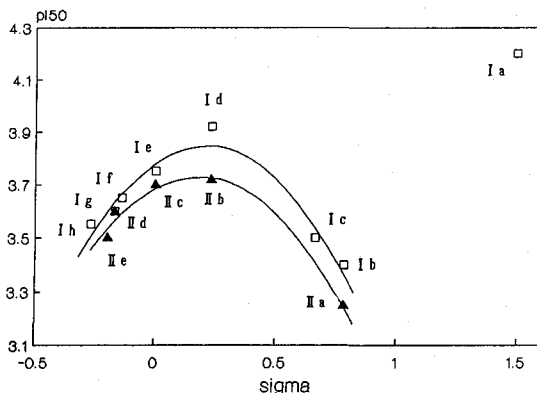


Fig. 4. Relationship between fungicidal activity (pi_{50}) of (I) (□) and (II) (▲), and σ constant *in vitro* against *V. ceratosperma*.

(I) : $pi_{50} = 0.63\sigma - 1.49\sigma^2 + 3.79$ ($r = 0.96$) and (II) : $pi_{50} = 0.50\sigma - 3.69\sigma^2 + 3.69$ ($r = 0.99$)

謝 辭

본 연구는 문교부 학술진흥재단의 연구비 지원 (1988. 6.~1990. 5.)에 의하여 이루어진 것으로 이에 깊은 감사를 드리며 도움말 주신 Kyoto대학의 T. Fujita교수에게도 사의를 포함합니다.

참 고 문 헌

- Houslay M. D. and Stanley K. K. : Dynamics of Biological Membranes, Wiley, Chichester, (1982)
- Magee P. S., Kohn G. K. and Menn J. J. eds. : Pesticides Synthesis through Rational Approachs, pp. 65~82, American Chemical Soc., Washington, D. C. (1984)
- Gradher P., Mercer E. I., Baldwin B. C. and Wiggins T. E. : Pest. Biochem. and Phys., 19 : 1~10(1983)
- Mitropoulos K. A., Gibbons G. F., Connel C. M. and Woods R. A. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 71 : 892~900(1976)
- Siegel M. R. and Sisler H. D. : Antifungal Compounds, 2 : 277, Marcel Dekker Inc., New York (1977)

6. Gibbons G. F., Pulliger C. R., Mitropoulos K. A. : J. Biochem., 183 : 309(1973)
7. Miyamoto J. and Kearney P. C. eds. : Pesticide Chemistry, 1 : pp. 55~65 & pp. 233~232, Pergamon, New York (1982)
8. Gozzo F., Masoero M., Quadrelli L. and Zagni A. : Pestic. Sci., 11 : 314(1980)
9. Quinn J. A., Fujimoto T. T., Egan A. R. and Shaber S. H. : pestic. sci., 17 : 357(1986)
10. Sakai M., Takano H. and Kato T. : Agric. Biol. Chem., 51 : 1727(1987)
11. a) Boschi P. M., Gozzo F., Longoni A. : Agric Biol. Chem., 11 : 305(1980), b) Sung N. D. and Park H. J. : Unpublished (1989) c) Takano H., Oguri Y. and Kato T. : J. Pesticide Sci., 11 : 373(1986)
12. Burckhalter J. H., Stephens V. C. and R. Hall L. A. : J. Am. Chem. Soc., 74 : 3868(1952)
13. Kartritzky A. R., Rachwal S. and Rachwal B. : J. Chem. Soc., Perkin Trans. I : 791(1987)
14. Kartritzky A. R., Rachwal S., Caster K. C., Mahmi F., Saw K. W. and Rubio O. : J. Chem. Soc., Perkin Trans. I : 781(1987)
15. Sung N. D. : J. Korean Chem. Soc., 33 : 538(1989)
16. Quantum Chemistry Program Exchange, Dept. of Chem., Indiana Univ., Bloomington, In. 47404. U.S.A.
17. Hansch C. and Leo A. : Substituents Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1979)
18. Coburn R. A. : QSAR-PC : PAR, Biosoft, Cambridge, U. K. (1987)
19. Taft R. W. ed. : Prog. Phys. Org. Chem., Fujita T. : Substituents Effects in the Partition Coefficient of Disubstituted Benzenes., 14 : 75(1983)
20. Verloop A. And Tipker J. : Pestic. Sci., 7 : 379 (1976)
21. Fukami J., Vesugi Y., Ishizuk K. and Tonizawa : Methods in Pesticide Science, Soft Science, Tokyo, (1978)
22. Reeds C. W. and Storr R. C. : J. Chem. Soc., (C) : 1974(1969)
23. Hong J. U., Lee D. J. and Kim J. E. : J. Korean Agri. Chem. Soc., 32(3) : 270(1989)
24. Magee P. S. : IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment, ed. by Miyamoto J. and Kearney P. C., Vol. 1 : pp. 251~260, Pergamon Press, Oxford and New York
25. Cavallito C. J. ed. : Structure-Activity Relationships, Pergamon, Oxford (1973)
26. Hansch C. and Fujita T. : J. Am. Chem. Soc., 86 : 1616(1964)
27. Esser H. O. : Pestic. Sci., 17 : 265~276(1986)
28. Sasaki M., Kato T., Yamamoto S. and Mukai K. : J. Pesticide Sci., 9 : 717(1984)
29. Graczyk D. G., Taylor J. W. and Turnquist C. R. : J. Am. Chem. Soc., 100 : 7333(1978)
30. Schardt F. L., Bentley T. W. and Schleyer P. V. R. : J. Am. Chem. Soc., 98 : 7667(1976)
31. Young D. R. and Jencks W. P. : *ibid.*, 101 : 3288 (1979)
32. Westaway K. C. and Waszczylo Z. : Can. J. Chem., 60 : 2500(1982)
33. Baldwin B. C. and Wiggins T. E. : Pestic. Sci., 15 : 156(1984)
34. Buttke T. M. and Bloch K. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 92 : 229(1980)
35. Astin A. M. and Haslam J. M. : Biochem. J., 166 : 275(1977)
36. Taft R. W. ed. : Prog. Phys. Org. Chem., M. Charton : The Quantitative Treatment of the Ortho Effect. 8 : 235~317, John Wiley & Sons, New York, (1971)

Synthesis and quantitative structure-activity relationships(QSAR) analysis of 1-(phenoxy)methyl benzotriazole derivatives as new fungicide

Nack-Do Sung, Chi-Hwan Lim, Woo-Young Choi, Thoung-Sung Ko and Ki-Sung Kwon (Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea)

Abstract : The structure-antifungal activity correlations between the structure of fourteen new 1-(phenoxy)methylbenzotriazoles (I) ($Y=O$), 1-(thiophenoxy)methylbenzotriazoles (II) ($Y=S$) and 1-(azidomethyl)benzotriazole (III) derivatives were synthesized, and their activity, fifty percent inhibition of mycelial growth(pl_{50}), *in vitro* against *Pyricularia oryzae*, *Fusarium oxysporum f. sp. sesami*, *Valsa ceratosperma* and *Botrytis cinerea* were investigated using a generalized QSAR method. The activity of (I) was superior to those of (II) and (III). The effect of the substituents (X) on the phenoxy group (I) was rationalized by a parabolic function of electronic (σ), steric (B_1) and hydrophobic parameter(π), and hydrogen bonding (HB). Where the optimal values of substituent on the fungicidal activity against *P. oryzae* and *F. oxysporum f. sp. sesami* are $B_1=1.40\text{\AA}$; (H) and $\sigma=0.07\sim 0.15$; (H), and those of substituent on the fungicidal activity against *V. cer*

atosperma and *B. cinerea* are $\sigma=0.23\sim 0.28$; (Cl), $\pi=0.70$; (Cl), respectively. The most effective compound (I a) and (I d) were examined in this study.