

## 새로운 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiincarboxanilide 유도체의 항균활성에 미치는 치환-phenylcarbamoyl group의 영향

성낙도<sup>1</sup> · 유성재 · 남기달<sup>1</sup> · 장기혁<sup>1</sup> · 한호규<sup>1</sup>

충남대학교 농과대학 응용생물화학부, <sup>1</sup>한국 과학기술연구원 응용과학부

**요약 :** 기질(S) 화합물로 30종의 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin carboxanilide 유도체들을 합성하고 벼 잎집무늬 마름병균(*Rhizoctonia solani*)과 밀 붉은 녹병균(*Puccinia recondita*)에 대한 항균활성(*in vivo*) 값( $pI_{50}$ )을 측정하였다. (S)는 갈록병균보다 밀 붉은녹병균에 대하여 보다 큰 항균활성을 나타내었으며 두 종의 균에 대하여 3-methoxy, 11, 3-iso-propyloxy, 13 및 3-iso-propyl 치환체, 25가 제일 큰 활성을 보였다. 그리고 치환(X)-phenylcarbamoyl group의 변화에 따른 물리-화학 파라미터와 항균활성( $pI_{50}$ )으로부터 구조-활성관계(SAR)를 검토 한 결과, 벼 잎집무늬 마름병균에 대하여는 공명효과에 따른 전자밀도( $R<0$ )의 소수성이 큰( $\pi>0$ ) m-alkyl 치환기(X)가, 그리고 밀 붉은녹병균에 대하여는 분자 분극율(Sp.Pol.)과 분자의 음하전( $ABSQ<0$ )을 위시하여 HOMO에너지(e.v.)가 클수록(HOMO<0) 높은 항균활성을 나타내었다. 또한, 전하-조절 반응에 의한 수용체-(S)간의 상호작용과 높은 활성발현 조건들이 검토되었다.(1998년 2월 3일 접수, 1998년 12월 1일 수리)

Key words : 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiincarboxanilides, SAR, *Rhizoctonia solani*, *Puccinia recondita*.

### 서론

부분적으로 불포화된 6원자고리의 1,4-위치에 산소원자와 황원자를 포함하는 5,6-dihydro-1,4-dioxin이나 5,6-dihydro-1,4-dithiin 및 5,6-dihydro-1,4-oxathiin 등 헤테로 화합물들은 다양한 생물활성(Katritzky, 1984)을 나타내는 것으로 보고된 바 있다. 이 중에서 황원자만을 포함하고 있는 5,6-dihydro-1,6-dithiin들은 주로 제초활성(Brewer 등, 1976)을, 그리고 산소원자만을 포함하는 5,6-dihydro-1,6-dioxin들은 살충성(D'silva, 1977)을 각각 나타낸다.

주제화합물에 속하는 5,6-dihydro-1,6-oxathiin 유도체인 oxicarboxim이나 carboxim 등은 식물병원성 곰팡이균들에 대하여 효율적인 항균제(von Schmeling 등, 1966)로 사용되고 있다. 그리고 이들 1,4-oxathiin 고리화합물은 Succinate dehydrogenase 저해(Philips 등, 1993)뿐만 아니라, RNA 합성 저해와 TCA cycle에서 acetate 대사저해를 통하여 항균활성을 나타내며 소수성(logP) 값이 1.8~2.0 범위 일 때 가장 활성이 양호(Matre, 1971)한 것으로 알려져

있다.

앞서 연구(성 등, 1997)에서는 1,3-thiazole 고리 치환체인 2-iminophenyl-3-N-methyl-4-(phenyl-carbamoylmethyl)-1,3-thiazole 브롬산 염류 중 2-imino group의 변화에 따른 도열병균(*Pyricularia Oryzae*)에 대한 구조와 항균활성 관계가 다루어진 바 있다.

여기에서는 새로이 합성된 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin carboxanilide 유도체(Lee 등, 1987) 중의 5,6-dihydro-1,4-oxathiin 고리상 3번 탄소원자에 치환-phenylcarbamoyl group이 변화함에 따른 갈록병균(*Rhizoctonia solani*)과 밀붉은 녹병균(*Puccinia recondita*)에 대한 항균활성관계(SAR)에 대하여 검토하였다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

합성에 이용된 치환(X)-aniline 유도체, thionylchloride 및 triethylamine 등은 Aldrich 제 1급 시약을 그리고 acetone, benzene 및 ethylacetate 등 용매와 magnesium sulfate, sodium hydroxide 및 sodium bicarbonate 등 염류들은 Fluka

\*연락저자

제 및 Junsei제 EP급 시약을 각각 사용하여 기질 화합물들을 합성하였다. 최종 생성물의 구조확인에는 Varian gemini 300(300MHz)모델의 <sup>1</sup>H-NMR spectrometer와 Perkin Elmer 16 FPC 모델의 FT-IR spectrophotometer를 각각 이용하였다. 화합물들의 녹는 점(°C)은 Thomas-Hoover 모델의 융점 측정기로 측정하여 보정하지 않고 자료화(표 1)하였다.

**5,6-Dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin-3-carboxylic acid, (i)**

5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin-3-carboxylic acid ethylester(21.0 g, 0.086 M)의 수용액(Lee 등, 1987)에 sodium hydroxide(5.207 g, 0.131 M)을 넣고 가열하여 알카리 가수분해시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음에 methylene chloride로 씻었다. 물층을 염산(6 N)으로 산성화(pH 2~3)하고 생성된 황색의 고체를 여과하였다. 이 여액을 diethyl ether로 여러번 추출하고 magnesium sulfate로 건조한 후에 용매를 감압증발시켜 노란색의 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 ethylacetate와 n-hexane으로 재결정하여 무색 고체인 화합물 (i)(11.64 g, 62.6%)을 합성하였다. m.p.:143~144 °C, <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.10(t, 2H, J=4.3Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 4.44(t, 2H, J=4.3Hz, 6-CH<sub>2</sub>), 5.35(br. s, OH), IR(KBr) 1700cm<sup>-1</sup> (carbonyl)

**5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-3-carbox-2-methylanilido-1,4-oxathiin, 1**

(i) (20.917 g, 4.28 mM)의 벤젠(20 ml)용액에 thionyl chloride(0.31 ml, 4.7 mM)을 가하고 1시간 동안 가열하여 염소화 시켰다. 생성된 formyl chloride를 분리하지 않고 용매를 감압증발시켜 제거하고 벤젠(20 ml)으로 용해한 다음에 2-methylaniline(0.96 ml, 9 mM)을 넣고 실온에서 저어주었다. 불용성 고체를 여과하여 제거하고 염산수(1N)와 포화 sodium bicarbonate용액 그리고 찬 증류수로 각각 한 번씩 씻은 후에 감압증발시켜 용매를 제거하여 백색 고체(1.41 g)를 얻었다. 이것을 ethylacetate와 n-hexane 혼합용매로 재결정하여 백색 결정성 고체인 화합물, 1(1.128 g, 80%)을 합성하였다. M.p.:117 °C., <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.28(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.17(t, 2H, J=4.3Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 4.45 (t, 2H, J=4.3Hz, 6-CH<sub>2</sub>), 7.12-7.83(m, 5H, NH, ArH), IR(KBr) 1648cm<sup>-1</sup>(-CO),

3240cm<sup>-1</sup>(NH)

위와 같은 방법으로 formyl chloride와 치환(X)-aniline 유도체와의 반응으로 화합물, 2~31을 70% 이상의 수율로 각각 합성하였다.

**생물활성 검정 및 SAR식**

활성검정은 한국화학연구소 생물활성 스크리닝 실험실에서 분리동정한 갈록병균(RSB: *Rhizoctonia solani*)과 밀붉은 녹병균(WLR: *Puccinia recondita*)을 대상으로 실시(in vivo)하였으며, (KRICT, 1993) 앞서 방법(성 등, 1997)에 따라 기질 유도체 별로 관측된 균사생장을 50% 저해하는 항균활성값(obs, pI<sub>50</sub>)을 표 1에 정리하였다.

**Table 1. Antifungal activity(pI<sub>50</sub>) of 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin carbox-anilide derivatives in vivo against the two fungi and melting points**

No.	X	M.P.(°C)	RSB		WLR	
			Obs.	Calc. <sup>a)</sup>	Obs.	Calc. <sup>b)</sup>
1	2-CH <sub>3</sub>	117	4.05	3.26	4.30	4.40
2	3-CH <sub>3</sub>	106	4.20	3.92	4.90	5.15
3	4-CH <sub>3</sub>	169	3.00	2.82	3.40	3.77
4	3-CF <sub>3</sub>	153~154	3.41	3.45	4.60	4.85
5	2-Cl	155	3.26	3.34	4.15	3.90
6	2-Oph	126	-	4.06	3.45	3.21
7	3-Cl	143	4.05	4.00	4.80	4.65
8	4-Cl	152~156	2.85	2.90	-	3.29
9	4-Br	162~163	2.95	2.97	3.30	3.17
10	2-CH <sub>3</sub> O	117	3.40	3.76	-	4.74
11	3-CH <sub>3</sub> O	136	4.70	4.43	5.40	5.10
12	4-CH <sub>3</sub> O	139	3.30	3.33	4.00	4.13
13	3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	142	4.85	4.90	5.40	5.07
14	3-CH <sub>3</sub> S	75~76	4.00	4.02	4.40	4.82
15	2-Et	176	3.35	3.33	4.30	4.32
16	4-Et	163	3.00	2.90	3.80	3.67
17	2-F	140~141	-	3.51	4.30	4.30
18	3-F	122~123	4.15	4.17	-	4.96
19	4-F	135	3.10	3.07	3.40	3.57
20	2,4-F	140~141	3.70	3.71	4.05	3.58
21	2-Cl, 4-CH <sub>3</sub>	136	-	3.28	3.40	3.29
22	2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	178~179	3.30	3.72	3.30	3.67
23	4-Cl, 3-CF <sub>3</sub>	144~145	3.25	3.47	- <sup>c)</sup>	3.98
24	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	157~158	3.15	3.20	3.90	3.83
25	3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	107	4.15	4.14	5.45	5.15
26	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	148	3.10	3.04	3.40	3.64
27	3-CN	210	2.80	3.05	-	4.44
28	2-CN	194	- <sup>c)</sup>	2.39	- <sup>c)</sup>	3.59
29	3-NO <sub>2</sub>	144	-	3.18	3.20	3.33
30	4-NO <sub>2</sub>	149~151	-	2.51	- <sup>c)</sup>	1.28
31	H	109	2.70	2.88	-	4.18

RSB: *Rhizoctonia solani*, WLR: *Puccinia recondita*. The calc. values were calculated by the eq. (1)<sup>a)</sup> & (2)<sup>b)</sup>. <sup>c)</sup>Not observed the activity at 50 ppm level.

구조-활성관계(SAR)식은  $pI_{50}$ 값과 기질(S) 분자의 결사슬인 치환(X)-phenylcarbamoyl group의 치환기(X) 변화에 따른 다양한 물리-화학 파라미터(Hansch, 1987)와 HyperChem(Ver. 4.0) 프로그램(HyperChem, 1993)으로 계산(PM3)된 분자궤도함수(MO)량인 LUMO 및 HOMO 에너지(e.v.) 및 CLOGP(Ver. 3.53)프로그램에 의한 소수성(logP)값 등의 물리-화학 파라미터 등(표 2)을 새로운 SciQSAR 프로그램(SciVision, 1995)에 적용하여 유도하고 관련된 통계값들을 얻었다.

**Table 2. Physicochemical parameters of 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin carbox-anilide derivatives**

No.	$\pi^a$	$R^a$	Sp.Pol <sup>b</sup>	ABSQ <sup>c</sup>	HOMO	$I_m^d$	$I_p^d$
1	0.56	-0.13	0.115	4.0768	-8.5912	0	0
2	0.56	-0.13	0.115	4.0599	-8.6690	1	0
3	0.56	-0.13	0.115	4.0791	-8.5200	0	1
4	0.88	0.19	0.108	4.7275	-9.1168	1	0
5	0.71	-0.15	0.117	3.9886	-8.7461	0	0
6	2.08	-0.35	0.120	5.1428	-8.6057	0	0
7	0.71	-0.15	0.117	3.9856	-8.8198	1	0
8	0.71	-0.15	0.117	3.9823	-8.6650	0	1
9	0.86	-0.17	0.116	3.9055	-8.8143	0	1
10	-0.02	-0.51	0.114	4.2410	-8.4352	0	0
11	-0.02	-0.51	0.114	4.4069	-8.6734	1	0
12	-0.02	-0.51	0.114	4.3466	-8.3297	0	1
13	0.36	-0.72	0.113	5.0740	-8.5807	1	0
14	0.61	-0.18	0.119	4.3443	-8.5027	1	0
15	1.02	-0.10	0.115	4.3017	-8.5755	0	0
16	1.02	-0.10	0.115	4.3181	-8.5124	0	1
17	0.14	-0.34	0.113	3.9273	-8.8155	0	0
18	0.14	-0.34	0.113	4.1143	-8.8860	1	0
19	0.14	-0.34	0.113	4.0033	-8.7645	0	1
20	0.28	-0.68	0.111	3.9653	-8.9234	0	1
21	1.27	-0.28	0.117	4.0671	-8.6432	0	1
22	1.27	-0.28	0.117	4.0023	-8.8864	0	0
23	1.59	0.04	0.110	4.7667	-9.0316	1	1
24	1.12	-0.26	0.115	4.1548	-8.4688	0	1
25	1.53	-0.10	0.114	4.4648	-8.6302	1	0
26	1.53	-0.10	0.114	4.4492	-8.5587	0	1
27	-0.57	0.19	0.115	3.9968	-9.0585	1	0
28	-0.57	0.19	0.115	3.9533	-9.0445	0	0
29	-0.28	0.16	0.110	6.6949	-9.2719	1	0
30	-0.28	0.16	0.110	6.8643	-9.4370	0	1
31	0.00	0.00	0.116	4.0071	-8.6563	0	0

<sup>a</sup>The values of X-substituents, <sup>b</sup>Sp.Pol: Specific Polarizability, <sup>c</sup>ABSQ: Sum of absolute values of the atomic charges on each atom, <sup>d</sup>Indicator variable( $I_m$ =meta &  $I_p$ =para)

## 결과 및 고찰

### 반응성과 항균활성

5,6-Dihydro-1,4-dioxin과 5,6-dihydro-1,4-dithiin 및 5,6-dihydro-1,4-oxathiin 등 6원자 고리 헤테로 화합물들은 방

향작용을 나타내지 않으므로 불포화 이중결합( $C_3-C_6$ )에 대하여 친전자 부가반응성(Katritzky 등, 1984)을 나타내며 다양한 생물활성이 알려져 있다. 특히 1,4-oxathiin 고리에 치환기가 산(free acid)이거나 ester 또는 N-alkylamido group이 도입된 경우에는 활성이 낮은 것으로 알려지고(von Schmeling 등, 1966) 있다.

관측된 항균활성값(obs. $pI_{50}$ )을 기준으로 RSB보다 WLR에 대하여 민감한 항균활성(WLR>RSB)을 나타내며 RSB에서는 3-methoxy, 11 및 isopropoxy-치환체, 13등( $pI_{50}$ =4.70~4.85)이 그리고 WLR에서는 11, 13 및 3-isopropyl-치환체, 25등( $pI_{50}$ = 5.40~5.45) alkyl-치환체가 제일 큰 활성을 보였다.

Thiazole carboxanilide계 화합물들의 항균활성에 관한 근래의 연구에 따르면 1,3-thiazole 고리상 4-phenylcarbamoyl group의 전자끌개 치환체들이 잘록병균(*Rhizoctonia solani*)에 대하여 양호한 항균활성이 보고(Philips 등, 1993)된 바 있다. 더욱이, thiazole고리의 2-위치에 methyl group보다 tri- fluoromethyl group이 도입되었을 경우에 항균활성이 현저히 개선되었다는 사실에 근거하여 (S)는 모두 항균제(fungicide)로 개발된 flutolanil, (N-[3-(1-methylethoxy)phenyl-2-(trifluoromethyl)-benzamide]과 carboxin, (5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiin-3-carboxamide)에서 전자밀개인 2-methyl group( $\sigma_p$ =-0.14)이 전자끌개인 2-trifluoromethyl group( $\sigma_p$ =0.53)으로 변형된 것이다.

결사슬이 carboxanilide 즉, 치환-phenylcarbamoyl group으로 구성된 화합물중에서 backbone이 pyrazole, oxathiin, thiophene, furane(Philips 등, 1993) 및 pyridine(Oda 등, 1993)들은 모두 succinate dehydrogenase(1.3.99.1) 저해작용(Dixon 등, 1979)으로 큰 소수성(logP)의 전자밀개( $\sigma < 0$ ) 치환기가 항균활성에 주로 영향을 미치는 것으로 보고된 바 있다. 그러나 thiazole backbone인 경우(Philips 등, 1993)에는 소수성이 큰 ortho-치환체로써 위와 반대로 전자끌개( $\sigma > 0$ )가 높은 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이렇게 동일한 균종에 대하여 backbone이 다름에 따라 결사슬인 치환-phenylcarbamoyl group의 치환기(X)가 공통적으로는 소수성이 큰(logP>0) 치환체 이어야함을 암시하고 있으나, 전자전달 효과가 상반된 경향을 보이는 이유는 무엇일까?

여러 가지 요인중에서 backbone에 따른 Hammett의 치환기 상수(Hansch, 1987)를 비교 검토함으로써 설명이 가

능하다. 즉, 1-pyrazyl( $\sigma_p=0.19$ ), 3-thienyl( $\sigma_p=0.12$  및  $\sigma_m=0.03$ ), 3-furyl( $\sigma_m=0.25$ ), 3-pyridyl( $\sigma_m=2.18$ ), 및 3-oxathiinyl( $\sigma>0$ ) group들이 전자끌개로 작용( $\sigma>0$ )하는 경우에 결사슬 치환기(X)는 모두 전자밀게( $\sigma<0$ )인 반면, 전자밀게로 작용하는 5-thiazolyl( $\sigma'_m=-0.18$ )의 경우에 X는 전자끌게( $\sigma>0$ )가 치환됨으로써 양호한 항균활성을 나타내었다. 따라서, 어느 경우이든 결사슬 다리결합(carbonylamino group)의 공명으로 질소(N)원자에 생성된 양하전이 이들 화합물들의 활성유지에 큰 영향을 미치는 요인으로 가정된다. 이와 같은 맥락으로 설명될 수 있는 구조적 특징을 구비한 또다른 화합물의 예로는 oxime carbamate계 화합물로서 다리결합의 carbonyl group 인접에 불포화 결합으로 conjugate system을 이루든가 전자끌게가 결합되어 있다(Tomlin, 1994)는 사실이 위와 같은 설명을 뒷받침하고 있다.

### 구조-활성 관계(SAR)

다리결합의 치환기(X)가 변화함에 따른 버릿집무늬 마름병균(RSB)과 밀북은 녹병균(WLR)에 미치는 구조-항균활성관계(SAR)를 이해하기 위하여 항균활성( $pI_{50}$ )과 다양한 물리-화학 파라미터들간의 correlation matrix로부터 독립적인 관계에있는 가능한 모든 관계식들을 검토한 결과, 비교적 상관성( $r>0.90$ )이 좋은 다음과 같은 (1)과 (2)식을 비롯하여 유의성있는 식들을 유도하였다.

RSB의 경우에 항균활성을 잘 설명(85%)하는 가장 상관성( $r=0.921$ )이 좋은 식은 (1)식과 같이 X의 소수성( $\pi$ )과 공명효과(R) 그리고 치환기의 위치를 나타내는 지시변수(meta= $I_m$  및 para= $I_p$ )가 포함된 식이었다. (1)식에서는 X의 소수성이 클( $\pi>0$ )수록 활성이 증가될 것임을 암시하고 있다. 그리고 Alkyl-치환기가 공명(R)-효과로 활성에 기여( $R<0$ )하는 것은 전자밀게( $\sigma<0$ )에 의하여 no bond resonance 즉, hyperconjugation(성, 1989)현상으로 설명된다. 또한, X-의 위치는 meta > para > 및 ortho의 순으로 활성에 기여하고 있음을 암시하였다. 여기에서 소수성이 ( $\pi>0$ ) 전자 주개로써의 meta-치환체가 큰 영향을 미치는 경향은 pyridinecarboxanilid의 경우(Oda, 1993)와 일치되는 결과이었다.

$$pI_{50}=0.277 \pi - 1.750R + 0.664I_m - 0.438I_p + 2.876 \quad (1)$$

(0.102) (0.240) (0.121) (0.124) (0.129)

(n=25, S=0.258, F=27.93, r=0.921 및  $100r^2=85$ )

한편, WLR의 경우에 항균활성을 약 83% 설명하는 식( $pI_{50}=-2.032R-0.036M_R-1.372F+0.723I_m-0.612I_p+4.326$ , n=22, S=0.34, F=15.54, r=0.911 및  $100r^2=83.0$ )은 (1)식과 더불어 장(F)-효과보다 alkyl-치환 phenyl group 특유의 공명(R)-효과가 전자밀게(R 및 F<0)에 의하여 영향을 미치고 있다. 또한, MR(molar refractivity) 상수( $MR=b \alpha$ )는 체적( $cm^3/mol$ )의 디멘존을 갖는 치환기의 크기(bulky)와 분극율( $\alpha$ )의 기여도를 설명하는데 이용되는 부가성(additive property)상수로서 분산력(polarizability)보다는 입체효과( $M_R<0$ )로 영향을 미치고 있음을 암시(Kubinyi, 1993)하고 있으며 X의 위치에 대하여는 (1)식과 같은 경향이였다. 근래 제안된 polarizability factor는 기체상 반응에서는 매우 중요하지만, 용액 반응에서는 덜 중요(Taft 등, 1987)한 것으로 이해되고 있다.

SciQSAR 프로그램에 의한 분자궤도(MO) 함수량 등에 따른 영향을 검토한 결과, (2)식과 같이 상관성이 양호( $r=0.936$ )한 항균활성을 잘 설명(88%)하는 식을 유도하였다. 식중의 Sp.Pol은 분자의 고유 분극율(specific polarizability=polar/volume)이며 ABSQ( $\Sigma Q$ )는 분자내 모든 원자하전량 합 절댓값을 의미한다. 그리고 HOMO는 최고점유 분자궤도 에너지(e.v.)를 나타내며 위치를 나타내는 지시변수(I)로 구성되어 있다. 여기에서 분극율은 전기장 속에 놓인 원자 또는 분자에 유기(誘起)되는 전기적 쌍극자 모멘트(P)와 분자에 실제로 작용하는 분자 전기장 강도(E)와의 비( $P=\alpha E$ )로써  $\alpha$ 는 체적의 디멘전으로 구성된 비례상수이다.

(2)식은 (S)의 고유분극율과 하전량이 감소할수록 항균활성이 증가할 것임을 시사하며 고유분극율이 현저하게 큰 영향을 미치고 있다.

$$pI_{50}=-126.141Sp.Pol-0.495ABSQ+1.901HOMO+ \quad (2)$$

(30.142) (0.119) (0.381)

0.895I<sub>m</sub>-0.762I<sub>p</sub>+37.251

(0.172) (0.169) (5.986)

(n=23, S=0.289, F=23.93, r=0.936 및  $100r^2=88$ )

이같은 결과로부터 구조상 5,6-dihydro-1,4-oxathiin고리의 S와 O원자를 포함한 전자끌개인 carbonyl 및 trifluoromethyl group 등이 수용체의 반응점에 대한 전자주개(HOMO) 능력이 클수록 활성이 개선 될 것임을 잘 설명하고 있다. 이는 5,6-dihydro-1,4-oxathiin고리의 공명구조가 어느 경우이든 S와 O원자에 음하전을 띄고 있을 뿐만 아니라, HOMO는 이온화 포텐셜에 대응하는 것으로

수용체의 활성 중심이 전자 수용성임을 암시한다. 그러므로 효소-기질 착물이 형성되는 과정에서 전자주개(HOMO)인 (S)로부터 전자받개(LUMO)인 수용체(Enz.)로의 전하이동에 의한 상호작용으로 활성이 증진될 것임을 예상할 수 있다. 따라서 이러한 유형의 (S)-수용체간 전자적 상호작용(Fleming, 1976)은 전하조절반응(Klopman, 1978)으로 항균활성이 일어남을 설명하고 있다.

이상과 같은 검토 결과로부터 (S)와 수용체 사이의 상호작용에 관한 모델을 제안하여 그림 1에 요약하였다. 즉, 전자끌개( $\sigma > 0$ )로 작용하는 backbone과 전자밀개( $\sigma < 0$ )인 X사이의 전자전달 효과로 인하여 다리결합이 분명하게 되면 탄소-질소 이중(azomethin)결합이 생성됨으로써  $\pi$ -결합성으로 인하여 회전이 제한될 뿐만 아니라, N원자에 양하전이 증가하여 수용체의 음이온과 ion-ion interaction이나 비공유 전자쌍과의 ion-dipole interaction 등의 정전기적 상호작용이나 음하전과의 분극화에 따른 전하 재분포 효과(Hansch, 1990)등이 작용(그림 1)할 것이다. Carbonyl group과는 수소-결합성이나 dipole-dipole interaction이 증가되며 입체적으로 구조가 달라지게 되는 등의 매우 복합적인 요인들이 항균활성에 영향을 미치게 된다. 또한, 치환(X)-phenyl group은 hydrophobic pocket와 소수성 결합을, 그리고 음하전을 띄는 backbone은 수용체의 양하전과 charge-transfer interaction으로 항균활성에 각각 작용할 것으로 예상된다.

Backbone에 따른 결사슬인 치환-phenylcarbamoyl group으로 thiazole carboxanilide는 cis-체의 소수성이 큰 ortho-chloro group(Philips 등, 1993)이, 그리고 pyridine-3-carboxamid의 경우(Oda 등, 1993)에는 소수성이 큰 ortho-alkyl 치환체가 제일 큰 항균활성을 나타내었다. 이와같은 추론에 따라 새로 개발된 화합물은 소수성이 대단히 큰 indanyl group이 도입된 indanylthiazole carboxanilide (Ohsumi 등, 1988)등이다.

위와 같은 결과에 의하여 가장 항균활성이 강한 3-isopropyl 치환체, 25의 소수성(CLOGP, 4.014)은 1,4-oxathiin화합물이 나타내는 일반적인 소수성 크기( $\log P = 1.8 \sim 2.0$ )에 비하면(Matre, 1971) 큰 편이지만, 일반적인 항균제의 적정 소수성( $\log P = 2 \sim 4.5$ )크기(Hansch, 1995)와 비교하여 1개의 methyl group( $\pi = 0.5$ )이 갖는 소수성이 증가되어도 무방할 것으로 판단된다. 그러므로 앞으로의 연구는 결사슬의 소수성( $\pi > 0$ )과 그 이외( $1-r^2$ )의 요인들

에 따른 구조-활성 관계가 재검토되어야 하겠다.

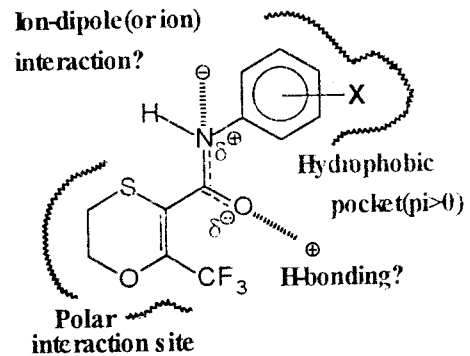


Fig. 1. A hypothetical model of the interaction between (S) and receptor agonist based on SAR studies.

## 감사의 글

항균활성 검정을 위하여 애써주신 한국화학 연구소 스크리닝 센터 여러분에게 감사드립니다.

## 인용문헌

- Brewer, A. D., R. W. Neidermyer and W. S. McIntire (1976) Herbicidal method employing substituted dithiin tetroxides. U.S. Pat. 3,997,323. (Chem. Abstr. (1977)86. 101937).
- CLOGP(Ver. 3.53) LogP. Calculation Algorithm, Pomona College, Medicinal Chemistry Project. Claremont, CA. p.1711, U.S.A.
- D'silva, T. D. J. (1977) Dioxane oxime compounds and pesticidal dioxane carbamoyl oxime derivatives. U.S. pat. 4,062,969. (Chem. Abstr. (1978) 88. 136628).
- Dixon, M. and E. C. Webb.(1979) Enzymes (3rd ed.), Ch, IX, p.484. Longman Group Ltd, London.
- Fleming, I. (1976) Frontier orbitals and organic chemistry reactions. Ch, 3. p.37, Wiley & Sons. Toronto.
- Hansch, C. (1987) Pomona college medicinal chemistry project, datacorp, (Micro Fiche), California U.S.A.
- Hansch, C. Ed., (1990) Comprehensive medical chemistry, 18.8 Intermolecular forces and molecular binding. Vol. 4. pp.321 ~ 347. Pergamon Press, Toronto.
- Hansch, C. and T. Fujita (1995) Classical and

- three-dimensional QSAR in agro chemistry, ACS. Symp., Ser. No. 606., ACS. Washington D.C.
- HyperChem. (1993) HyperChem for Windows. Ch. 7., Chemistry calculation HyperCube Inc., Ontario, Canada.
- Klopman, G. (1974) Chemical reactivity and reaction path. Ch. 4. pp.55~165, John Wiley & Sons. New York.
- Kunihiro, Y., I. Kenichi, H. Shigemori and H. Tutsuo (1978) Ger. Offen. 2,731,522 (Chem. Abstr., (1978) Fungicidal benzoyl anilide derivatives 89, 6122).
- Katritzky, A. R. and Rees, C. W. (1984) Comprehensive heterocyclic chemistry Vol., 3. 2.26 pp.977~994, Pergamon Press, Frankfurt.
- KRICT (1993) Screening system for new agrochemical, MOST., pp.220~286.
- Kubinyi, M. (1993) QSAR : Hansch analysis and related approaches, Ch. 3. pp.40~41, VCH. New York.
- Lee, W. S., O. S. Park., J. K. Choi, and K. D. Nam (1987) Synthesis of Dihydro-1,4-oxathiins by action of chlorine on 1,3-oxathiolanes., J. Org. Chem. 52:87~90.
- Mathre. D. E. (1971) Mode of action oxathiin systemic fungicides, J. Agri. Food Chem. 19: 872~874.
- Ohsumi, T., K. Tsushima, S. Nishida, K. Maeda, T. Ooishi and N. Matsuo, (1988) EPA 0,276,177.
- Philips, W. G. and J. M. Rejda-Heath (1993) Thiazole carboxanilide fungicides. Pestic. Sci., 38:1~7.
- SciVision (1995) 128 Spring St. Lexington, MA. 02173, U.S.A.
- Taft. R. W. and R. D. Topson, ed., (1987) Progress physical organic chemistry., Vol. 16. p.1, John Wiley & Sons, New York.
- Tomlin, C. Ed. (1994) The pesticide manual (10th ed.), Crop protection publication, Surrey, U.K.
- Von Schmeling. B. and M. Kulka (1966) Systemic fungicidal activity of 1,4-Oxathiin derivatives, Science 152: 659~660.
- Von Schmeling, B. K. Kulka, D. S Thiara and W. A. Harrison (1966) Control of plant diseases., U.S. Pat. 3,249,499. (Chem. Abstr. (1966) carboxamidooxathiin, 65. 7190).
- 성낙도 (1989) 왜 *m*-methyl 치환된 살충제들은 높은 살충 활성을 나타낼까?, 한국농화학회지 32(2):170~177.
- 성낙도, 유성재, 임치환, 남기달, 한호규 (1997) Iminothiazole carboxanilide 유도체들의 항균활성에 관한 2-phenylimino group의 영향, 한국농약과학회지 1(1):7~12.

**Influence of substituted phenylcarbamoyl group on the fungicidal activities of a new 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiincarboxanilide derivatives**

Nack-Do Sung\*, Seong-Jae Yu, Kee-Dal Nam<sup>1</sup>, Kee-Hyuk Chang<sup>1</sup> and Hoh-Gyu Hahn<sup>1</sup>(Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea, and <sup>1</sup>Korea Institute of Science & Technology, Division of Applied Science, Seoul 136-791, Korea)

**Abstract** : New thirty derivatives of 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiin carboxanilide as substrate(S) were synthesized and their fungicidal activities *in vivo* against rice sheath blight(*Rhizoctonia solani*) and wheat leaf rust(*Puccinia recondita*) were examined. The structure activity relationships(SAR) between the activities( $PI_{50}$ ) and a physicochemical parameters of substituents(X) at the phenylcarbamoyl group were analyzed using the adaptive regression analysis method. The 3-methoxy, **11**, 3-isopropoxy, **13** and 3-isopropyl substituent, **25** as X on the phenylcarbamoyl group exhibited the most highest fungicidal activity against the two fungi. The fungicidal potency of the (S) against *Puccinia recondita* was higher than *Rhizoctonia solani*. In case of *Rhizoctonia solani*, the molecular hydrophobicity( $\pi > 0$ ) and resonance effect( $R < 0$ ) by meta-alkyl substituents with electron donating were important factors in determining fungicidal activity. And the HOMO energy(HOMO $> 0$ ), ABSQ, sum of absolute values of the atomic charges on each atom and specific polarizability(Sp.Pol $< 0$ ) of (S) were significantly influential towards fungicidal activity against *Puccinia recondita*. The interaction between (S) and receptor agonist from the based on SAR studies proceeds through charge-control reaction, and conditions to show higher activity has been also discussed.

\*Corresponding author (Fax : +82-42-825-3306, E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr)