

N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline 유도체의 결정구조와 항균활성

성낙도*¹ · 임치환¹ · 이경준²

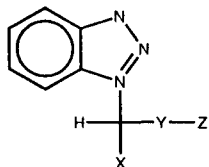
¹충남대학교 농화학과, ²양지화학(주) 연구실

초록 : 새로운 10종의 N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline 유도체(4)를 합성하여 그중 4h의 결정을 확인한 바, 단사정계이고 S형의 절대배열을 나타내었으며 분자간에는 1개의 수소결합(N₁₁-H₁₁...N3)이 2.300(11)Å 길이로 존재함을 알았다. 또한, 4 유도체들의 구조와 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*, BC), 고추 역병균(*Phytophthora casici*, PC), 및 마늘 흑색썩음균핵병(*Sclerotium cepinorum*, SC) 등 곰팡이균에 대한 항균 활성값(pI₅₀)과의 관계(SAR)를 검토한 바, SC>BC>PC의 순서로 SC에 대하여 가장 큰 항균활성을 보였다. X-치환체보다는 주로 Z의 소수성(π)이 클수록 큰 항균활성을 나타내는 경향이었으며 bromo 치환체인 4f가 3종의 균에 대하여 가장 큰 항균활성을 나타내었다. 그리고 항균활성에 미치는 치환기들의 자유에너지 관계(LFER)를 검토하였다 (1995년 6월 21일 접수, 1995년 7월 21일 수리).

서 론

Triazole계 항균제로써 triadimefon이 처음으로 상품화된 이후로¹⁾ 이들 화합물의 항균활성 반응은 demethylase inhibitors (DMIs)에 속하는 ergosterol biosynthesis inhibitor (EBI)²⁾로서 hexaconazoles, triarimole, febuconazole, tetraconazole 및 diniconazole 등³⁾ 많은 종류의 항균제들이 개발되어 사용되고 있으며 최근에는 triadimenol⁴⁾과 ipconazole⁵⁾ 등의 대사에 관련된 연구들이 보고된 바 있다.

곰팡이균류에 속하는 도열병균(*Pyricularia oryzae*), 참깨 시들음병균(*Fusarium oxysporum f. sp. sesami*), 사과 부란병균(*Valsa ceratosperma*) 및 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*) 등에 대하여 항균활성이 검토된 N-치환 benzotriazole 유도체로는 1-(phenoxyethyl)-benzotriazole, (1),⁶⁾ N-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]arylamine, (2),⁷⁾ 및 1-(thiophenoxyethyl)benzotriazole, (3)⁸⁾ 등이 있으며 1과 3은 항균활성 뿐 만 아니라, 광합성(PS-II) 저해작용으로 제초활성을 나타내는 화합물들임을 알았다.⁸⁾ 이들 N-치환 benzotriazole 유도체들은 다양한 생리활성을 나타내므로 활성개선과 선택성에 관하여 지속적인 연구가 필요하다고 판단된다.



(S)

- 1: X=H, Y=O & Z=ph-R₁
- 2: X=ph-R₂, Y=NH & Z=ph-R₁
- 3: X=H, Y=S & Z=ph-R₁
- 4: X=R₃, Y=NH & Z=ph-R₁

본 연구에서는 일련의 N-치환 benzotriazole 유도체⁹⁾인 N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline (4) 유도체를 합성하여 X-ray 회절 분석에 의한 결정구조와 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cineria*), 고추 역병균(*Phytophthora casici*) 및 마늘 흑색썩음균핵병(*Sclerotium cepinorum*) 등에 대한 항균활성에 미치는 4의 X와 Z-치환기 변화에 따른 구조-활성 상관관계(SAR)¹⁰⁾에 대하여 검토하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 쓰인 시약으로는 1H-benzotriazole, aniline 유도체, benzaldehyde 유도체 등은 Aldrich 및 Fluka제 GR급 시약들을 사용하였으며 ethanol, ether 및 acetone 등 용매는 Baker제 EP급을 썼다. 시료물질은 1H-benzotriazole (1.19 g, 10 mmol)과 n-propanol (12 mmol), 치환-benzaldehyde 및 치환-aniline (10 mmol)를 사용하여 앞서의 방법⁷⁾에 따라 합성하고 편의상 C-alkyl 치환체(X)는 4a-4e로 그리고 N-phenyl 치환체(Z)는 4f~4j로 각각 구분하였다.

합성된 화합물은 주로 Perkin-Elmer 240 CHN analyzer와 Varian EM-360 model NMR (200 MHz) spectrometer, JEOL JMSDX 303 Mass spectrometer 및 H/P 5985 GC/MS spectrometer를 각각 이용하여 구조를 확인하였으며¹¹⁾ 녹는점은 Fisher-Johns melting point apparatus로 측정하였다.

X-ray 측정

4 유도체들은 ethanol-DMSO로부터 재결정하여 얻은

찾는말 : X-ray crystal structure, N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline, Fungicidal activity, *Botrytis cineria*, SAR.

*연락처

것으로 **4h**의 결정구조를 얻기위한 실험온도는 $T=293$ (2)K이고 결정의 크기는 $0.23 \times 0.23 \times 0.26$ mm이었다. Cell parameter는 $50.7 \leq \theta \leq 60.9^\circ$ 사이에 25개의 회절반점을 MRC³ diffractometer(MAC Science)로 측정하였으며 결정계는 monoclinic이었고 단위세포당 분자수는 4이었다. 사용한 파장은 graphite로 단색화한 CuK α ($=1.5418\text{\AA}$)이고 $\omega/2\theta$ 로 scan 하였다. 측정된 회절데이터는 Lorentz-polarization factor를 보정하였으나 흡수보정은 하지 않았다. 회절데이터로부터 소멸관계를 조사한 공간군은 centrosymmetry인 $P2_1/n$ 이었다. 결정구조는 MULTAN 87 프로그램¹²⁾을 사용하여 직접법으로 밝혔으며 SHELXC 93 프로그램을 이용하여 full-matrix least-square방법으로 정밀화¹³⁾하였다. 최종 신뢰도 R값은 2248개의 독립회절 데이터로부터 $R=0.0411$ 및 $\omega R=0.1212$ 이었다.

분자구조와 관련된 기하학적 계산은 GEOM 프로그램¹⁴⁾을 이용하고 모든 계산은 SPARC STATION IPC와

PC를 사용하였다. 결정자료는 앞서의 보고¹⁵⁾와 같으며 chiral탄소(C₁₀)를 중심으로 한 결합 파라미터들을 Table 1에 요약하였다.

항균활성 측정

항균활성 검정 대상 균주로는 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cinerea*, BC), 고추 역병균(*Phytophthora capsici*, PC), 및 마늘 흑색썩음균핵병(*Sclerotium cepinorum*, SC) 등의 3가지 곰팡이균으로 오염되지 않고 다른 약제에 내성이 없는것을 선별하여 충남대학교 농생물과에서 분리 동정하였다. BC균의 배양조건은 앞서의 보고⁷⁾와 같으나 PC균은 26°C에서 7일간 그리고 SC균은 20°C에서 5일간 각각 배양하였다.¹¹⁾ 유도체 별, 항균활성은 PDA배지를 이용하여 한천 희석법으로 3반복 실험하고 얻은 자료를 Dose-effect프로그램¹⁶⁾에 적용하여 관측된 항균 활성값(Obs. pl_{50})을 구하여 Table 2에 정리하였다.

SAR식 계산

유도체(S) 별로 측정된 obs. pl_{50} 값과 Z의 R₁ 및 X-치환기의 π (phenol solute system), MR, σ , Es 등 물리-화학적 파라미터 그리고 B₁, L₁ 등 STERIMOL 파라미터¹⁷⁾와 같은 15종이상의 파라미터¹⁸⁾들을 QSAR-PC: PAR 프로그램¹⁹⁾에 적용하여 구조활성 관계식(SAR)을 유도하고 관련된 통계값을 구하였다. 즉, n은 회귀분석에 사용된 화합물들의 수이고 r은 상관계수, r²은 유의성, F값은 상관율이며 그리고 S는 표준편차이다.

또한, (S)의 가장 안정한 형태에대한 물리상수는 PC Model 프로그램²⁰⁾으로 계산하였다.

결과 및 고찰

기질분자의 반응성과 결정구조

14-demethylase inhibitor model에 관한 연구¹⁾에 따라 선택된 4종의 한 예로 **4f**의 가장 안정한 형태에 대하여

Table 1. Length(\AA) and angle($^\circ$) of bonds^a with chiral carbon (C₁₀) atom in **4h**.

Length & Angle		Torsion angle	
N ₁ -C ₁₀	1.476(2)	N ₂ -N ₁ -C ₁₀ -N ₁₁	-136.1(2)
N ₁₁ -C ₁₀	1.430(2)	C ₈ -N ₁ -C ₁₀ -N ₁₁	44.6(2)
C ₁₀ -C ₂₁	1.517(2)	N ₁ -C ₁₀ -N ₁₁ -C ₁₂	63.9(2)
N ₁₁ -C ₁₂	1.370(2)	N ₁ -C ₁₀ -C ₂₁ -C ₂₂	-62.9(2)
N ₁ -N ₂	1.347(2)	C ₁₀ -N ₁ -N ₂ -N ₃	-178.4(2)
N ₁ -C ₁₀ -N ₁₁	110.2(1)	C ₁₀ -N ₁ -C ₈ -C ₉	178.0(2)
N ₁ -C ₁₀ -C ₂₁	111.8(1)	N ₂ -N ₁ -C ₁₀ -C ₂₁	100.6(2)
N ₁₁ -C ₁₀ -C ₂₁	110.5(1)	C ₈ -N ₁ -C ₁₀ -C ₂₁	-78.7(2)
C ₁₀ -N ₁₁ -C ₁₂	124.2(1)	C ₂₁ -C ₁₀ -N ₁₁ -C ₁₂	-172.0(2)
C ₈ -N ₁ -C ₁₀	130.3(1)	N ₁₁ -C ₁₀ -C ₂₁ -C ₂₂	174.0(2)
N ₂ -N ₁ -C ₁₀	119.5(1)		

^aEstimated standard deviations in the least significant figure are given in parentheses.

Table 2. Observed and calculated fungicidal activity(pl_{50})^a of **4** derivatives *in-vitro* against *Botrytis cinerea*(BC), *Phytophthora capsici*(PC) and *Sclerotium cepinorum*(SC)

No.	X	Z(R ₁)	M.P.(°C)	BC			PC		SC	
				Obs.	Calc. ^b	Dev.	Obs.	Obs.	Calc. ^b	Dev.
4a	H	H	122~124	2.94			3.14	3.45	3.38	0.07
4b	Me	H	108~109	3.28			3.15	3.34	3.42	-0.08
4c	Et	H	114~115	3.04			3.11	3.40	3.45	-0.05
4d	i-Pr	H	134~135	3.09			3.07	3.46	3.48	-0.02
4e	n-Pr	H	115~116	3.23	3.18	0.05	3.06	3.55	3.48	0.07
4f	n-Pr	4-Br	138~139	3.55	3.50	0.05	3.76	3.81	3.84	-0.03
4g	n-Pr	3-NO ₂	121~122	3.31	3.32	-0.01	2.73	3.68	3.64	0.04
4h	n-Pr	4-NO ₂	108~109	3.30	3.31	-0.01	3.21	3.65	3.63	0.02
4i	n-Pr	4-CH ₃	112~113	3.21	3.20	-0.11	2.90	3.64	3.63	0.01
4j	n-Pr	4-CN	115~116	3.24	3.22	0.02	3.00	3.49	3.53	-0.04

^aThe fungicidal activity was expressed as the pl_{50} , negative logarithm of the molar concentration for 50% inhibition of mycelial growth(I_{50}).

^bThe calculated values were determined by the equation, (1) and (2).

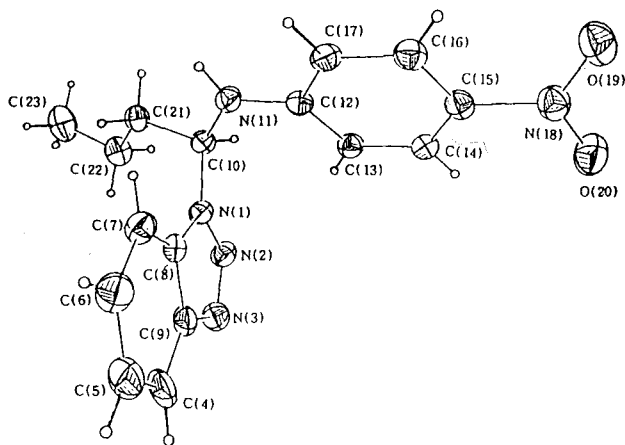


Fig. 1. Stereoscopic drawing of **4h** molecule with numbering schemes.

계산된 물리상수는 비틀림 에너지: 12.11 Kcal/mol, 생성열: 113.30 Kcal/mol, 쌍극자능률(μ): 5.14 Debye, 및 유전상수(ϵ): 1.50이었다. N-치환 benzotriazole 유도체들 중에서 **2**의 가수분해 반응은 A-SN₂형 메카니즘²¹⁾으로 ionic-dissociation recombination 과정²²⁾을 거쳐 진행되며 음이온성 계면활성제인 sodium lauryl sulfate에 의한 미셀 촉매작용(결합상수: $1.45 \times 10^4 \text{M}^{-1}$)으로 가수분해 반응이 촉진되는 반응성을 나타냄을 알았다.²³⁾

한편, Fig. 1에는 **4h**의 결정구조와 분자내 원자들의 번호를 나타내었는데 결정계는 단사정계이며 그 배열은 S형이었다. Chiral C₁₀(sp³)원자를 중심으로 한 bond parameter(Table 1)들로부터 결합각들은 N₁-C₁₀-N₁₁: 110.2°, N₁-C₁₀-C₂₁: 111.8° 및 N₁₁-C₁₀-C₂₁: 110.8°이었고 결합길이는 N₁-C₁₀: 1.476Å 및 N₁₁-C₁₀: 1.430Å이었다. Benzotriazole기 중 benzene고리의 결합각은 116.4(2)°~122.5(2)°이고 평균값은 119.9°이며 이는 anilino기에서도 같은 값을 나타내었다. Anilino기의 N₁₁과 nitro기의 N₁₈은 같은 면상에 있고 benzotriazole기의 평면과 anilino기의 benzene고리평면 사이의 이면각은 86.8(5)°이었다. 또한 가수분해 반응중심인 C₁₀은 benzotriazole고리의 평면으로부터 0.048(3)Å 떨어져 동일 평면상에 존재하였다. 아울러 두 분자중의 N₃와 N₁₁-H₁₁사이에는 분자간 수소결합(N₁₁-H₁₁...N₃)이 있음을 확인하였으며 그 각도는 164.1(15)°이고 길이는 2.300(11)Å이었다.

Benzotriazole-2-yl 유도체들에 있어서 α 탄소(C₁₀)를 중심으로 한 결합길이는 N₁-C₁₀: 1.486Å 및 C₁₀-N₁₁: 1.430Å 그리고 결합각은 N₂-N₁-C₁₀: 119.5° 및 N₁-C₁₀-N₁₁: 115.7°이었다.²²⁾ 또한, 1-methyl-3-benzyl-4-(1,2,3-triazolio)sulfide의 경우에는 N₁-N₁₀: 1.465Å, C₁₀-ph: 1.49Å 및 N₁-C₁₀-ph: 113.6°이었고 hetero고리는 거의 평면성을 나타내었다.⁹⁾ 그러나 **4h**에 있어서 N₁-C₁₀의 결합길이는 1.476Å을 보임으로써 앞서 예로 든 두 화합물 중 해당 결합길이의 중간값이었다.

4의 구조적 특징(Fig. 1)은 X 및 Z가 수평으로 같은 면상에 위치한 반면에 benzotriazole기는 수직으로 배향

Table 3. Free energy components on the fungicidal activity with substituents in **4** derivatives.

Fungi	Sub.	λ	λ'	Charton		Swain-Lupton	
				%R	%L	%R	%F
BC	X	1.81	2.15	64.4	35.6	57.4	42.6
	Z	1.93	2.07	65.8	34.1	56.4	43.7
PC	Z	2.66	2.75	72.7	27.3	63.2	36.8
	X	0.08	0.56	7.4	92.6	25.8	74.3
SC	Z	2.30	2.43	69.7	30.3	60.2	39.8

R; Resonance effect, L; Localized effect & F; Field effect. Blending coefficients; $\lambda = \rho_R/\rho_I$ & $\lambda' = r/f$.

되어 있기때문에 cytochrome P450의 heme과 lanosterol분자간의 결합을 나타내는 computer graphic model¹⁾에 의하면 X 및 Z는 lanosterol분자와 원만하게 중첩되는 양상을 나타냄으로써 cytochrom P450과의 소수성적인 결합이 잘 이루어질 뿐만 아니라, benzotriazol의 N₃원자는 heme중의 철 원자와 용이하게 배위결합을 이루므로써 항균활성이 발현되는 것으로 예상된다.

한편, 결정구조 분석 결과로부터 Mannich반응을 이용한 **4**의 합성에 있어서 반응 중간체인 iminium이온에 대한 arylamine이나 1H-benzotriazole의 첨가반응¹¹⁾은 주로 S배열을 갖는 화합물이 입체선택적으로 합성됨을 알았다.

항균활성 상수

N-치환 benzotriazole 유도체들의 항균활성(pI₅₀=3.00~4.58)은 높은 수준이 아니지만, (Table 2) 유도체 별로 BC군에 대한 비 치환체(R₁=R₂=R₃=H)들의 항균활성이 **2**⁷(4.18) > **1e**⁶(3.81) > 및 **4a**(2.94)의 순으로 **2**가 **4a**보다 1.4배 큰것은 X=H가 X=ph로 치환되어 소수성이 증가된 때문으로 생각된다. 또한, 대칭성 화합물인 **1e**가 비대칭성 화합물인 **4a**보다 항균활성이 큰 이유는 Pfeiffer's rule²⁴⁾에 따라 **4a**와 수용체의 반응점(critical site) 사이에 chiral 상호작용에 의한 chiral-효과 보다도 Y=NH가 Y=O로 치환됨에 따른 입체효과와 전자 전달효과에 기인하는 것으로 믿어진다. 이로 미루어 X보다는 Y가 항균활성 반응에 매우 큰 영향을 미치고 있음을 알았다. 이러한 현상은 **2**의 X가 H에서 ph로 소수성(π)이 증가함으로써 수용체인 cytochrome의 탄화수소기들과 소수성 결합에 의존적일 뿐만 아니라, Y가 NH에서 O로 변환됨에 따른 극성의 증가에 기인하는 것으로 판단된다.

Table 2에는 X 및 Z-치환체 별로 BC, PC 및 SC에 대하여 관측된 항균활성(Obs. pI₅₀)값과 계산된 항균활성(Calc. pI₅₀)값 및 그 차(Dev.)를 정리하였다. 이 자료에 따르면 곰팡이균의 중에 구분없이 Z-치환체(**4f**~**4j**)는 X-치환체(**4a**~**4e**)보다 약간 강한 항균활성을 나타내었으며 평균 pI₅₀값은 SC(3.55) > BC(3.22) > 및 PC(3.11)의 순서로 SC에 대하여 가장 큰 항균활성을 보였다. 뚜렷한

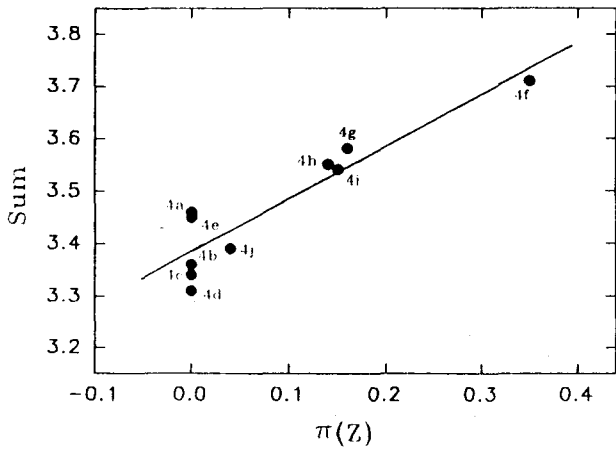


Fig. 2. Plots of $\text{sum}(=pI_{50}-0.064\pi(X)-3.383)$ versus hydrophobic parameter, $\pi(Z)$, $r=0.922$

치환기의 효과가 관측되지는 않았으나 bromo치환체인 **4f**는 모든 균종에 대하여 가장 큰 항균활성을 나타내었는데 이는 halogen치환azole계 화합물이 높은 항균활성을 나타내는 경우와 유사한 경향이였다.²⁵⁾

자유에너지 관계

항균활성에 미치는 X 및 Z-치환기의 자유에너지 관계(linear free energy relationship, LFER)²⁶⁾를 검토하기 위하여 화합물 별로 $\text{Obs. } pI_{50}$ 값과 X 및 Z의 치환기 상수를 Taft식($pI_{50}=\rho_{F1}+\rho_{R2}$)과 Swain-Lupton(SL)식($pI_{50}=\rho_{F1}+\rho_{R2}$) 그리고 Charton식($\%R=100(\epsilon/1+\epsilon)$) 및 SL식($\%R=100(\psi_{|r_1|}/\phi_{|f_1|}+\psi_{|r_1|})$ 및 $\%F(\text{또는 } \%L)=100-\%R$)에 각각 적용하여 구한 LFER의 조성파와 weighing factor의 비를 나타내는 blending coefficient(λ 또는 λ')를 Table 3에 정리하였다.

여기에서 localized effect(L)는 의미상 F-효과(또는 I(유발)-효과)를 포함하는 자유에너지 효과로써 전체적으로 공명(R)-효과가 장(F)-효과보다 1.3~2.6:1의 비율로 우세($R>F(\text{또는 } L)$)하였다. 그러나 SC의 경우에 알킬치환체인 X는 L(또는 F)-효과가 3.0~12.5:1의 비율로 R-효과보다 우세($R<L(\text{또는 } F)$)하게 항균활성에 영향을 미치는 X와 Z-치환기들의 자유에너지 관계를 잘 설명하고 있다.

구조-활성관계(SAR)

4의 X와 Z가 변화함에 따른 구조와 BC, PC 및 SC에 대한 항균활성과의 관계(SAR)를 알아 보기 위하여 파라미터 focusing²⁷⁾의 결과로부터 예상된 항균활성관계²⁸⁾는 치환기의 폭(B_1)과 생체내 작용점에 도달하는 확률에 관련된 자유에너지의 척도인 소수성(π)파라미터²⁹⁾가 항균활성에 영향을 미칠것으로 기대되었으나 유도된 SAR식은 주로 π 파라미터만으로 구성된 (1) 및 (2)식이 항균활성 관계를 비교적 잘 설명(77~88%)하였다. 다른 변수들은 이들 식에 추가되어 상관성을 제거시키는데 아무런 효과를 나타내지 못하였다. 따라서 두 치환기들

은 독자적으로 항균활성에 영향을 미치고 있는 것으로 판단된다.

BC의 경우에는 (1)식과 같은 관계로부터 Z의 π 값이 클수록 ($\pi>0$) 항균활성이 증가할 것임을 암시(78%)하고 있다.

$$\text{BC: } pI_{50}=0.285\pi(Z)+3.178 \quad (1)$$

(0.074) (0.043)

$$(n=6, s=0.065, F=14.72, r=0.887 \text{ 및 } r^2=0.786)$$

PC의 경우에도 (1)식과 같은 경향으로 항균활성(62%)을 나타내었으나 상관성이 좋은편이 아니었다($r=0.78$) BC보다는 π 파라미터의 변수 크기로 보아 Z의 소수성이 더 크게 영향을 미치고 있음을 나타내었으나 상관성은 PC보다 BC($r=0.89$)에 대하여 비교적 좋은 경향이였다.

한편, SC의 경우에는 (2)식의 관계(Fig. 2)에 따라 항균활성이 두 치환기의 소수성 상수(π)에 의존적(88%)임을 나타내었으며 $+\pi-$ 효과³⁰⁾($\pi>0$)를 나타내므로 치환기의 소수성이 클수록 그리고 X보다는 Z의 영향이 더 크게($X<Z$)미치고 있다. 이같은 현상은 BC 및 PC의 경우에도 모두 같은 경향이였다.

$$\text{SC: } pI_{50}=0.064\pi(X)+0.313\pi(Z)+3.383 \quad (2)$$

(0.037) (0.056) (0.045)

$$(n=10, s=0.056, F=27.17, r=0.941 \text{ 및 } r^2=0.886)$$

일반적으로 전자 끌개들은 소수성과 극성을 증대³¹⁾시키므로 자유에너지 관계의 검토 결과에 따라 X는 F(molar attraction constant)효과로 분자간의 인력에 기여할 것이다. 따라서 앞에서 논의된 바와같이 X는 물론, Z로써 전자 끌개인 bromo치환체(**4f**)는 lanosterol처럼 cytochrom P450과의 사이에 형성되는 소수성적 결합에 깊이 관여함으로써 항균활성에 큰 영향을 미치는 것으로 판단된다.

생물활성은 대략 소수성(π) 효과와 입체(E_s)효과 그리고 전자(σ)효과로 설명되는데 여기에서는 소수성 파라미터(π)만이 항균활성에 관여(78~88%)하는 식을 얻었으므로 그 이외($1-r^2$)는 E_s 와 σ -효과 등이 관여할 것이며 correlation matrix로부터 이들 변수들은 모두 독립적이였다.

이상의 연구 결과에 따라 S배열의 **4**유도체들은 $+\pi-$ 효과로 X보다는 Z가 SC>BC> 및 PC의 순으로 항균활성에 큰 영향을 미치고 있음을 알았다. 따라서 다음 연구로는 **1**~**4**유도체중에서 가장 큰 항균활성을 나타낼것으로 기대되는 **1**의 X 변화에 따른 **5**($X=\text{ph-R}_2$, $Y=O$ 및 $Z=\text{ph-R}_1$)유도체들의 항균활성에 대한 SAR에 관하여 검토하고자 한다.

참고문헌

- Baker, D. R., Fenyves, J. G., Moberg, W. K. and Cross, B. eds. (1987) Synthesis and Chemistry of Agrochemistry, Ch. 27 & 28, p. 302, ACS, Washington, D. C.

2. Kumazawa, S., A. Ito, T. Saishoji and S. Shimizu (1991) Proc.: 16th Annu. Meet., Pesticide Sci. Soc., Jpn., Nagoga, p.148.
3. Worthing, C. R. Ed. (1991) The Pesticide Manual, 9th ed., Published by the British Crop Protection Council. Unwin Brothers Limited, Old Working, Survey, UK.
4. Clark, T., W. C. Wong and K. Vogeler (1991) Comparative Fate in Soil of the Enantiomers of Triadimenol When Applied Individually to Barley Seed. *Pestic. Sci.* **33**, 447-453.
5. Eizuka, T., K. Saitoh and T. Chida (1994) Metabolism of Ipconazole, a new Triazole Fungicide for Seed treatment, in Rice Plants. *J. Pesticide Sci.* **19**, 285-297.
6. Sung, N. D., C. H. Lim, W. Y. Choi, T. S. Ko and K. S. Kwon (1990) Synthesis and QSAR Analysis of 1-(phenoxy-methyl)benzotriazole Derivatives as New Fungicide. *J. Kor. Agri. Chem.* **33**, 231-8.
7. Sung, N. D., K. H. Kim, W. Y. Choi and H. K. Kim (1992) Antifungal Activity of N-[1-(benzotriazole-1-yl)aryl]arylamine Derivatives and QSAR. *ibid.* **35**, 14-22.
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. Potts, K. T., Ed. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 5, Parts 4A, 673-5, Pergamon Press, Oxford
10. Kubinyi, H. (1993) QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. Ch. 4~5, VCH. Basel.
11. Lee, K. J. (1993) MS Thesis, Chungnam National University.
12. Main, P. and Mull, S. E. (1987) MULTAN 87, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data., Univ. of York. England.
13. Sheldrick, G. M. (1993) SHELX 93, A Computer Program for Crystal Structure Determination., Univ. of Cambridge, England.
14. Shin, W. (1978) GEOM., Seoul National Univ., Korea
15. Sung, N. D., S. R. Cho and M. G. Kim (1994) Crystal Structure of N-[1-(benzotriazol-1-yl)-n-butyl]-4-nitroaniline. *Korean J. Cryst.* **5**, 78-84.
16. Chou, J. and T. C. Chon. (1987) Dose-Effect Analysis with Microcomputers, Biosoft Cambridge, U.K.
17. Fujita, T. and V. Verloop (1993) Personal Compilation
18. Hansch, C. (1987) Pomona College Medicinal Chemistry Project., Parameter Values California, U.S.A.
19. Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC:PAR, Biosoft Cambridge. U.K.
20. Molecular Modeling Software, SERENA, Box 3076, Bloomington, IN, U.S.A.
21. Sung, N. D., C. K. Park, K. S. Kwon and T. R. Kim (1993) Synthesis and Hydrolysis Mechanism of N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]anilines. *J. Korean Chem. Soc.* **37**, 1060-1068.
22. Katritzky, A. R., Skarjune, R. and K. Yannankopoulou (1987) The Chemistry of N-Substituted Benzotriazol. Parts 7., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* 3673.
23. Sung, N. D., C. K. Park and C. W. Lim (1994) Micellar Catalysis on the Hydrolysis of the Fungicidal N-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline. *Korean Agri. Chem. & Biotech.* **37**, 189-193.
24. Ariens, E. J. (1971) Drug Design, Vol. 1. 150, Academic Press. New York.
25. Kirino, O., C. Takayama and S. Inone (1987) QSAR of the Fungicidal N-benzylacetylammides. *J. Pestic. Sci.* **12**, 79-84.
26. Sung, N. D. (1989) Solvent dependence and Component of LFER on the Chemical Shift of Methylene Proton in 1-(phenoxy-methyl)benzotriazoles. *J. Korean Chem. Soc.* **33**, 538-544.
27. Magee, P. S. (1983) IUPAC Pesticide Chemistry Human Welfare and the Environmental, Vol. 1., 251-260, Pergamon Press, Oxford.
28. Hansch, C. Ed. (1990) Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4. 497-560, Pergamon Press, Oxford.
29. Taft, R. W. (1983) Progress in Physical Organic Chemistry. Vol. 14. 75-113, Interscience Pub., New York.
30. Topliss, J. G. and Y. C. Martin (1975) Drug Design (E. J. Ariens ed.). Vol. 5. p 1, Academic Press. New York
31. QSAR Council, (1979) SAR, Quantitative Approach., The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch. 2, 80, Nankodo, Tokyo.

Crystal Structure and Fungicidal Activity of N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline Derivatives

Nack-Do Sung^{1*}, Chi-Whan Lim¹ and Kyeong-Joon Yi² (¹Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea; ²Yangji Polymer Co., Ltd., R & D Center. C. P. O Box. 4356, Seoul Korea)

Abstract: New ten N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline(**4**) derivatives were synthesized and the crystal structure of **4h** was shown by X-ray crystallography and the absolute configuration has been assigned as S form. The molecule crystallizes in the monoclinic system, space group P2₁/n. And the molecules in the crystal are linked with each other through the hydrogen bond (N₁₁-H₁₁...N₃) with distance 2.300(11)Å. The fungicidal activity(pI₅₀) *in-vitro* against *Botrytis cineria* (BC), *Phytophthora casici* (PC) and *Sclerotium cepinorum* (SC) were determined by the agar dilution method. The structure activity relationships (SAR) between structure of **4** and the activity were studied using a physicochemical parameters of substituents and multiple regression technique. Among these compounds, only the bromo group substituent(**4f**) showed higher activity, which depend on the hydrophobicity(π) of substituents. The relative orders of the activity are SC>BC> and PC, respectively. This implies that the activity is affected by the hydrophobic(π) nature of the Z group rather than the X group. Linear free energy relationships(LFER) on the fungicidal activity with substituents has been also discussed.

*Corresponding author