

N-치환 phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide의 정량적구조활성상관관계

김용환 · 박창규*

동양화학공업(주) 중앙연구소, *서울대학교 농업생명과학대학 농화학과

초록 : N-치환 phenyl-5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide 45종을 합성, *Rhizoctonia solani*에 대한 50% 균사생육저해율(EC₅₀)을 검정한 후 구조활성상관관계를 규명하기 위해 화합물의 소수성 파라메타인 log k', 치환기의 소수성 파라메타 π, 전자적 파라메타인 Hammett 치환상수 σ 및 입체적 파라메타인 STERIMOL 상수 L을 사용하여 다중회귀식을 도출하였다(식 (8)). 이 식에 의해 83%의 생리활성변화가 유의성있게 해석되었으며 활성에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 화합물의 체내흡수 및 작용점으로서의 이행에 관여하는 log k'으로 밝혀졌고 그 밖에 phenyl 고리의 2번위치와 3번위치 치환기의 장축을 표현하는 입체적 파라메타인 L₃과 L₄ 등도 활성을 지배하는 인자로 확인되었다(1992년 8월 17일 접수, 1992년 9월 19일 수리).

Carboxamide계열의 화합물은 1930년대 salicylamide의 살균력¹⁾이 보고된 이래 많은 연구가 진행되어 왔으며 특히 1966년 최초의 침투성 살균제인 carboxin²⁾이 합성되었고 이어서 oxycarboxin,²⁾ pyracarbolid,³⁾ flutolanil,⁴⁾ mepronil⁵⁾ 등이 *Basidiomycetes*에 우수한 활성을 보여주는 살균제로 개발되었다. 이들 carboxamide 살균제들은 공통적으로 α, β-불포화 anilide 골격을 갖고 있으며 carboxamide기의 β탄소의 치환기가 cis배치를 가질 때 살균력이 크다고 알려져 있다.⁶⁾ 이러한 α, β-불포화요건을 충족하는 carboxamide의 치환고리에는 oxathiin 이외에 benzene,⁷⁾ furan,⁸⁾ dihydrofuran,⁹⁾ thiophene,¹⁰⁾ thiazole,¹¹⁾ pyridine¹²⁾ 및 pyrazole¹³⁾ 등이 있다. 본 연구자들은 전보에서 pyrazole 고리가 도입된 N-치환 phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide 유도체가 *Rhizoctonia solani*(벼 잎집무늬마름병)의 균사생육저해에 효과가 높음을 보고한 바 있다.¹⁴⁾

본 연구에서는 25종의 N-치환 phenyl-5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide를 합성한 후 전보에서 합성한 20종의 화합물을 합한 45종의 화합물을 대상으로 probit 방법으로 EC₅₀을 산출하였으며, 치환기의 물리화학적 파라메타를 도입하여 다중회귀분석을 통해 구조활성상관관계를 정량적으로 도출하고 이에 대한 생물화학적 해석을 시도하였다.

재료 및 방법

분석기기

¹H-NMR spectrum은 Bruker AM 300LL(Germany)을 사용하여 얻었으며 내부표준물질로 tetramethylsilane, 용매로는 dimethylsulfoxide-d₆를 사용하였다. HPLC는 Waters 590EF(USA)에 C₁₈(ODS) 역상 column(Waters, 3.9×250 mm, 10 μm particle size)를 부착하여 사용하였으며 용매조성은 methanol : water(8 : 2, v/v), 유속은 0.8 ml/min, 흡광도측정파장은 241 nm이었다.

합성

5-Chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carbonyl chloride를 phenyl 고리가 치환된 aniline과 반응시켜 목적한 화합물들을 얻었으며 그 방법은 전보¹⁴⁾에 준하였다.

생리활성검정

실험에 사용한 *R. solani*는 농약연구소에서 분양받았으며 PDA배지(Difco, USA)에서 배양하여 사용하였다. 생리활성의 차이에 따라 배지중 약액농도가 100, 50, 25, 12, 6, 3 및 1 ppm이 되도록 제조하였으며 기타 방법은 전보¹⁴⁾에 준하였다. 균사생육저해율은 식 (1)의 방법으로 산출하였다.

Keywords : N-Substituted phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamides, fungicidal activity, QSAR, multiple regression

Corresponding author : Y. W. Kim

$$\text{균사생장저해율 (\%)} = \frac{a-b}{a} \times 100 \quad (1)$$

여기서

a : 무처리구의 평균균총직경(mm)

b : 처리구의 평균균총직경(mm)

합성한 화합물의 생리활성정도는 각 약제의 균사생육 저해율(%)을 probit 수치로 전환한 다음 처리농도(μM)의 대수값에 대하여 plotting, $Y(\text{probit}) = 5(50\% \text{에 해당하는 probit값})$ 에 대응하는 농도값을 구하여 $EC_{50}(\mu\text{M})$ 을 정하였다.

합성화합물의 소수성측정

역상 ODS column이 부착된 HPLC를 이용하여 합성 화합물의 소수적 성질을 측정하였다. 사용한 HPLC와 사용조건은 전술한 내용과 같다. HPLC상의 머무름시간(min)으로부터 아래 식 (2)의 chromatographic capacity factor (k')를 구하였다.

$$k' = \frac{(t_R - t_0)}{t_0} \quad (2)$$

여기서

t_R : 화합물의 머무름 시간(min)

t_0 : Column 내에서 머무르지 않는 비고물질의 용출시간(min)

이렇게 얻은 $\log k'$ 값을 소수성을 표현하는 지수로 사용하고자 합성한 화합물들의 1-octanol/물간의 분배계수인 P의 상용대수값($\log P$)과의 상관관계를 조사하였다. $\log P$ 는 플라스크진탕법¹⁵⁾(shake flask method)을 이용하여 측정하였다. Octanol층과 물층의 분배정도는 HPLC를 이용하여 분석하였으며, 같은 농도범위내에서 분석되도록 유기층을 100~500배 희석하여 분석하였다.

한편, 치환기의 소수성 파라메타 π 값과 HPLC의 머무름 시간간의 함수관계를 이용하여 미지 π 값에 대한 추정을 시도하였으며 이 결과를 구조활성연구에 이용하였다.

정량적구조활성상관관계

합성한 carboxamide의 치환기와 생리활성과의 구조-활성관계를 알아보기 위해 합성화합물의 소수성 파라메타, 전자적 파라메타 및 입체적 파라메타를 도입하여 다중회귀분석을 수행하였다. 사용한 소수성 파라메타는 $\log k'$ 와 $\pi^{16)}$ 이었다. 전자적 파라메타로는 Hammett 치

환상수 $\sigma^{16)}$ 와 치환기에 대한 전자적 영향을 직접적으로 받는 amide의 수소원자에 대한 NMR 상의 화학이동(ppm)을 이용하였다. 입체적 파라메타에는 Verloop¹⁷⁾가 제안된 STERIMOL 상수중 최장축 길이인 L을 사용하였다. 모든 통계적 처리는 PC용 software인 STATGRAPHICS¹⁸⁾를 이용하여 Hewlett Packard personal computer로 수행하였다. 각 파라메타들에 대한 유의성검정은 Student's t-test로, 중회귀식에 대한 유의성은 F-test로 각각 검정하였다.

결과 및 고찰

정량적인 구조활성상관관계연구에 사용한 화합물의 구조와 치환기의 물리화학적 성질을 Table 1에 수록하였다.

합성화합물의 소수성 측정

합성한 화합물의 소수적성질을 평가하기 위해 8종의 carboxamide의 분배계수(P)를 플라스크진탕법을 이용하여 측정, $\log P$ 값을 계산하여 얻었고 이 수치를 역상 HPLC상에서의 얻은 $\log k'$ 값과의 상관관계를 비교하여 식 (3)을 얻었다.

$$\text{Log } P = 4.95(0.43) \times \text{Log } k' + 0.19(0.20) \quad (3)$$

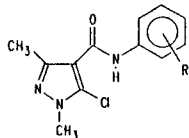
$$(n=8, r=0.98, \text{Std. Err. of Est.}=0.13)$$

위 식에서 ()의 숫자는 표준오차(standard error)를 의미한다. 여기서 column내에서 머무르지 않는 물질의 용출시간(t_0)은 indigo carmine을 이용하여 결정하였다 ($t_0=1.53 \text{ min}$). 식 (3)에서 나타나는 바와 같이 $\log P$ 값을 역상 HPLC상의 머무름 시간을 측정하여 얻은 $\log k'$ 값에 대한 일차함수관계식으로 표시할 수 있었으며 이 경우, 치환기의 위치에 영향을 받지 않았다. 식 (3)을 이용하여 계산한 π 값(π_{HPLC} 로 표현)과 Hansch 등¹⁹⁾이 benzoic acid계에서 얻은 π 값을 비교한 결과 *meta*, *para*치환은 큰 차이가 없었으나 *ortho*치환의 경우는 큰 편차가 있었다(Table 2). 이러한 차이는 극성을 갖는 amide기가 *ortho*치환기에 의해 가리워져 *meta*나 *para*치환의 경우보다 소수성이 증가하기 때문으로 판단되었다.¹⁴⁾

전자적 성질 측정

치환기에 의한 전자적영향을 평가하고 이를 구조활성상관연구에 이용하기 위해 DMSO- d_6 용매하에서 실측된 amide NH의 화학이동(δ , ppm)과 문헌¹⁹⁾에 보고된 Hammett의 치환상수 σ 값과의 관계를 비교하였다. 두 값간의

Table 1. Structures and fungicidal activity of N-substituted phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamides



Compound No	R	NMR(-NH) (DMSO-d ₆ , ppm)	log k'	log P	Substituent parameters			Fungicidal activity		
					π_2	π_3	L ₃	L ₄	$\sum\sigma$	pEC ₅₀
1	H	9.87	0.25	1.94	0.00	0.00	2.06	2.06	0.00	5.00
2	2-CH ₃	9.21	0.28	1.96	0.56	0.00	2.06	2.06	-0.17	5.33
3	2-CF ₃	9.42	0.40		0.88	0.00	2.06	2.06	0.54	4.60
4	2-F	9.40	0.35		0.14	0.00	2.06	2.06	0.06	5.09
5	2-Cl	9.24	0.58		0.71	0.00	2.06	2.06	0.23	5.32
6	2-NO ₂	10.34	0.58		-0.28	0.00	2.06	2.06	0.78	2.06 ^{d)}
7	2-OCH ₃	8.83	0.52		-0.02	0.00	2.06	2.06	-0.27	4.88
8	2-OC ₂ H ₅	8.84	0.68		0.38	0.00	2.06	2.06	-0.24	5.20
9	2-CH(CH ₃) ₃	8.80	0.73		0.85	0.00	2.06	2.06	-0.45	5.13
10	2-OC ₄ H ₉	8.81	0.93		1.55	0.00	2.06	2.06	-0.32	5.23
11	2-OC ₂ H ₅ OC ₃ H ₇	8.86	0.66		0.73 ^{a)}	0.00	2.06	2.06	-0.23 ^{b)}	5.35
12	2-OH	10.09	0.28		-0.67	0.00	2.06	2.06	-0.37	3.90
13	2-COOH	11.55	-0.31		-0.32	0.00	2.06	2.06	0.45	-1.23 ^{d)}
14	3-CH ₃	9.77	0.34		0.00	0.56	3.00	2.06	-0.07	5.47
15	3-C ₂ H ₅	9.79	0.43		0.00	1.02	4.11	2.06	-0.07	5.61
16	3-CF ₃	10.23	0.40		0.00	0.88	3.30	2.06	0.43	5.37
17	3-F	10.08	0.30		0.00	0.14	2.65	2.06	0.34	4.82
18	3-Cl	10.05	0.41		0.00	0.71	3.52	2.06	0.37	4.93
19	3-CN	10.17	0.25		0.00	-0.57	4.23	2.06	0.56	3.90
20	3-NO ₂	10.35	0.31		0.00	-0.28	3.44	2.06	0.71	3.26 ^{d)}
21	3-OCH ₃	9.83	0.27	2.11	0.00	-0.02	3.98	2.06	0.12	5.36
22	3-OC ₂ H ₅	9.82	0.33	2.57	0.00	0.38	4.92	2.06	0.10	5.82
23	3-OCH(CH ₃) ₂	9.79	0.45		0.00	0.85	4.59	2.06	0.10	5.96
24	3-OC ₄ H ₉	9.81	0.60	3.50	0.00	1.55	6.99	2.06	0.10	6.35
25	3-OC ₃ H ₇ (CH ₃) ₂	9.80	0.71		0.00	2.11 ^{a)}	6.99	2.06	-0.09 ^{c)}	5.85
26	3-OC ₆ H ₁₁	9.80	1.21		0.00	4.40 ^{a)}	5.97	2.06	-0.09 ^{c)}	3.33
27	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	9.91	0.56		0.00	1.66	8.20	2.06	0.06 ^{c)}	6.34
28	3-OCF ₃	10.13	0.50		0.00	1.04	4.57	2.06	0.38	6.14
29	3-OC ₂ H ₄ OCH ₃	9.81	0.23		0.00	-0.09 ^{a)}	6.84	2.06	-0.07 ^{c)}	4.92
30	3-OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	9.81	0.30		0.00	0.23 ^{a)}	7.95	2.06	-0.07 ^{c)}	5.55
31	3-OC ₂ H ₄ OC ₃ H ₇	9.81	0.41		0.00	0.73 ^{a)}	8.91	2.06	-0.07 ^{c)}	5.60
32	3-OH	9.71	0.10		0.00	-0.67	2.74	2.06	0.12	3.33
33	4-CH ₃	9.70	0.35		0.00	0.00	2.06	3.00	-0.17	3.96
34	4-C ₂ H ₅	9.79	0.45		0.00	0.00	2.06	4.11	-0.15	3.97
35	4-CF ₃	10.21	0.44		0.00	0.00	2.06	3.30	0.54	3.75
36	4-F	9.80	0.28		0.00	0.00	2.06	2.65	0.06	4.75
37	4-Cl	10.02	0.41	2.60	0.00	0.00	2.06	3.52	0.23	3.96
38	4-Br	10.01	0.46	3.02	0.00	0.00	2.06	3.83	0.23	3.68
39	4-CN	10.29	0.23		0.00	0.00	2.06	4.23	0.66	3.68
40	4-NO ₂	10.48	0.35		0.00	0.00	2.06	3.44	0.78	4.71 ^{d)}
41	4-OCH ₃	9.70	0.23	1.82	0.00	0.00	2.06	3.98	-0.27	4.71
42	4-OC ₂ H ₅	9.70	0.32		0.00	0.00	2.06	4.92	-0.24	3.96
43	4-OCH(CH ₃) ₂	9.68	0.37		0.00	0.00	2.06	4.59	-0.45	4.12
44	4-OCF ₃	10.05	0.50		0.00	0.00	2.06	4.57	0.35	3.69
45	4-OH	9.58	0.07		0.00	0.00	2.06	2.74	-0.37	3.34

^{a)} Calculated by equation 3^{b)} Calculated by equation 4^{c)} Calculated by equation 5^{d)} Not used in formulating equation 8.

상관관계분석결과(여기서 σ_o 는 σ_p 값을 원용하였다.)

· *Ortho* 치환

$$Y = 0.64(0.16) \times X - 5.89(1.45) \quad (4)$$

(n=10, r=0.82, Std. Err. of Est.=0.24)

· *Meta* 치환

$$Y = 1.18(0.11) \times X - 11.52(1.11) \quad (5)$$

(n=13, r=0.95, Std. Eff. of Est.=0.08)

· *Para* 치환

$$Y = 1.41(0.10) \times X - 13.94(0.96) \quad (6)$$

(n=13, r=0.98, Std. Err. of Est.=0.09)

Ortho 치환의 경우 상관계수(r)가 상대적으로 낮게 나타난 것은 amide기가 *ortho* 치환기에 의해 입체적인 장애²⁰⁾(*ortho effect*)를 받은 것을 고려하지 않고 σ_p 값을 사용했기 때문으로 생각된다. 치환기에 의한 입체적 장애가 없는 *meta*, *para* 치환의 -NH 화학이동값과 σ 값을 비교하여 식 (7)을 얻었다.

$$Y = -13.27(0.85) + 1.35(0.09) \times X \quad (7)$$

(n=25, r=0.96, Std. Error of Est.=0.10)

σ 값이 문헌에 보고되지 않은 경우에는 위의 식 (7)을 이용하여 proton 화학이동에 대응하는 σ 값의 추정치를 구하였다. 위 식에서 σ 값과 proton 화학이동값과의 상관관계($r > 0.95$)가 매우 높은 사실은 σ 값 대신에 수소원자의 전자밀도와 밀접한 관계를 갖으며 또한 쉽게 실측치를 얻을 수 있는 화학이동 결과를 구조활성상관연구의 전자적 파라메타로 직접 이용할 수 있음을 보여준다.²¹⁾

정량적구조활성상관관계

Table 1에 수록한 물리화학적 파라메타를 독립변수로, 생리활성을 표현하는 pEC_{50} 을 종속변수로 하여 중회귀 분석(multiple regression)을 수행하였다. 사용한 인자들 간의 우발적인 상관을 예방하기 위해 최대사용변수를 화합물 갯수의 1/5인 5개로 한정하였다.²²⁾ 상관관계가 큰 순으로 변수의 사용을 결정하였으며 그 결과 식 (8)의 구조활성상관관계식을 얻었다.

$$pEC_{50} = -7.86(0.86)(\log k')^2 + 6.85(0.94)\log k' + 1.20(0.26)\pi_2 + 0.58(0.16)\pi_3 - 0.31(0.08)L_4 - 0.77(0.22)\sum\sigma - 0.05(0.02)L_3^2 + 0.56(0.21)L_3 + 2.91(0.60) \quad (8)$$

(n=41, s=0.37, r²=0.83, F=24.75, P=0.00)

여기서 n은 화합물의 갯수, r은 자유도가 보정된 상

관계수, s는 표준오차, F는 F-test통계치, P는 유의수준을 의미한다. 치환기중 극성이 매우 큰 nitro기와 carboxyl기는 예상보다 훨씬 낮은 결과를 나타내 회귀식유도 과정에서 제외하였다. Table 3에 식 (8)의 유도과정을 수록하였으며 각 독립변수의 계수들에 대한 t-test결과와 회귀식에 대한 분산분석 결과를 각각 Table 4와 Table 5에 나타내었다. Fig. 1은 식 (8)에 의한 활성의 실측치와 예측치의 관계를 보여주고 있으며 이 식에 의해 실측치의 분산중 83%가 해석되었으며 따라서 $(1-r^2) \times 100$ 인 17%는 사용한 변수들에 의해서는 해석되지 않았다. 각 변수들간의 상관성 유무를 검정하기 위해 작성한 Table 6의 squared correlation matrix는 사용한 각 변수들이 상호 독립적임을 보여주어(squared correlation coefficient < 0.3) 사용된 변수들이 통계적인 의미를 갖고있음을 확인하였다. Log k'의 경우 활성에 대해 이차함수관계를 보였으며 그 정점인 최적치(logk k_o')는 0.44(추정 log P× 2.84)에서 존재하였다. 이 수치는 Hartley와 Graham-Bryce²³⁾의 제안에 의하면 침투성을 갖는 농약의 범주에 속하는 것으로 식물체내의 체관부에서의 이동이 용이하게 일어날 것으로 예상된다. Log k'이 처리부위에서 세포내 작용점까지의 생체막 통과 및 이행에 관련된 소수성 파라메타임에 비해 또 다른 소수성파라메타인 π 는 치환기의 도입에 따른 소수성의 변화를 표현하는 인자로

Table 2. Estimation of π value from chromatographic capacity factor(k')

Compound No.	Substituent (R)	log k'	$\pi_{HPLC}^a)$	$\pi_{lit}^b)$	$\Delta\pi$ (HPLC-lit)
1	H	0.25	0.00	0.00	0.00
4	2-F	0.35	0.46	0.14	0.21
5	2-Cl	0.58	1.51	0.71	1.20
8	2-OCH ₃	0.68	1.97	0.38	1.59
9	2-OCH(CH ₃) ₂	0.73	2.20	0.85	1.35
17	3-F	0.30	0.23	0.14	0.09
18	3-Cl	0.41	0.73	0.71	0.02
22	3-OC ₂ H ₅	0.33	0.36	0.38	-0.02
23	3-OCH(CH ₃) ₂	0.45	0.92	0.85	0.07
29	3-OC ₂ H ₅ OCH ₃	0.23	-0.09	- ^{c)}	
30	3-OC ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	0.30	0.23	-	
31	3-OC ₂ H ₅ OC ₃ H ₇	0.41	0.73	-	
36	4-F	0.28	0.14	0.30	-0.16
37	4-Cl	0.41	0.73	0.71	0.02
43	4-OCH(CH ₃) ₂	0.37	0.55	0.85	-0.30

^{a)} Calculated by equation 3.

^{b)} Literature value¹⁹⁾

^{c)} Data not available

Table 3. Development of equation 8: $pEC_{50} = a \log k' + b(\log k')^2 + c\pi_2 + d\pi_3 + eL_4 + f\sum\sigma + gL_3 + h(L_3)^2 + i$

Eqn	a	b	c	d	e	f	g	h	i	n	s	r ²	F	P
8-1	0.79 (0.64)								4.47 (0.31)	41	0.87	0.01	1.51	0.23
8-2	7.31 (1.85)	-5.62 (1.52)							2.96 (0.49)	41	0.76	0.25	7.82	0.01
8-3	7.77 (1.70)	-7.19 (1.49)	0.52 (0.18)						2.93 (0.45)	41	0.69	0.38	9.05	0.01
8-4	6.34 (1.47)	-8.15 (1.28)	1.05 (0.20)	1.53 (0.38)					3.38 (0.39)	41	0.58	0.56	13.66	0.01
8-5	6.75 (1.14)	-7.83 (0.99)	0.77 (0.16)	1.01 (0.31)	-0.44 (0.09)				4.43 (0.37)	41	0.45	0.74	23.54	0.01
8-6	6.92 (1.04)	-8.31 (0.92)	0.85 (0.15)	1.10 (0.29)	-0.44 (0.08)	-0.65 (0.23)			4.44 (0.34)	41	0.41	0.78	24.68	0.01
8-7	6.63 (0.99)	-7.72 (0.91)	0.65 (0.17)	1.11 (0.27)	-0.37 (0.08)	-0.61 (0.22)	0.10 (0.04)		4.01 (0.37)	41	0.39	0.80	24.50	0.01
8	6.85 (0.94)	-7.86 (0.86)	0.58 (0.16)	1.20 (0.26)	-0.31 (0.08)	-0.77 (0.22)	0.56 (0.21)	-0.05 (0.02)	2.91 (0.60)	41	0.37	0.83	24.75	0.01

The 95% confidence intervals are shown in the parentheses.

n: Number of data, s: Standard deviation, r: Correlation coefficient, F: F statistic, P: Significance level.

Table 4. Regression results for equation 8

Independent variable	Coefficient	Std. error	t-Value	Sig. level
Constant	2.91	0.60	4.86	0.01
log k'	6.85	0.94	7.27	0.01
(log k') ²	-7.86	0.86	-9.18	0.01
π_2	1.20	0.26	4.66	0.01
π_3	0.58	0.16	3.62	0.01
L ₄	-0.31	0.08	-3.77	0.01
L ₃	0.56	0.21	2.68	0.02
(L ₃) ²	-0.04	0.20	-2.26	0.04
$\sum\sigma$	-0.77	0.22	-3.52	0.01

r²(Adj.)=0.83, SE=0.37

작용부위의 친수성 또는 소수성 정도와 연관지어 생각할 수 있다.²⁴⁾ 식 (8)에서 π_2 와 π_3 의 계수가 양이므로 2, 3번 치환기가 소수성일수록 생리활성도 따라서 증가함을 알 수 있으며 이는 2, 3번 치환기에 대응하는 작용부위도 역시 소수성임을 시사한다. 반면에 *para* 치환의 경우는 길이가 증가함에 따라 활성이 감소하는 입체적장애가 존재하였다. 이 결과는 phenyl 고리주변이 소수성 분위기이며 또한 공간적인 제약이 존재함을 보였다. 한편 치환기에 의한 전자적효과는 전자밀도로 치환시($\sigma < 0$) 활성의 증대가 예상되었다($f = -0.77$). 그러나 같은 carboxamide계인 flutolanil의 경우 amide NH의 화학이동이 10.49 ppm에서 나타나고 carboxin의 경우에는 9.82 ppm

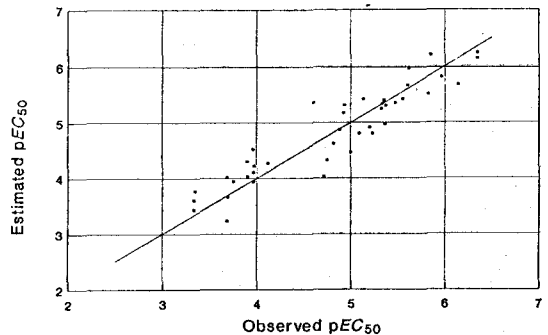


Fig. 1. Observed vs. estimated *in vitro* fungicidal activity of N-substituted phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamides against *Rhizoctonia solani*. Estimated values were calculated by equation 8. The regression line is significant at P=0.01 level.

Table 5. Analysis of variance for equation 8

Source	Sum of squares	DF	Mean square	F-Ratio	P-Value
Model	26.43	8	3.30	24.75	0.01
Error	4.27	32	0.13		
Total (Corr)	30.70	40			

r²=0.86, r²(Adj, for d.f.)=0.83

에서 나타나는 점으로 미루어 볼 때 amide의 전자밀도에

Table 6. Squared correlation matrix for interrelationship of variables in equation 8

	log k'	(log k') ²	π ₃	π ₂	L ₄	∑σ	L ₃	(L ₃) ²
log k'	1.00							
(log k') ²	0.66	1.00						
π ₃	0.00	0.21	1.00					
π ₂	0.05	0.04	0.30	0.12	1.00			
L ₄	0.00	0.00	0.00	0.12	0.01	1.00		
∑σ	0.01	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01	1.00	
L ₃	0.01	0.00	0.09	0.02	0.18	0.09	0.09	1.00
(L ₃) ²	0.01	0.01	0.04	0.02	0.13	0.10	0.96	1.00

의한 수소결합능력이 활성에 직접적인 영향을 준다고 보다는 phenyl 고리의 치환기의 자체 부분구조가 활성에 보다 큰 영향을 미친다고 판단된다.

참 고 문 헌

- Martin, H. and Salmon, E. S.: J. Agric., 24 : 469 (1934)
- Von Schmeling, B. and Kulka, M.: Science, 152 : 659(1966)
- Jank, B. and Grossman, F.: Pestic. Sci., 2 : 43(1974)
- Yabutani, K., Hirano, A. and Ikeda, K.: Jpn. Kokai Tokyo Koho, 53 : 116, 344(1978)
- Taniguchi, M. and Chiyomaru, I.: Japan Kokai, 52 : 116, 432(1977)
- Kuhn, P. J.: In "Mode of Action of Antifungal Agents", Trinci, A. P. and Pyley, J. F. ed., p. 155, Cambridge University Press, Cambridge, UK(1983)
- White, G. A., Thorn, G. D. and Georgopoulos, S. G.: Pest. Biochem. Physiol., 9 : 165(1978)
- Pommer, E. H. and Zeeh, B.: Pestic. Sci., 8 : 320 (1977)
- Ten Haken, P. and Dunn, C. L.: In "Proc. 6th Br. Insectic. Fungic. Conf", Vol. 2, p. 453(1971)
- White, G. A., Thorn, G. D. and Georgopoulos, S. G.: Pest. Biochem. Physiol., 9 : 165(1978)
- Mathre, D. E.: J. Agric. Food Chem., 19 : 872(1971)
- Oda, M., Sasaki, N., Sakaki, T., Nonaka, N., Yamagishi, K. and Tomita, H.: J. Pesticide Sci., 17 : 91 (1992)
- Huppertz, J. L., Philips, J. N. and Witzens, B.: Agric. Biol. Chem., 48 : 45(1984)
- 김용환, 전원배, 박창규: 韓國農化學會誌, 35 : 87(1992)
- Leo, A., Hansch, C. and Elkins, D.: Chemical Reviews, 71 : 525(1971)
- Hansch, C. and Fujita, T.: J. Am. Chem. Soc., 86 : 1616(1963)
- Verloop, A.: In "Human Welfare and the Environment", Vol. 1, Doyle, P. and Fujita, T. ed., Pergamon Press, Oxford, UK(1983)
- STATGRAPHICS, Version 4.0, STSC(1989)
- Hansch, C., Leo, A., Unger, S. H., Kim, K. H., Nikaitani, D. and Lien, E. J.: J. Med. Chem., 16 : 1207 (1973)
- Nishioka, T., Fujita, T., Kitamura, K. and Nakajima, M.: J. Org. Chem., 40 : 2520(1975)
- Franke, R.: In "QSAR and Strategies in the Design of Bioactive Compounds", Seydel, J. K. ed., VCH, Weinheim, Germany(1984)
- Topliss, J. G. and Costello, R. J.: J. Med. Chem., 15 : 1066(1972)
- Graham-Bryce, I. J.: ACS. Sym. Ser. 255, Magee, P. S., Kohn, G. K. and Menn, J. J. ed., ACS, Washington, D.C., USA(1984)
- Selassie, C. D., Li, R. L., Poe, M. and Hansch, C.: J. Med. Chem., 34 : 46(1991)

Quantitative structure-activity relationship of N-substituted phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazol-4-carboxamides

Yong-Whan Kim and Chang-Kyu Park* (OCI Research Center, Incheon 402-040, Korea,
*Department of Agricultural Chemistry, Seoul National University, Suwon 441-744, Korea)

Abstract : Mycelial growth inhibition activity of forty-one N-substituted phenyl 5-chloro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamides against *Rhizoctonia solani* was analysed quantitatively by multiple regression analysis using physicochemical parameters of substituents as independent variables and pEC_{50} as dependent variable. As a result, a quantitative structure-activity relationship was formulated using eight physicochemical parameters, which explains 83% of variance of the fungicidal activity. The most important parameter for the biological activity was $\log k'$, as related to the penetration and transport processes in the biological system. The activity also correlated with other hydrophobic parameters(π_2, π_3), an electronic parameter($\sum\sigma$), and steric parameters(STERIMOL parameters L_3, L_4).