

## 새로운 N-치환 benzotriazol-1-yl 유도체의 항균활성에 미치는 치환기 효과

성낙도\* · 유성재 · 성민규 · 김대황<sup>1</sup>

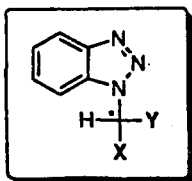
충남대학교 농화학과, <sup>1</sup>한국 화학 연구소

**초록** : 일련의 새로이 합성된 chiral성 N-치환 benzotriazol-1-yl 유도체들의 구조와 잿빛 곰팡이균(*Botrytis cinerea*), 배 검은 무늬병균(*Alternaria kikuchiana*) 및 고추 역병균(*Phytophthora capsici*) 등 3종의 곰팡이균류에 대한 항균활성에 미치는 치환기의 효과를 검토한 결과, 전자끌개( $\sigma_p Y > 0$ )로써 phenoxy 또는 thiophenoxy group(X) 보다는 alkyl 또는 phenyl group(Y)이 더 큰 영향을 미쳤으며 phenoxy-치환체, **1**이 thiophenoxy-치환체, **2**보다 높은 항균활성을 나타내었다. 항균활성에 영향을 미치는 요인으로는 소수성( $\Sigma \log P$ )과 유도효과( $\sigma_p Y$ ) 및 Van der Waals( $\Sigma Vw$ ) 체적( $\text{\AA}^3$ ) 등 이었으며 chiral성은 활성개선에 기여하지 못하였으나 tribromomethyl-치환체, **1g**는 제일 큰 활성을 나타내는 화합물이었다.(1996년 10월 14일 접수, 1997년 1월 6일 수리)

### 서 론

Ergosterol biosynthesis inhibitor(EBI)<sup>1)</sup>로 작용하는 triazole계<sup>2)</sup>와 1-N-치환 azole계<sup>3)</sup> 항균제의 분자설계에 관한 연구결과에 따라 90년대에 개발된 triazole계 항균제로는 fenbuconazole, triticonazole, epoxiconazole, metconazole 및 fluquinconazole 등<sup>4)</sup>이 있으며 시장성도 꾸준히 증가하는 추세에 있다.<sup>5)</sup>

Triazole계 항균제로써 근래 저자들에 의하여 연구된 N-치환 benzotriazol-1-yl 유도체들로는 1-(phenoxyethyl) benzotriazoles,<sup>6)</sup> N-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]arylamine<sup>7)</sup> 및 1-(thiophenoxyethyl)-benzotriazoles<sup>8)</sup> 등이 있다. 특히, N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]anilines<sup>9)</sup>의 결정구조를 확인한 바에 의하면 S형의 절대배열을 나타내며 분자간 수소결합이 존재함을 알았다. 그러나 이들 유도체들의 항균활성은 치환기 변화에 따른 전자전달 효과와 소수성(logP)에 의존적이었다.<sup>9)</sup>



(S)

1. X = phO or p-Cl-phO & Y = Alkyls
2. X = p-Cl-phS & Y = Sub. ph.

본 연구에서는 새로운 N-치환 benzotriazol-1-yl 유도체 (S)인 chiral성 1-( $\alpha$ -(phenoxy)alkyl) benzotriazoles, **1** 및 1-( $\alpha$ -(thiophenoxy)phenyl)benzotriazoles, **2** 유도체들을 합성하고 시도된 바 없는 잿빛 곰팡이균(*Botrytis cinerea*), 배 검은 무늬병균(*Alternaria kikuchiana*) 및 고추 역병균(*Phytophthora capsici*)에 대한 항균활성에 미치는 치환기의

효과<sup>10)</sup>를 정량적으로 검토하였다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

시료 화합물들은 Aldrich 및 Fluka제 1급 시약들을 사용하여 합성하였다. 합성한 화합물의 구조는 실온의 deuteriochloroform 용매중에서 trimethylsilane을 내부 표준 물질로 한 Varian EM-360 모델(200 MHz)의 NMR 분광기를 이용하여 얻은 스펙트럼으로 확인하였고 녹는점(°C)은 Fisher-Johns모델의 융점 측정기로 측정하여 자료화하였다.

#### 1-[ $\alpha$ -(4-chlorophenoxy)ethyl]benzotriazole, **1f**<sup>11)</sup>

Chloroform에 benzotriazole(1.19 g, 10 mM)과 acetaldehyde(0.66 g, 15 mM)를 용해시킨 후, 0°C를 유지하면서 thionylchloride(3.57 g, 30 mM)를 천천히 적가한다. 30분 동안 환류시킨후에 물로 추출하고 칼럼을 통과시켜 정제하여 1-( $\alpha$ -chloroethyl)benzotriazole 1.65 g(수율: 91%)을 얻었다. sodium 4-chlorophenoxide(2.05 g, 13.7 mM)를 무수 toluene에 녹이고 앞서 합성한 1-( $\alpha$ -chloroethyl)benzotriazole(1.65 g, 9.1 mM)를 천천히 적가하여 1시간 동안 환류 한 후에 물과 ethylacetate로 추출하였다. 추출물을 칼럼을 통과시켜 정제하여 2.16 g(수율: 87%)의 **1f**를 얻었다.

M.P:72~74°C, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) $\delta$ (ppm) : 8.00(d, 1H, J=7.5 Hz), 7.8(d, 1H, J=7.5 Hz), 7.5~7.65(m, 2H), 7.0~7.2(m, 4H), 6.75(m, 1H), 2.10(d, 3H, J=5.0 Hz)

위의 방법으로 합성된 1-( $\alpha$ -chloroalkyl)benzotriazole과 sodium chlorophenoxide와의 반응으로 alkyl group(Y)이 서로 다른 phenoxy-치환체(**1a-1o**)를 각각 합성하였다.

찾는말 : N-benzotriazol-1-yl derivatives, substituent effect, SAR analysis, fungicidal activity

\*연락처자

1-[(4-tolyl)(4-chlorophenylthio)methyl]benzotriazole, **2a**<sup>12</sup>

무수 벤젠에 benzotriazole (1.19 g, 10 mM), p-tolualdehyde (1.20 g, 10 mM), 및 p-chlorothiophenol (1.445 g, 10 mM)을 용해시키고 촉매로 p-toluenesulfonic acid를 가한 후에 24~48시간 환류하였다. 반응중에 생성된 물은 Dean-stark 장치를 이용하여 제거하고 물과 ethylacetate로 추출하였다. 추출물은 칼럼을 통과시켜 정제하여 2.65 g(수율: 73%)의 **2a**를 얻었다.

M.P : 93~95°C, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS)δ(ppm) : 8.0(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.6(d, 1H, J=8.1 Hz), 7.3~7.45(m, 5H), 7.0~7.2(m, 6H), 2.3(s, 3H)

이상과 같은 방법으로 benzotriazole과 치환 benzaldehyde와의 반응으로 치환 phenyl group(Y)이 변화된 thiophenoxy-치환체(**2a-2i**)를 각각 합성하였다.

항균활성의 측정과 SAR식의 계산

항균활성 측정 대상균주는 충남대학교 농생물학과에서 분리 동정한 잣빛 곰팡이균(*Botrytis cinerea*, BC.), 배 검은 무늬병균(*Alternaria kikuchiana*, AK.) 및 고추 역병균(*Phytophthora capsici*, PC.) 등 3종의 곰팡이 균들을 사용하여 앞서의 방법(*in-vitro*)<sup>9)</sup>으로 항균활성 값(pI<sub>50</sub>)을 얻었다.

구조-활성 관계(SAR)식과 관련 통계값들은 유도체 별 pI<sub>50</sub>값과 다양한 물리-화학 파라미터들을 QSAR-PC PAR 프로그램<sup>13)</sup>에 적용하여 구하였다. 여기에서 이용된 물리-화

학 파라미터들은 항균활성을 비교적 잘 설명하는 상수들로써 Van der Waals(ΣVw) 체적(Å<sup>3</sup>),<sup>14)</sup> 전자효과(Σσ=σ<sub>R</sub>X+σ<sub>I</sub>Y)<sup>15)</sup> 및 소수성(ΣlogP)<sup>16)</sup> 상수는 물론, LUMO(e.v) 등 분자궤도(MO) 함수량<sup>17)</sup>과 지시변수(In) 등이었다.

결과 및 고찰

항균 활성과 반응성

N-benzotriazol-1-yl 유도체(S)들을 이용하여 3종의 곰팡이 균류를 대상으로 측정된 항균 활성값(obs. pI<sub>50</sub>)과 유도된 SAR식(Table 2)으로 계산된 값(cal. pI<sub>50</sub>)들을 Table 1에 정리하였다. 항균활성(pI<sub>50</sub>)의 범위는 종별로 유사(BC: 3.00~4.12, AK: 2.98~4.01 및 PC: 2.70~4.04)하였으며 두 균 종간의 항균 활성관계를 알아보기 위하여, 한 예로 BC균과 AK균간의 관계(AK(pI<sub>50</sub>)=0.663BC (pI<sub>50</sub>)+1.176, r=0.833)를 Fig. 1에 4분할하여 나타내었다.

두 균종에 있어서 AK균 보다는 BC균에 대하여 우세한 감수성을 나타내는 azole계 화합물의 특성을 보이고 있으며<sup>9)</sup> 공통적으로 우위의 활성을 나타내는 (B)에 위치한 phenoxy-치환체(**1a~1o**)가 (C)에 속해있는 thiophenoxy-치환체(**2a~2i**)보다 강한 활성을 보였다. 그리고 균종간 항균활성은 선택성이 없이 하나의 화합물이 두 균종에 대하여 같은 크기로 활성을 나타내었다. 또한, 모든 화합물 중에서 가장 큰 항균활성을 나타내는 화합물은 tribromo-

Table 1. Melting points and fungicidal activities(pI<sub>50</sub>) of 1 and 2 derivatives *in vitro* against *Botrytis cinerea*, *Alternaria kikuchiana* and *Phytophthora capsici*

No.	Substituents.		M.P (°C)	<i>Botrytis cinerea</i>			<i>Alternaria kikuchiana</i>			<i>Phytophthora capsici</i>		
	X	Y		Obs.	Calc. <sup>a</sup>	Dev.	Obs.	Calc. <sup>a</sup>	Dev.	Obs.	Calc. <sup>a</sup>	Dev.
<b>1a</b>	phO-	H-	65~66	3.77	3.66	0.11	3.68	3.73	-0.05	3.72	3.81	-0.09
<b>1b</b>	phO-	CH <sub>3</sub> -	- <sup>b</sup>	3.64	3.76	-0.12	3.72	3.70	0.02	3.68	3.59	0.09
<b>1c</b>	phO-	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	- <sup>b</sup>	3.81	3.78	0.03	3.70	3.69	0.01	3.62	3.56	0.06
<b>1d</b>	phO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	- <sup>b</sup>	3.66	3.72	-0.06	3.64	3.62	0.02	3.50	3.43	0.07
<b>1e</b>	<i>p</i> -ClphO-	H-	76~78	3.53	3.63	-0.10	3.80	3.75	0.05	3.62	3.65	-0.03
<b>1f</b>	<i>p</i> -ClphO-	CH <sub>3</sub> -	72~74	3.61	3.69	-0.08	3.69	3.66	0.03	3.36	3.43	-0.07
<b>1g</b>	<i>p</i> -ClphO-	Br <sub>3</sub> C-	80~81	4.12	3.94	0.18	4.01	3.75	0.26	4.04	3.90	0.14
<b>1h</b>	<i>p</i> -ClphO-	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	- <sup>b</sup>	3.83	3.68	0.15	3.54	3.62	-0.08	3.32	3.40	-0.08
<b>1i</b>	<i>p</i> -ClphO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	- <sup>b</sup>	3.65	3.65	0.00	3.52	3.57	-0.05	3.35	3.37	-0.02
<b>1j</b>	<i>p</i> -ClphO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	56~58	3.75	3.65	0.10	3.61	3.57	0.04	3.30	3.37	-0.07
<b>1k</b>	<i>p</i> -ClphO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	- <sup>b</sup>	3.44	3.59	-0.15	3.38	3.50	-0.12	3.24	3.27	-0.03
<b>1l</b>	<i>p</i> -ClphO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	111~112	3.62	3.56	0.06	3.44	3.50	-0.06	3.35	3.20	0.15
<b>1m</b>	<i>p</i> -ClphO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	- <sup>b</sup>	3.40	3.58	-0.18	3.38	3.52	-0.14	3.16	3.29	-0.13
<b>1n</b>	<i>p</i> -ClphO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	- <sup>b</sup>	3.48	3.53	-0.05	3.43	3.41	0.02	3.18	3.20	-0.02
<b>1o</b>	<i>p</i> -ClphO-	(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	- <sup>b</sup>	3.62	3.52	0.10	3.46	3.41	0.05	3.24	3.20	0.04
<b>2a</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ph-	95~97	3.00	3.02	-0.01	2.99	2.91	0.08	2.84	2.74	-0.10
<b>2b</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Oph-	94~95	3.23	3.04	0.19	3.28	3.22	0.06	2.97	3.02	-0.05
<b>2c</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -Clph-	89~91	3.17	3.12	0.05	3.21	3.19	0.02	2.90	2.93	-0.03
<b>2d</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -CNph-	118~119	3.18	3.09	0.09	3.59	3.52	0.07	2.70	2.91	-0.21
<b>2e</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -Brph-	114~116	3.23	3.23	0.00	3.13	3.15	-0.02	2.91	3.01	-0.10
<b>2f</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -Fph-	99~100	3.25	3.32	-0.07	3.28	3.32	-0.04	3.08	3.04	0.04
<b>2g</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> ph-	132~134	3.09	3.24	-0.15	3.35	3.48	-0.13	2.82	2.80	0.02
<b>2h</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> ph-	108~110	3.19	3.24	-0.05	3.41	3.46	-0.05	2.90	2.79	0.11
<b>2i</b>	<i>p</i> -ClphS-	<i>o</i> -Clph-	88~89	3.06	3.12	-0.06	3.22	3.19	0.03	3.05	2.93	0.12

<sup>a</sup>The values were calculated according to the equations in Table 2., <sup>b</sup>liquid phase at room temperature.

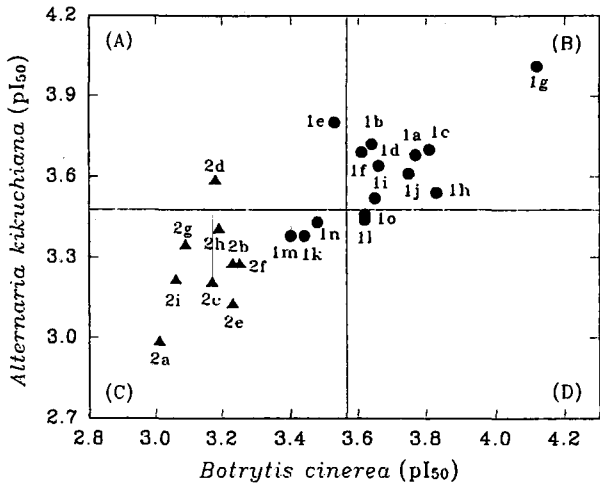


Fig. 1. Four division plots between fungicidal activities (obs.  $pI_{50}$ ) *in vivo* against *Botrytis cinerea* and *Alternaria kikuchiana*. (●: phenoxy sub. & ▲: thiophenoxy sub.)

methyl-치환체, **1g**이었고 제일 낮은 활성을 나타내는 화합물은 p-tolyl-치환체, **2a**이었다.

Chloro-치환체, **1e**는 대칭성 분자인 비 치환체, **1a**에 비하여 개선된 활성변화가 없었으며 이러한 경향은 Y-치환기가 동일한 몇몇 비 대칭성 화합물에서도 같은 경향이었다. Y-치환체로써 halogen 치환체가 비 치환체보다 그리고 fluoro-치환체, **2f**가 chloro-치환체, **2c** 및 **2i** 보다 약간 높은 활성을 나타내는 문헌<sup>2)</sup>과 유사한 결과를 보였다. 그러므로 chloro group과 chiral성은 항균활성에 기여하지 못하였으나 **1**이 **2**에 비하여 큰 활성을 나타내는 것은 chiral 효과보다 S가 O원자로 변화함에 따른 극성과 전자전달 효과에 기인하는 것으로 믿어진다.

한편, thiophenoxy-치환체, **2**에 비하여 우세한 항균활성을 나타내는 chiral성 phenoxy-치환체, **1** 유도체들의 반응성을 검토하기 위하여, 한 예로 섭동이론<sup>19)</sup>에 의한 물분자와의 frontier orbital interaction 관계<sup>19)</sup>를 Fig. 2에 나타내었다. 이들 유도체의 반응성은 alkyl group인 Y-치환기의 변화에 따른 극성 치환기상수( $\sigma^*$ )와 HOMO 및 LUMO 에너지 (e.v.)와의 관계로부터 HOMO (HOMO(e.v.)= $-0.126\sigma^* - 9.265$ ,  $r=0.618$ )보다는 (1)식과 같이 LUMO 변화에 대하여 의존적( $-\rho^* = \text{LUMO} > \text{HOMO}$ )이었다.

$$\text{LUMO(e.v.)} = -0.246\sigma^* - 0.510 \quad (1)$$

( $n=10$ ,  $s=0.021$ ,  $F=56.06^{**}$  및  $r=0.935$ )

이와 같은 사실로부터 N-치환 benzotriazol-1-yl 유도체들의 Y-치환기는 전자를 밀수록( $\sigma^* < 0$ ) HOMO와 LUMO 에너지가 음의 값으로 증가( $\rho^* < 0$ )함을 알 수 있다. 따라서 물분자가 갖는 일정한 크기의 HOMO와 **1e**의 LUMO와의 상호작용이 증가함에 따른 케도조절 반응( $\Delta E: (\text{LUMO} - \text{HOMO}) = 11.5684$  e.v.)으로 전자 친화력에 의존적인 친전자성 반응이 물분자의 LUMO와 **1e**의 HOMO와의 전하조절 반응( $\Delta E = 14.7751$  e.v.)보다 우세할 것이다.

이같은 검토 결과에 따라서 **1**은 **2**보다 전자밀도에 의하

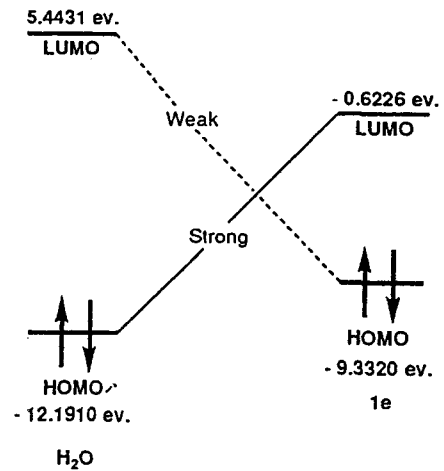


Fig. 2. Frontier orbital interaction between **1e** and water molecule by MNDO calculation.

여 친전자적인 양성자화( $\rho < 0$ )가 빠르게 일어난 다음에  $\alpha$ -benzotriazolymethyl group의 C( $sp^3$ ) 원자에 대한 친핵성 반응이 일어날 것이다. 이에 따르는 반응의 한 예로, N-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]aniline 유도체들은 ionic dissociation-recombination 과정을 거쳐 A-S<sub>N</sub>2형 반응메카니즘으로 가수분해가 일어남을 보고한 바 있다.<sup>20)</sup>

#### 치환기의 효과

항균활성에 미치는 N-benzotriazol-1-yl 유도체(S)들의 치환기 효과를 정량적으로 이해하기 위하여 치환기(X 및 Y) 변화에 따르는 다양한 물리-화학 파라미터들과 항균활성( $pI_{50}$ ) 값으로부터 유도된 구조-활성 관계(SAR)<sup>10)</sup>식을 Table 2에 정리하였다. 이 식들로부터 고활성을 발현하기 위한 치환기들의 공통적인 조건으로는 유도효과를 나타내는 전자끌개( $\sigma_Y > 0$ )로서 phenoxy-치환체( $I_{\text{ph}} > 0$ )의 영향이 크게 작용함을 암시하였다.

먼저, AK군의 경우에 있어서 항균활성에 미치는 두 치환기에 의한 유도효과( $\sigma_Y$ )와 공명효과( $\sigma_{\text{R}}X$ )을 알아보기 위하여 유도된 식 ( $pI_{50}(\text{AK}) = 0.108\sum \log P - 0.025(\sum \log P)^2 - 0.026\sigma_{\text{R}}X + 0.598\sigma_Y + 0.492$ ,  $F=24.26^{**}$ ,  $r=0.933$ )으로부터 X보다는 Y-치환기에 의한 영향이 훨씬 크게 미치고 있음을 알았다. 이러한 결과는 나머지 두 종의 군에 대하여도 같은 경향이였다. 따라서 Y-치환기의 유도상수( $\sigma_Y$ )를 변수로하여 (2)식을 유도한 바, 상관계수( $r$ )는 같았으나 계산된 F값이 F 분포표의 F값보다 큰 값이므로 (2)식이 통계적으로 잘맞는 것으로 판단되었다. (2)식에서는 대체로 화합물의 생체 흡수와 이행에 관계하는 자유에너지의 척도인 소수성( $\sum \log P$  파라미터<sup>11)</sup>보다 유도상수들이 큰 영향을 미치고 있으나 소수성 상수의 적정값( $(\sum \log P)_{\text{opt}} = 2.22$ )을 갖는 치환기이어야 활성이 개선될 것이라는 사실을 설명하고 있다. BC군의 경우, (3)식에서는 입체상수( $\Sigma Vw$ )가 유도상수보다 항균활성에 다소 큰 영향을 미치는 요인이었으며 보다 작은( $\Sigma Vw < 0$ ) 치환기로서 양의 소수성( $\sum \log P > 0$ )을 가지는 치환체가 유의할 만한 항균활성을 나타낼 것으로 예상되었다.

Table 2. Correlation equations on the fungicidal activities (pI<sub>50</sub>) *in vitro* against *Botrytis cinerea*, *Alternaria kikuchiana* and *Phytophthora capsici*

Fungi	Eq No.	Σlog P	(Σlog P) <sup>2</sup>	ΣVw <sup>a</sup>	σ <sub>1</sub> Y <sup>b</sup>	(σ <sub>1</sub> Y) <sup>2</sup>	I <sub>n</sub> <sup>c</sup>	C	n <sup>d</sup>	s <sup>e</sup>	F <sup>f</sup>	r <sup>g</sup>	r <sup>2h</sup>
<i>Alternaria kikuchiana</i>	2	0.111 (0.093)	-0.025 (0.011)		0.600 (0.142)		0.497 (0.100)	3.126 (0.183)	24	0.093	32.00**	0.933	0.871
<i>Botrytis cinerea</i>	3	0.145 (0.061)		-0.715 (0.239)	0.518 (0.182)		0.509 (0.136)	3.885 (0.326)	24	0.121	28.43**	0.926	0.857
<i>Phytophthora capsici</i>	4			-0.476 (0.078)	2.037 (0.356)	-2.395 (0.468)	0.568 (0.114)	3.823 (0.222)	24	0.102	56.36**	0.960	0.922

<sup>a</sup>Van der Waals volume(Å<sup>3</sup>), <sup>b</sup>Inductive constant(σ<sub>1</sub>Y) of Y-substituents, <sup>c</sup>Indicator variable(phenoxy group, 1 & thiophenoxy group, 0) <sup>d</sup>Number of compounds used in regression analysis., <sup>e</sup>Standard error., <sup>f</sup>Calculated F values are justified being above a 99% level., <sup>g</sup>Correlation coefficient & <sup>h</sup>Coefficient of determination.

또한 PC균의 경우, (4)식에서는 BC균의 경우와 같은 경향이었으며 적정값의 유도상수((σ<sub>1</sub>Y)<sub>opt.</sub>=0.43)를 가지는 전자끌개가 치환됨으로써 항균활성이 향상될 것으로 기대되었다.

항균활성이 가장 큰 **1g**에 있어서 (2)~(4)식에 의한 계산값과 측정값과의 차(Dev)가 비교적 크다는 것은 이들 식이 항균활성을 설명하기에 미흡하다는 것을 뜻한다. 따라서 **2**보다 큰 **1**의 항균활성을 설명하기 위하여 식(5)와 (6)을 각각 유도하였다. 즉, **1**의 Y-치환기 변화에 따른 항균활성을 알아보기 위하여 다양하게 변화하는 alkyl group(Y)의 극성 치환기 상수(σ\*)와 치환기의 입체상수(Es 및 B<sub>2</sub>)와의 관계로부터 AK균에 대하여 얻어진 항균활성을 잘 설명하는 식(pI<sub>50</sub>Y<sup>-</sup>=-0.373σ\*<sup>2</sup>+0.987σ\*+0.181B<sub>2</sub>+3.241, r=0.950)을 다음 (5)식의 꼴로 나타내었다.

$$pI_{50}(AK) = -0.373(\sigma^* - 1.323)^2 + 0.181B_2 + 3.894 \quad (5)$$

(n=15, s=0.075, F=20.74\*\* 및 r=0.948)

여기에서 σ\*상수는 alkyl group에 의하여 σ-결합을 통하여 전달되는 분극효과와 척도<sup>20</sup>으로써 (2)식 보다는 **1**의 항균활성을 5% 이상 잘 설명하는 것으로 보아 소수성보다는 다소 큰 치환기(B<sub>2</sub>>0)와 전자밀개(σ\*<0)의 영향이 큰 것으로 생각된다. 그러므로 σ\*상수의 적정값((σ\*)<sub>opt.</sub>=1.32)과 그에 따른 B<sub>2</sub>값을 갖는 치환체가 개선된 활성을 보일 것으로 예상된다. BC균의 경우에는 상관계수가 양호(r>0.900)한 식을 얻을 수 없었으나 PC균의 경우에는 다음 (6)식을 얻었다.

$$pI_{50}(PC) = -0.127(\sigma^* - 2.343)^2 + 0.002Es + 2.660 \quad (6)$$

(n=15, s=0.066, F=45.84\* 및 r=0.975)

(6)식으로부터 PC균에 대한 항균활성을 개선하기 위하여는 Y-치환기로서 적정값((σ\*)<sub>opt.</sub>=2.343)를 갖는 σ\*상수와 약간 큰 치환기(Es>0)를 도입한 다음에 X-치환기의 변화에 따른 치환기의 효과를 검토하여야 할 것이다. 그리고 이들 (5) 및 (6)식에 있어서 이외에 영향을 미치는 요인(1-r<sup>2</sup>)으로는 소수성 상수 등 일 것으로 판단된다.

모든 SAR식중의 변수들간에는 correlation matrix로부터 서로 독립적이었으며 여기에서 **1g**가 모든 균종에 대하여 유의할만한 항균활성을 나타내는 것은 halogen-치환 azole계 화합물의 일반적인 경향<sup>20</sup>으로 예컨대, fluorotriazole,

(1-(3-trifluoromethyltrityl)-1H-1,2,4-triazole)<sup>23)</sup>은 BC균에 대하여 항균효과가 탁월한 화합물로 잘 알려져 있다.<sup>3)</sup>

이상과 같은 N-benzotriazol-1-yl 유도체(S)들의 항균활성에 관한 (2)~(4)식의 검토로부터 활성에 미치는 요인들은 대체로 소수성(ΣlogP)과 유도효과(σ<sub>1</sub>Y>0) 및 입체상수(ΣVw<0)이었으며 X-치환기 보다는 Y-치환기<sup>9)</sup>가 그리고 thiophenoxy-치환체, **2**보다는 phenoxy-치환체, **1**이 큰 활성을 나타내었다. 특히, 화합물 **1**중에서 3-trifluoromethyl group이 치환된 **1g**의 큰 활성(BC:obs. pI<sub>50</sub>=4.12)은 chiral성 보다는 (5)와 (6)식에 따라 σ\*상수의 적정값을 갖는 크기가 다소 큰 (B<sub>2</sub> 및 Es>0) 전자끌개((σ\*)<sub>opt.</sub>>0)에 의존적인 영향으로 믿어진다.

### 감사의 글

본 연구는 학술진흥재단이 지원하는 지방대학 육성 '95 공모과제 연구비에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

### 참고 문헌

1. Kumazawa, S., A. Ito, T. Saishoji and S. Shimizu (1991) Proc.: 16th Annu. Meet., *Pesticide Sci., Jpn.*, Nagoga, p. 148.
2. Magee, P. S., K. K. Gustave and J. J. Menn (1984) *Pesticide Synthesis Through Rational Approaches*, ACS Symposium Series, 255, Ch. 5 & Ch. 11., ACS, Washington, DC.
3. Draber, W. and T. Fujita (1992) *Rational Approaches to Structure, Activity and Ecotoxicology of Agrochemicals*. Ch. 19, CRC Press, London
4. Copping, L. G. (1994) *Triazole Fungicides*. Product Profiles(DJ91) PJB. Pub. Ltd.
5. McDougall, J., F. Mathism, B. Fairclough and M. Phillips, Wood Mackenzie., Update of the Products Section (June 1995), Part I. p.54
6. Sung, N. D., C. H. Lim, W. Y. Choi, T. S. Ko and K. S. Kwon (1990) Synthesis and QSAR Analysis of 1-(phenoxyethyl)benzotriazole Derivatives as New Fungicide., *J. Kor. Agri. Chem. Soc.*, **33**, 231-8.
7. Sung, N. D., K. H. Kim, W. Y. Choi and H. K. Kim (1992)

- Antifungal Activity of N-[1-(benzotriazol-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. Sung, N. D., C. W. Lim and K. J. Yi (1995) Crystal Structure and Fungicidal Activity of N-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]aniline Derivatives., *Agr. Chem. & Biotech.*, **38**, 359-363.
  10. Kubinyi, H.(1993) QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches., VCH., Weinheim.
  11. Katritzky, A. R., S. Rachwal and B. Rachwal (1989) Reactions of 1-( $\alpha$ -Alkoxyalkyl)-and 1-( $\alpha$ -Aryloxyalkyl)benzotriazoles with the Grignard Reagent. A New and Versatile Method for the Preparation of Ethers. *J. Org. Chem.*, **54**, 6022-6029.
  12. Katritzky, A. R., S. L. Xie, A. S. Afridi, W. Q. Fan and W. Kumierkiewicz (1993) Thioalkylation of Reactive Aromatic Compounds with  $\alpha$ -(Benzotriazol-1-yl)benzyl phenyl sulfides. *Synthesis*, 47-50.
  13. Conburn, R. A. (1987) QSAR-PC: PAR, Biosoft Cambridge, U. K.
  14. Sung, N. D., S. H. Lee, Y. K. Ko and D. W. Kim(1996) Influence of 4,6-disubstituted Heterocyclic Group on the Herbicidal Activity of N-(4,6-disubstituted pyrimidine-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide Derivatives. *Agri. Chem. & Biochem.* **39**, 297-303.
  15. Hansch. C. and A. J. Leo (1979) Substuent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. 65-168. John Wiley & Sons. New York
  16. CLOGP(ver. 3.53) logP Calculation Algorithm, Pomona Coll. Medicinal Chemistry Project, Claremont, CA 9177 USA.
  17. Hyperchem. (1993) Hyperchem for windows. Ch.7 Chemical Calculation. Hypercube Inc. Ontario Canada
  18. Klopman, G. (1974) Chemical Reactivity and Reaction Paths, Ch. 4. p. 55-165, John Wiley & Sons, New York.
  19. Fleming, I. (1976) Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Ch. 3., John Wiley & Sons, London.
  20. 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]aniline Derivatives, *J. Kor. Chem. Soc.*, **37**, 1060-1067.
  21. Peniston, J. T., L. Beckett, D. L. Bently and C. Hansch (1969) Passive Permeation of Organic Compounds through Biological Tissue: A New Study State Theory, *Mol. Pharmacol.* **5**, 333-338.
  22. Shorter, J. (1982) Correlation Analysis of Organic Reactivity, Ch.4. Research Studies Press, A Division of John Wiley & Sons Ltd. Toronto
  23. Matolcsy. G., Nadasy, M. and Andriska. V. (1998) Pesticide Chemistry, p. 403-410., Elsevier. Amsterdam

#### Substituent Effect on the Fungicidal Activity of New N-substituted Benzotriazol-1-yl Derivatives

Nack-Do Sung\*, Seong-Jae Yu, Min-Gyu Sung and Dae-Whang Kim<sup>1</sup> (*Department of Agricultural Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea; <sup>1</sup>KRICT, P. O. Box 107, Yusung, Taejon 305-606, Korea*)

**Abstract** : Series of new chiral N-substituted benzotriazol-1-yl derivatives were synthesized and their fungicidal activities *in vitro* against gray mold(*Botrytis cinerea*), black spot(*Alternaria kikuchiana*) and phytophthora blight(*Phytophthora capsici*) were measured by the agar medium dilution method. The substituents effects between the fungicidal activities (obs.  $pI_{50}$ ) and a various physicochemical parameters of phenoxy or thiophenoxy group(X) & alkyl or phenyl group(Y) were analyzed by the multiple regression technique. From the analyzed substituent effects, the structure-activity relationship(SAR) equations shows that the antifungal activities depend on the parameters for the optimal molecular hydrophobicity( $(\Sigma \log P)_{opt}$ ), Van der Waals ( $\Sigma Vw > 0$ ) volume( $\text{\AA}^3$ ) and inductive constant with electron withdrawing group( $\sigma_Y > 0$ ). The activity in affected by the inductive effect ( $\sigma_Y > \sigma_X$ ) of Y-group rather than the X-group. The phenoxy substituents, **1**, showed higher antifungal activity than the thiophenoxy substituents, **2**. For **1**, polar substituent constant( $\sigma^*$ ) was an important factor in determining the activity. And the tribromomethyl substituent, **1g** showed the highest activity against the three fungi.

**Key words** : N-benzotriazol-1-yl derivatives, substituent effect, SAR analysis, fungicidal activity

\*Corresponding author