

3-(치환(X)-phenyl)-1-(2-furyl)propenone 유도체의 항균활성

성낙도* · 강희덕¹ · 맹주양² · 신동린¹

충남대학교 농화학과, 동방 아그로(주)¹, 순천향대학 화학과²

초록 : 새로운 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)propenone, 1과 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)-3-thiophenylpropanone, 2 유도체를 합성하여 *in vitro*에서 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*, **BC**), 사과 부란병균(*Valsa ceratosperma*, **VC**), 마늘 균핵병균(*Sclerotium cepivorum*, **SC**) 및 고추 역병균(*Phytophthora capsici*, **PC**) 등의 곰팡이 균류에 대한 구조-항균활성 관계(SAR)를 알아보았다. 그 결과, 2보다 1이 비교적 큰 항균활성을 나타내었으며 특히, E(Syn)형의 4-chloro group 치환체, 1d나 비 치환체, 1a가 4가지 균종의 **BC**균에 대하여 가장 강력한 항균활성($EC_{50} = 10 \sim 11$ ppm)을 보였다. 1의 가수분해 반응속도상수(logk)와 σ 상수사이에 좋은 상관성 ($r^2 = 0.90$)으로부터 치환기 (X)의 음하전과 β 탄소원자의 양하전에 의존적인 항균활성을 나타낼 것으로 예상되었다(1994년 6월 21일 접수, 1994년 7월 25일 수리).

서 론

Furyl group이 결합되어있는 상품화 된 합성 농약으로는 3종의 살충성 pyrethroid계 화합물과 14종의 살균성 및 제초성 carbamate계 화합물들이 있다.¹⁾ 이들 17종의 furan 유도체들은 살충제(9종)가 제일 많으며 다음으로 항균제(6종), 그리고 제초제(2종)의 순으로 분류된다. 그러나 phytoalexins로는 Wyeromic acid²⁾와 Ipomeamaron 등의 천연 furan 유도체들에 대한 항균활성이 알려져 있다.³⁾

식품보존제로 furylfuramide가 사용된 예가 있었으나,⁴⁾ 근래 이 화합물은 높은 돌연변이성을 나타낼 뿐만 아니라, nitrofurane계 화합물과 같이 발암성(LD_{50} : mice 0.5 g/kg)이 알려진 이후로 사용되지 않는다.⁵⁾

Sung 등은 N-치환 benzotriazole유도체들을 합성하여 벼 도열병균(*Pyricularia oryzae*), 참깨 시들음병균(*Fusarium oxysperum* f. sp. *sesami*), 사과 부란병균(*Valsa ceratosperma*) 및 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*) 등을 효과적으로 방제할 수 있는 살균제(fungicide)를 개발하기 위한 연구의 일환으로 N-치환 benzotriazole유도체들의 정량적인 구조-활성관계(QSARs, Quantitative Structure Activity Relationships)에 대하여 연구하였으며,^{6,7)} 이들 유도체들은 항균활성 뿐만 아니라, 벼(*Oryza Sativa* L.)와 피(*Echinochloa Crus-galli*)의 광합성 반응(PS-II)에서

전자전달을 차단 함으로써 제초활성을 발현한다는 결과를 보고 한 바도 있다.⁸⁾

본 연구에서는 일련의 새로운 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)propenones, 1 및 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)-3-thiophenylpropanone, 2 유도체를 합성하고 *in vitro*에서 앞서의 연구에서 다루었던 사과 부란병균 및 잣빛 곰팡이균을 위시하여 마늘 균핵병균(*Sclerotium cepivorum*), 및 고추 역병균(*Phytophthora capsici*) 등의 곰팡이 균류에 대한 1 및 2의 구조와 항균활성과의 관계(Structure Activity Relationships, SAR)⁹⁾를 검토하고 1의 가수분해 반응 속도상수를 측정하여 반응중심인 β 탄소원자와 그의 양하전 변화가 항균활성에 미치는 영향에 관하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용된 치환-benzaldehyde, 2-acetyl-furan, thiophenol유도체 및 piperidine 등은 Aldrich 제이었고 methanol 및 chloroform 등 용매는 Merck 및 Junsei제 GR급 시약을 각각 사용하였으며 필요한 경우에는 Perrin 등의 방법에 따라 정제하였다.¹⁰⁾

기기로는 Bruker Superconduction FT-NMR, AM 300-Multinuclei Spectrophotometer, Perkin-Elmer 1338

Key words : Antifungal activity, 3-phenyl-1-(2-furyl)propenones, 3-phenyl-1-(2-furyl)-3-thiophenylpropanones, Hydrolysis rate constant, SAR.

*Corresponding author : N.-D. Sung

Grating Diffraction Infrared Spectrophotometer와 JEOL JMS-DX 303 Mass Spectrometer, Perkin-Elmer 240 CHN Analyzer 및 Beckman model UV 5260 Spectrophotometer 등을 각각 이용하였으며 화합물의 녹는점은 Fisher Johns electrothermal melting point apparatus로 측정하였다.

3-phenyl-1-(2-furyl)propenone 유도체의 합성

Reinhardt의 방법¹¹⁾을 이용하여 같은 당량의 치환-benzaldehyde(10 mM)와 2-acetylfuran(10 mM)을 methanol 30 ml에 녹이고, 염기촉매로 potassium hydroxide (0.1 M)의 알콜성 용액 5 ml를 가한 다음에 -5°C 에서 24 시간 동안 반응시켜 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)propenone 유도체, **1**를 합성하고 ethanol로 재 결정하여 흰색의 침상결정을 50~83% 수율로 얻었다.

다음에 0°C 에서 질소기체로 충전된 밀폐 용기 중의 thiophenol 유도체(1.1 mM)를 ethanol 15 ml에 녹인 **1**(1 mM)에 가하고 촉매로 piperidine(0.3 ml)을 넣은 후, 0°C 에서 3~4시간 동안 반응시켜 백색의 침전물인 3-(4-치환-phenyl)-1-(2-furyl)-3-thiophenylpropanone 유도

체, **2**를 합성하고 여과한 다음에 ethanol로 씻고 chloroform으로 재 결정하여 흰색의 침상결정을 얻었으며¹²⁾ 수율은 35~85%이었다. 합성된 화합물은 β -(4-치환-phenyl)치환체, **1a~1e**와 β -(4-치환-phenyl)thiophenyl 치환체, **2a~2e**로 각각 구분하고 화합물 별로 녹는점 그리고 원소분석 결과를 Table 1에 요약하였으며, 기기분석 결과, IR, MS 및 NMR 스펙트라로부터 합성이 원만히 이루어졌음을 확인하였다.¹³⁾

물리상수의 계산과 측정

E 및 **Z**형의 형태 이성체들에 대한 생성열 등, 여러가지 물리상수는 PC Model program¹⁴⁾을 사용하여 PC로 계산하였으며 그 결과를 Table 2에 정리하였다.

1의 가수분해 반응속도 상수는 항온조내에서 25°C 로 유지된 50% methanol 수용액에 phosphate buffer를 넣어 pH 7.0으로 조절하고 이온의 세기는 sodium chloride로 0.1 M이 되도록 한 다음에 **1**을 가하여(10^{-5} M) 시간의 경과에 따르는 시료물질의 농도변화(Abs.)를 자외선(UV) 분광기($\lambda_{\text{max}}=330$ nm, $\log\epsilon=4.79$)로 측정하고 kinetic program¹⁵⁾으로 1차반응 속도상수(k , sec^{-1})를

Table 1. Melting points and elemental analysis of 3-phenyl-1-(2-furyl)-propenones, **1** and 3-phenyl-1-(2-furyl)-3-thiophenylpropanones, **2**

Compounds	Sub. (X)	Mp. ($^{\circ}\text{C}$)	Calc. (%)		Found (%)	
			C	H	C	H
1a	4-H	88 ^a	78.8	5.1	78.6	5.2
1b	4-CH ₃	113~115	79.2	5.7	78.6	5.8
1c	4-NO ₂	157~158	64.2	3.7	64.2	3.7
1d	4-Cl	137~139	67.2	3.9	67.3	4.0
1e	4-OCH ₃	81~82	73.7	5.2	73.5	5.3
2a	4-H	105~106	74.0	5.5	74.3	5.5
2b	4-CH ₃	105~106	74.5	5.9	74.9	5.9
2c	4-NO ₂	174~175	64.6	4.5	64.7	4.7
2d	4-Cl	72~73	66.7	4.7	66.4	4.6
2e	4-OCH ₃	93~95	71.0	5.6	70.2	5.4

^aWeygand, C. and Strobelt, F.: *Ber.*, 1839 (1935)

Table 2. Physical constants of the **E** and **Z** conformer of **1a**

Conformer	MME ^a	TOR ^b	VDW ^c	DPM ^d	Hf ^e
E (<i>Syn</i>)	11.61	10.60	7.76	3.17	20.06
E (<i>Anti</i>)	12.03	13.80	7.49	2.90	20.55
Z (<i>Syn</i>)	24.63	13.80	9.38	3.42	33.34
Z (<i>Anti</i>)	24.81	11.60	9.66	3.23	34.00

^aMinimization energy (kcal/mol), ^btorsion energy (kcal/mol), ^cVan der waals force, ^ddipole moment (Debye), & ^eheat of formation (kcal/mol).

Table 3. Hydrolysis rate constants and *in-vitro* antifungal activities (EC₅₀ ppm) of 1 and 2 against the four fungi

Compds.	k ^a (T _{1/2}) ^b	BC		VC		PC		SC	
		Obs.	Calc. ^c	Obs.	Calc. ^c	Obs.	Calc. ^c	Obs.	Calc. ^c
1a	12.70 (15.1)	10.2	12.8	19.5	27.1	34.3	33.8	24.4	29.7
1b	8.55 (22.5)	11.8	10.6	21.6	17.6	44.7	48.2	31.2	27.7
1c	53.00 (3.6)	25.5	22.8	80.0	70.6	52.4	53.2	40.3	39.0
1d	21.00 (9.2)	11.1	15.8	23.5	39.9	58.3	56.0	31.4	32.4
1e	7.41 (26.0)	12.5	9.3	22.6	12.0	44.9	43.5	27.9	26.6
2a		30.3	30.3	62.0	82.4	64.8	63.7	46.2	
2b		25.2	20.1	42.0	48.0	80.7	78.4	28.6	
2c		25.9	26.9	40.0	46.6	73.5	75.7	40.1	
2d		10.7	13.1	25.4	15.7	75.1	75.2	38.1	
2e		24.6	26.1	114.4	91.0	69.1	70.2	33.3	

^aThe values (k. 10⁻⁶ sec⁻¹) were determined at pH 7.0, ^bhalf life (hour), & ^cThe values were calculated by the equations in Table 4.

계산하여 Table 3에 정리하였다.

항균성 검정

항균성 검정 대상균주는 동방 아그로(주) 기술연구소 생물 실험실에서 분리 동정한 것으로 균주 별, 배양조건은 25°C (± 1°C)에서 잿빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*, **BC**)은 5일간, 고추 역병균(*Phytophthora capsici*, **PC**)은 7일간, 사과 부란병균(*Valsa ceratosperma*, **VC**)은 28°C (± 1°C)에서 7일간 그리고 마늘 균핵병균(*Sclerotium cepivorum*, **SC**)은 20°C (± 1°C)에서 5일간 각각 배양하였다. 항균활성을 검정하기 위하여 시료물질 (**1** 및 **2**)를 acetone에 녹이고 그 저장용액을 소정의 농도가 되도록 균주의 배양배지인 potato dextrose agar(PDA)에 가하여 충분히 혼합한 다음, petri dish에 분주 배양하고 한천 회석법¹⁶⁾으로 3반복 이상 실시하였다.¹³⁾ 이 실험으로부터 균사생장이 50% 억제되는 관측된(Obs.) EC₅₀값(ppm)을 구하여 Table 3에 정리하였다.

구조-활성 관계(SAR)식의 계산

1 및 **2** 유도체의 치환기 (X)변화에 따른 항균활성을 검토하기 위하여 QSAR-PC; PAR¹⁷⁾ 프로그램을 이용하여 X의 물리-화학적 파라미터와 Obs. EC₅₀값으로 SSP(Simple substituent parameter)식 및 DSP(Dual substituent parameter)식인 SAR식을 PC로 계산하고 그 통계값을 얻었다. n은 화합물의 갯수이며 F는 상관율, r²은 수정 결정계수 그리고 s는 표준편차이다.

물리-화학적 파라미터¹⁸⁾로는 electronic(σ), molar refractivity(MR), Taft의 입체상수(Es), hydrophobicity(π,

phenol 및 benzamide solute system) 그리고 STERIMOL parameter¹⁹⁾ (L₁ 및 B₁) 등이 이용되었다.

결과 및 고찰

분자 (1a)의 형태

가장 안정한 분자의 형태를 알아보기 위하여 한가지 예로 2-furoyl group이 styryl group의 β탄소에 결합된 유형의 화합물인 3-phenyl-1-(2-furyl)-propenone, **1a**의 **E**와 **Z**형의 형태 이성질체들을 Fig. 1에 나타내었다. furfural은 furyl group과 formyl group의 두 산소원자들 사이의 배향에 따라 Syn, (O,O-cis)형과 Anti, (O,O-trans)형이 있으며 이들 사이에는 에너지차이가 작기 때문에 두 형이 모두 공존할 수 있으나 Syn형은 극성 용매 중에서 그리고 Anti형은 증기상태에서 안정하게 존재하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾

1a는 conjugate 되어있어서 공명에 의하여 2-furyl group의 회전이 억제되어 있으나 두 산소원자 사이의 반발정도가 분자의 안정성에 얼마나 큰 영향을 미치는지 알아보기 위하여 furyl group의 2번 탄소와 carbonyl 탄소사이의 단일결합을 회전축으로 하여 180도 회전된 **E**형과 **Z**형의 평면구조에 대하여 검토하였으며 **Z**형은 편의상 두 가지 경우만을 고려하였다. 이들 4가지 형태 이성질체들의 minimization energy, torsion energy, Van der Waals force, dipole moment 및 생성 열 등의 물리상수들을 계산하여 Table 2에 정리하고 그 값들을 비교 한 바, **E**(Syn) ≥ **E**(Anti) > **Z**(Syn) ≥ 및 **Z**(Anti)의 순서로 **Z**형보다 **E**형 그리고 같은 형태 중에서는 **Anti**형

보다 *Syn*형이 안정한 경향이었으며 앞서 언급된 바와 같이 *Syn*형과 *Anti*형 사이의 안정성 차이는 매우 작았다. 그러나 같은 형태중에서 *Syn*형이 *Anti*형보다 미소한 크기로 안정한 결과를 보이는것은 이들 여러가지 물리 상수의 차이가 매우 작은것으로 미루어 산소원자 사이의 반발보다는 conjugation effect가 분자의 안정화에 더 크게 기여하는 결과로 판단된다. 이상과 같은 검토에 따라 가수분해 반응이나 항균활성 반응이 일어나는 조건에서 가장 안정한 형태는 **E(Syn)**형으로 믿어진다.

항균활성 상수

4가지 곰팡이 균에대하여 화합물 별로 측정 된(Obs.) 항균 활성값과 X 치환체가 항균활성에 미치는 영향을 검토하기 위하여 유도된 수정 결정계수 (r^2)가 가장 큰 SSP식들(Table 4)에 의하여 계산 된(Calc.) 항균 활성값들(EC_{50})을 Table 3에 정리하였다. Obs.값과 Calc.값의 차가 비교적 큰것은 SSP식 중에서 가장 큰 r^2 값을 나

타내기는 하였으나 이 SSP식들이 실측치의 분산 중 대략 70%정도만이 설명이 가능하였기 때문이며 전체적으로 **1**이 **2**보다 큰 항균활성을 나타내었다. 특히, **SC**는 불완전균으로 국내에서는 과(*Allium Fistulosum*)에 발생하였다는 보고가 있었으나²¹⁾ 조사된 마늘 병해 중 국내 미기록 종으로 배지상에 형성된 균핵은 구형으로서 크기는 대략 $0.25\sim 0.85\times 0.3\sim 1.22$ mm(평균, 0.6×0.75 mm)이었다.

균체 별로는 **BC>SC>VC>** 및 **PC**의 순서로 **BC**에 대하여 제일 강한 항균활성($EC_{50}=10\sim 11$ ppm)을 나타내었다. **1a**는 4가지 균에 대하여 비교적 큰 항균활성을 나타내었으며, **2d**는 주로 **BC**균에 대하여 큰 항균활성을 보였다.

일반적으로 **X**가 전자를 끌수록 강한 항균활성을 보였으나 **1d**가 강한 전자끌개인 nitro group치환체인 **1c**보다 큰 항균활성을 보이는것은 electronic effect(σ)만으로는 항균활성을 설명할 수 없다는것을 뜻하며 이는 para-halogen치환 azole계 화합물의 경우²²⁾와 유사한 현상으로 보아진다.⁷⁾

구조-활성 관계(SAR)

X의 여러가지 물리-화학적 파라미터 변화가 항균활성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 상관성이 비교적 좋은 ($r^2>0.65$) SSP식들(Table 4)을 검토 한 결과, **1**의 X는 **BC**, **VC** 및 **SC**에 대하여(1~3식) 전자를 끌수록($\sigma>0$) 그리고 **PC**에 대하여 (4식)는 X의 폭(B_1)이 작을수록 항균활성이 클 것이 예상된다.

1의 항균활성은 X의 σ 상수에 의존적이었으므로 X의 전자 수수관계에 의한 X상의 전하크기와 그로 인하여 생성되는 β 탄소의 양하전 크기에 따른 항균활성을 주로

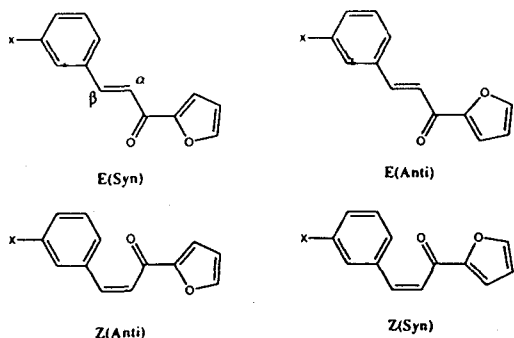


Fig. 1. Conformational isomers of 3-phenyl-1-(2-furyl)propenone, **1a**.

Table 4. SSP equations^a for the fungicidal activity (EC_{50} , ppm) with various physicochemical parameters *in vitro* against the four fungi

Compds.	Species	Eq. No.	Equations	r^2	s	F
1a-1e	BC	(1)	$EC_{50} = 12.86 (4.65)\sigma + 12.80 (1.80)$	0.72	3.88	7.66
	VC	(2)	$EC_{50} = 55.82 (16.10)\sigma + 27.07 (6.30)$	0.81	13.45	12.01
	SC	(3)	$EC_{50} = 11.64 (4.05)\sigma + 29.71 (1.82)$	0.67	3.88	6.27
	PC	(4)	$EC_{50} = 27.73 (4.15)B_1 + 6.05 (6.22)$	0.94	2.62	44.74
2a-2e	BC	(8)	$EC_{50} = -18.91 (4.77)\pi^b + 30.34 (2.34)$	0.84	3.42	15.73
	VC	(9)	$EC_{50} = -71.90 (22.95)\pi^c + 82.43 (11.97)$	0.77	19.47	9.76
	SC	(10)	$EC_{50} = 9.63 (5.61)E_s + 44.52 (4.89)$	0.50	5.49	2.95
	PC	(11)	$EC_{50} = -11.79 (2.08)E_s + 63.75 (1.82)$	0.90	2.04	32.02

^aFigures in parentheses are 95% confidence intervals., The number (n) of data used in the equation is 5., ^bbenzamide solute system., & ^cphenol solute system.

r^2 : Adjusted coefficient of determination., s: Standard deviation. & F: Calculated F values.

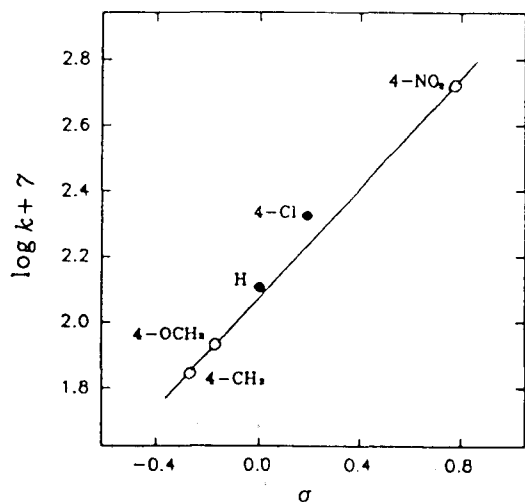


Fig. 2. Hammett plot, and parameter focusing between hydrolysis rate constant ($\log k$) and electronic effect (σ) in fungicidal activity (EC_{50}) of **1** derivatives *in vitro* against *Botrytis cineria* (**BC**). Active compounds (●); Between Obs. EC_{50} 10.2 and 11.1. The line is drawn according to the equation (1).

나타내는 것으로 예상된다. 이와 같은 사실은 항균활성이 **2**보다 **1**이 클 뿐만 아니라, **1**의 항균활성이 σ 상수에 의존적인 반면에 **2**는 σ 상수 이외의 다른 물리-화학적 파라미터에 의존적이라는 결과가 이를 입증한다. 그러므로, **1**의 가수분해 반응중심인 β 탄소의 양하전 변화에 따른 항균활성 정도를 알아보기 위하여 중성 pH에서 가수분해 반응속도 상수($\log k$)를 측정하고 반응성을 검토하였다.

구조상 α , β 탄소-탄소 이중결합 인접의 carbonyl group은 conjugate 되어있기 때문에 carbonyl group이 -M group으로 작용하여 β 탄소에 양하전이 생성되며 X가 전자를 끌수록 β 탄소의 양하전이 증가하므로 X의 σ 상수에 따른 $\log k$ 와의 관계를 알아보기 위하여 Hammett식²³⁾(5)에 적용(Fig. 2)하였다. 이 결과, 가수분해 반응은 X가 전자를 끌수록 반응상수가 크므로($\rho > 0$) β 탄소의 양하전 크기에 거의(96%) 비례적 ($\rho = 0.82$)으로 물분자가 빠르게 친핵 첨가반응을 하여 α , β 탄소-탄소 이중결합이 분해되어 4-치환 benzaldehyde와 2-acetylfuran을 생성하는 Michael형²⁴⁾의 전형적인 친핵첨가 반응 메카니즘으로 반응이 진행됨을 알았다.¹²⁾

$$1; \log k = 0.82\sigma - 4.90 \quad (5)$$

(0.03) (0.01)

$$n=5, s=0.03, F=639.8, r^2=0.96$$

(5)식에 따라 $\log k$ 는 β 탄소의 양하전 량으로 간주될 수 있으며 균체별로 β 탄소의 양하전 크기가 항균활성에 미치는 영향은 대략 $VC > BC > SC \gg$ 및 PC 의 순서이었다. BC 에 대한 parameter focusing²⁵⁾ (Fig. 2)에 의하면, 비교적 높은 항균활성을 보이는것은 **1a**와 **1d** (Obs. $EC_{50} = 10 \sim 11$ ppm)이므로 항균활성은 β 탄소의 양하전 크기에 의존적이지 않다는 것을 알 수 있다.

한예로 VC 의 경우, 항균활성과 $\log k$ 에 대한 SSP식은 다음 (6)식과 같다.

$$1, VC: EC_{50} = 65.53 \log k + 348.80 \quad (6)$$

(21.74) (104.84)

$$n=5, s=15.0, F=9.10, r^2=0.75$$

PC 를 제외($r^2=0.30$)한 나머지 3가지 균체에 대한 (6)식과 같은관계가 비교적 좋은 상관성($r^2 > 0.65$)을 보일 뿐만 아니라, 계수의 크기도 크고 양($\log k > 0$)의 값을 나타냄으로써 β 탄소와 그의 양하전 크기가 항균활성에 유의 할 만한 수준(75%)으로 영향을 주고 있는것으로 믿어진다. 한편, (2)식의 경우, σ 상수의 영향은 (6)식에 비하여 약간 높은 상관성이 있음을 나타내고 있다. 이와 같이 π 상수에 대한 의존성이 없이 σ 상수에만 의존성이 크다는 것은 1유도체 자신이 충분한 정도의 소수성(π)을 유지하고 있다는 것을 의미한다.²⁶⁾

O,O-diethyl-O-(1,3-disub.-1,2,4-triazol-5-yl)phosphorothioate의 경우에는 electronic effect를 검토하기위하여 σ 상수 대신에 $\log k$ 를 이용하였으나²⁷⁾ **1**의 항균활성은 주로 σ 상수에 의존적(Table 4)이어서 전자끌개($\sigma > 0$)에 의한 X 자체의 음하전과 β 탄소원자의 양하전에 따른 것인 반면에 $\log k$ 는 β 탄소원자의 양하전 크기에만 의존적이기 때문에 σ 와 $\log k$ 를 같은 성질의 파라미터로 인정할 수 없다. 따라서 $\log k$ 와 σ 상수가 항균활성에 미치는 대략적인 경향을 알아보기 위하여 화합물의 수(n)가 만족할만 하지는 않으나 DSP식을 유도하여 보았다.

한 예로 BC 의 경우, 상관성이 가장 큰 DSP식은 다음 (7)식과 같다.

$$1, BC: EC_{50} = -115.88 \log k + 108.32\sigma - 555.78 \quad (7)$$

(59.68) (49.27) (292.81)

$$n=5, s=2.80, F=9.21, r^2=0.90$$

(7)식에서 σ 상수와 $\log k$ 의 부호가 다르므로 두 상수가 서로 다른유형으로 항균활성에 영향을 미치고 있음을 시사한다. 또한 두 계수가 절대값으로 비슷하므로 같은 정도로 항균활성에 영향을 미칠것이나, X가 전자를 끌수록($\sigma > 0$) $\log k$ 값은 작아야 된다는 것($\log k < 0$)으로 실측치의 분산 중 90%가 해석되었다. 그러므로 항균활성의

대부분은 X의 음하전과 β 탄소의 양하전이 항균활성에 영향을 미치는 하지만, β 탄소의 양하전의 크기가 클수록 항균활성이 증가하지 않을 것(parameter focusing)이라는 사실(Fig. 2)을 잘 설명하고 있다. 이와 같이 **BC**, **SC** 및 **VC**의 경우에는 X가 전자를 끌수록($\sigma > 0$) X에 생성되는 음하전과 -I효과와 -R효과에 의하여 β 탄소에 생성되는 양하전이 항균활성에 모두 영향을 줄 것이라는 추측이 가능하였으나 **PC**의 경우에는 이와 반대의 경향이었다.

(7)식에 의하여 항균활성에 가장 큰 영향을 미칠 것으로 믿어지는 $\log k$ 및 σ 상수와 여타의 다른 물리-화학적 파라미터로 구성된 DSP식을 검토한 결과, **BC**, **SC** 및 **VC**의 경우에는 모두 $\log k$ 나 σ 상수의 계수($\log k$ 및 $\sigma > 0$)가 다른 물리-화학적 파라미터를 변수로 한 계수(MR, Es 및 $\pi < 0$)보다 월등하게 큰 값을 보였으나 (7)식보다 큰 상관성을 나타내는 DSP식은 확인되지 않았다. 이와 같은 결과에 따라 **1**의 항균활성은 주로 X-자체의 음하전과 β 탄소의 양하전 크기가 항균활성에 유의할 만한 정도로 영향을 미칠 것으로 판단되었다. 그러므로 **1d**의 큰 항균활성은 유기 염소계 화합물이 갖는 특성 뿐만 아니라,²⁸⁾ chloro group 자체의 electronic effect($0 > \sigma$)에 의하여 생성되는 β 탄소의 양하전에 기인하는 영향 때문이라고 생각된다.

한편, **2**의 X가 항균활성에 미치는 SSP식을 알아 본 결과(Table 4), **BC** 및 **VC**에 대하여(8~9식)는 모두 π 값이 작을수록($\pi > 0$) 항균활성이 증가 될 것임을 설명하고 있으며 그리고 **PC** 및 **SC**에 대하여(10~11식)는 Es상수가 관여하고 있음을 알 수 있다. 그러므로 전체적으로 **2**가 **1**보다 항균성이 작은 이유는 도입된 β -thiophenyl group의 큰 소수성($\pi = \sum \log P = 2.32$)과 α, β 탄소-탄소 이중결합이 포함되어 conjugate system을 상실하였기 때문이며 SC에서는 X의 크기가 작아야($0 < E_s$)할 것임을 암시하고 있다. **PC**의 경우에 Es항이 음의 값을 나타내는 것은 균체내의 화학적 안정성이 activity variation을 결정하는데 중요하다는 것을 의미하며 X가 bulky할수록 항균활성이 증가할 것임을 시사하고 있다.²²⁾

한 예로 **BC**의 경우, π 상수를 변수로한 포물선 형의 2차 DSP식은 다음 (12)식과 같다.

$$\begin{aligned} \mathbf{2, BC:} \quad EC_{50} &= -33.47\pi^2 + 12.14\pi + 28.10 & (12) \\ & (7.68) \quad (6.37) \quad (1.26) \\ n &= 5, \quad s = 2.05, \quad F = 25.21, \quad r^2 = 0.962 \end{aligned}$$

(12)식에 의하여 **2**의 항균활성이 96% 해석되었으며 π (phenol system)의 적정값이 0.181(benzamide system;

-0.02)이었으므로 더 이상의 π 값이 필요하지 않다는 것을 뜻한다. 이와 같은 사실로부터 β 탄소에 도입된 thiophenyl group은 π 값이 클 뿐만 아니라, 크기(E_s)도 적합하지 않음을 잘 설명하고 있다. 뿐만 아니라, SSP 및 DSP식의 유도에 이용된 변수들의 correlation matrix로부터 각 물리-화학적 파라미터들이 독립적이었음을 확인하였다.

이상과 같은 결과에 따라 **1** 및 **2**는 **BC**, **VC** 및 **SC**에 대하여 유사성을 가지는 항균활성을 보였으나 **PC**의 경우에는 다른 경향이었으므로 같은 화합물에 대하여 상이한 항균활성을 나타내었다. 또한, α, β 탄소-탄소 이중결합과 carbonyl group이 conjugate된 골격으로 구성된 **1**의 β 탄소와 그의 양하전이 이들 곱방이균의 항균활성에 유의할 만한 정도로 영향을 주는 구조적 특징이라는 사실을 알 수 있었다.

다음 연구로는, **BC**군에 대하여 강력한 항균활성을 나타낸 **1a**나 **1d**의 항균활성을 증진시키기 위하여 α, β 탄소-탄소 이중결합과 carbonyl group으로 conjugate system을 유지하되 furyl group 뿐만 아니라, phenyl group 대신에 여러가지 작용기와 탄소골격이 변형된($C_1 \sim C_6$) 다양한 **1** 유도체들^{29,30)}을 합성하고 이들에 대한 SAR연구가 더욱 구체적으로 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Worthing, C. R. and R. J. Hame, 9th Ed., (1991) The Pesticide Manual. The British Protection Council
2. Letcher, R. M., D. A. Widdowson, B. J. Deverall, J. W. Mansfield, (1970) Identification and activity of Weyerone acid as a phytoalexin in broad bean (vicia faba) after infection by *Botrytis*, *Phytochemistry*, 9, 249-252
3. Büchel, K. H. Ed., (1983) Chemistry of Pesticides. p.266. John Wiley & Sons. New york
4. 岡村一弘, (1972) 新解食品添加物の更新法. Ch. V1., p. 233, 食品と科學社.
5. Lueck, E., (1980) Antimicrobial Food Additives, Springer-Verlag. Berlin
6. Sung, N. D., C. W. Lim, W. Y. Choi, T. S. Ko and K. S. Kwon, (1990) Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Analysis of 1-(phenoxy)methylbenzotriazole Derivatives as New fungicide, *J. Korean Agri. Chem.*, 33, 231-238
7. Sung, N. D., K. M. Kim, W. Y. Choi and H. K. Kim, (1992) Antifungal Activity of N-[1-(benzotria-

- zol-1-yl)aryl]arylamine Derivatives and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), *ibid.*, 35, 14-21
8. Sung, N. D., H. J. Park, S. H., Park and J. Y. Pyon, (1991) Herbicidal Activity and Molecular Design of Benzotriazole Derivatives, *ibid.*, 34, 287-294
 9. Fujita, T. (1982) Structure-Activity Relationship: Quantitative Approach (I) & (II), Nankodo, Tokyo
 10. Perrin, D. D. and W. L. H. Armarego, 3rd. ed., (1988) Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon press, New York
 11. Reinhardt, M. and V. D. Orlov (1977) Carbon-13 NMR Chemical Shifts in Heterocyclic Chalcones. *Z. Chem.*, 17, 377-81
 12. Maeng, J. Y. (1993) Personal Communication.
 13. Kang, H. D. (1993) Influence of (X)-substituted phenyl group on the fungicidal activity of 3-phenyl-1-(2-furyl)propenone derivatives. Ms. Thesis, Chungnam Nat'l Univ.
 14. PCMODEL, (1990) Version 3.0, Serena software, Box 3076. Bloomington, IN 47402-3076
 15. SMPLXKS, (1987) Kinetic simulation software. Serena software
 16. Fukami, J., Y. Yesungi, K. Ishizu and Tonizawa (1978) Method in Pesticide Science, Soft Science, Tokyo.
 17. Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC: PAR. Biosoft.
 18. Hansch. C. and A. Leo. (1979) Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley, New York.
 19. Verloop, A. and J. Tipker (1976) Development and application of new steric substituent parameters in drug design, *Med. Chem. (Academic)*, 11, 165-207
 20. Katritzky, A. R. and C. W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4 (Part 3), 542, Pergamon press. Oxford
 21. 韓國 植物保護學會 (1986) 韓國 植物雜草名鑑, 42, 二友出版社
 22. Kirino, O., C. Takayama and S. Inoue (1987) Quantitative structure-activity relationships of the fungicidal N-benzylacetyl amides, *J. Pestic. Sci.*, 12, 79-84
 23. Chapman, N. B. and J. Shorter (1978) Correlation Analysis in Chemistry, Ch. 4. Plenum press, New York
 24. Bergmann, E. D., D. Ginsburg, and R. Pappo (1975) Organic Reactions, 10, 179-560. Robert E. Krieger Pub. Co., Huntington, New York
 25. Magee, D. S., (1983) IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment, Vol. 1. p. 251-260, Pergamon press, Oxford and New York
 26. Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of Substituent Constants in the Analysis of the Structure-Activity Relationship in Penicillin Derivatives. *J. Med. Chem.*, 7, 691-694
 27. Gozzo, F., M. Masoero, L. Quadrelli, and A. Zagni (1980) A Novel Series of O,O-dimethyl-O-(1,3-disub-1,2,4-triazol-5-yl)phosphorothioates., Part II, *QSAR., Pesti. Sci.*, 11, 314-323
 28. Cobett, J. R., (1974) The Biochemical Mode of Action of Pesticides, p.169, Academic press, London
 29. Kondo, M., Process for Producing 2-acylfuran Derivatives, Useful as Intermediates for Medicine or Agricultural Chemicals (1986 & 1988) Patent: EP. 268,820, JP. 86/257637
 30. Sung, N. D., (1993) Use patent pending

Fungicidal Activity of 3-(X-Sub. phenyl)-1-(2-furyl)propenone Derivatives

Nack-Do Sung*, Hee-Deog Kang¹, Joo-Yang Maeng² and Dong-Rin Shin¹ (Department of Agricultural Chemistry, Chung-nam National University, Taejeon 305-764, ¹Dong-Bang Agrochemical Co., Chungnam, Buyoe, 323-930, ²Department of Chemistry, Soonchunhyang University, Onyang, P. O. Box 97, Chungnam, 336-600, Korea)

Abstract : New 3-phenyl-1-(2-furyl)propenones, **1** and 3-phenyl-1-(2-furyl)-3-thiophenyl-propenone, **2** derivatives were synthesized, and their fungicidal activities *in vitro* against *Botrytis cineria* (**BC**), *Valsa ceratosperma* (**VC**), *Scelerotium cepivorum* (**SC**) and *Phytophthora capsici* (**PC**) were investigated using a generalized structure-activity relationship (SAR). The activity of **1** was superior to those of **2**, and nonsubstituent, **1a** and chloro group substituent, **1d** of **E** (*Syn*) conformer were the most effective ($EC_{50}=10\sim 12$ ppm) compound to **BC**. Antifungal activities were able to predict to depend essentially on the β carbon and their positive charge from the results that the good correlation ($r^2=0.90$) was observed between hydrolysis rate constant ($\log k$) of **1** and the electronic parameter (σ) of X-substituent on the β -phenyl ring.