

비스 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체 중 2-thienyl 및 2-furyl 치환체의 항균성에 관한 치환 phenyl backbone의 영향

성낙도* · 유성재 · 김태영 · 옥환석¹

충남대학교 농과대학 응용생물화학부, ¹미성농약(주) 중앙연구소

요약 : 기질 화합물로서 26종의 2-thienyl 및 2-furyl 등 헤테로 고리(R₁)가 치환된 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체를 합성하고 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*)과 토마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 및 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*)에 대한 항균활성을 측정하여 치환(R₂)-phenyl backbone의 변화에 따른 물리화학 상수들 사이의 정량적 구조-활성관계(QSAR)를 검토하였다. 2-thienyl 치환체, 1-10의 벼도열병균에 대한 항균활성은 공명효과(R>0)와 분자극성상수(M_R<0)가 토마토 역병균의 경우에는 공명효과(R<0)와 입체효과(E_s<0) 그리고 보리흰가루병균에 대하여는 치환기의 길이(L_{1opt}=5.54 Å)에 의존적이었다. 2-furyl 치환체, 11-26은 벼도열병균과 보리흰가루병균에 대하여는 공통적으로 적정값의 장효과(F_{opt}=0.49~1.11)가 그리고 토마토 역병균에 대하여는 적정값의 입체효과(E_{sopt}=1.78)와 지시변수들이 항균활성을 개선하는 요인으로 각각 영향을 미친다는 사실을 알았다. 그리고 2-thienyl 치환체들의 벼도열병균과 토마토 역병균에 대한 항균활성은 반비례 관계를 보이는 경향이였다. (1998년 4월 23일 접수, 1998년 7월 30일 수리)

Key words : bis - aromatic α, β - unsaturated ketones, QSAR, fungicidal activity.

시 론

비스 방향족 α, β -불포화 케톤은 flavonoid계 성분으로 C₂-unit의 형태에 따라 chalcone으로 분류되는 화합물로 aldol 반응, epoxidation 및 자리옮김 반응 등 매우 다양한 반응성을 가지고 있다. 특히, 이들 유도체는 γ 탄소원자가 존재하지 않으므로 vinylogy를 고려할 수는 없으나 공명으로 토토머 현상(Solaniova, 1976)이 일어나 반응성이 큰 enol형 화합물(Zabicky, 1970)이 생성된다.

α, β -불포화 카르보닐 골격의 화합물로 최적화를 거쳐 개발된 농업용 약제로는 생장 조절제로 이용되는 Uniconazol(Yajima 등, 1990)을 위시하여 항균제로써 Dimethomorph, 살비제로 Dinocap(Tomlin, 1997) 및 식품 방부제로 사용된 furyl furamide(Lueck, 1982)등이 있으며 살균제로서 쓰이고 있는 nitrofurane에 대하여는 유전독성이 검토(Debnath 등, 1993)되고 있다.

근래에 저자들은 항균활성(성 등, 1994b, 1998)은 물론, phenylvinyl sulfone(성 등, 1995a)과 benzenesulfonyl urea(성 등, 1995b, 1996a, 1996b) 및 imidazolinone(성 등,

1993, 1994a)계 화합물의 제조 활성에 미치는 치환기들의 효과(SAR)에 대하여 보고 한 바 있다.

본 연구에서는 일련의 비스 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체들을 합성하여 2-pyridyl, 2-furyl 및 2-thienyl 등 헤테로 고리(R₁)와 또다른 phenyl 고리상에 치환기(R₂)가 변화함에 따르는 항균성에 관한 정량적인 구조-활성관계(QSAR)를 보고하고자 한다. 여기에서는 기질(S)로써 2-thienyl 및 2-furyl 등 헤테로 고리(R₁)가 결합된 1-(2-thienyl)-3-phenylpropenone과 1-(2-furyl)-3-phenylpropenone 유도체에서 치환(R₂)-phenyl backbone의 변화에 따른 구조와 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*), 토마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 및 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*)들에 대한 항균활성과의 관계(Kubinyi, 1993)를 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용된 치환 benzaldehyde 유도체, 2-acetylthiophene 및 2-acetylfuran등은 주로 Aldrich제 시약을 그리고 hexane 및 ethylacetate등 용매들은 Fluka제 EP급 시약

* 연락저자

을 각각 사용하여 기질화합물을 합성(성 등, 1994b)하였다.

중간체나 최종 생성물의 구조확인에는 Varian EM-360 모델(200MHz)의 $^1\text{H-NMR}$ spectrometer와 Shimadzu DR- I 모델의 IR spectrophotometer를 이용하였으며 화합물들의 녹는점은 Thomas-Hoover 모델의 융점측정기로 측정하여 자료화(표 1) 하였다.

1-(2-thienyl)-3-phenylpropenone, 8: 2-acetylthiophene 0.5 g (3.96 mM)을 메탄올에 녹이고 촉매로 1N methanolic NaOH를 가한 후에 얼음 중탕으로 온도를 약 0°C 로 유지하면서 2시간 가량 저어준다. 위의 용액에 benzaldehyde 0.4205 g (3.96 mM, 1 eq.)를 천천히 가하고 10시간 가량 저어주면서 TLC를 이용하여 반응의 종결을 확인하였다. 5% 염산으로 pH를 2~4로 조절하고 ethyl-acetate와 소금물을 이용하여 2회 추출하였다. 유기용매

층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고 감압증류한 다음에 칼럼을 통과시켜 정제하여 0.72 g(수율:84.7%)을 얻었다. Obs. m.p.= $69\sim 70^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):6.6(m, 1H), 7.25~7.5(m, 6H), 7.65~7.8(m, 2H), 8.2~8.4(d, 1H); Mass (m/z, relative intensity):216(4, M^+), 213(100)

이와 같이 치환-benzaldehyde 유도체와 2-acetylthiophene과의 반응으로 화합물, 1~10을 각각 합성하였다.

1-(2-furyl)-3-phenylpropenone, 18: 2-acetylthiophene 0.5 g(4.5 mM)를 메탄올에 녹이고 촉매로 methanolic NaOH (0.5 eq, 0.091 g)를 가한 후에 얼음 중탕으로 온도를 약 0°C 로 유지하면서 2시간 가량 교반시킨다. 위의 용액에 benzaldehyde 0.482 g(4.5 mM, 1 eq.)을 천천히 적가한 후에 10시간 가량 교반 시키면서 TLC를 이용하여 반응의 종결을 확인하였다. 이후의 과정은 위와 같은 방법으로 정제하여 0.74 g(수율:83.1%)의 목적 화합물을 얻었다.

Table 1. Antifungal activities of bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives^{a)} *in vivo* against the three fungi and melting points

No.	R ₁	R ₂	M.P.($^\circ\text{C}$)	<i>Pyricularia oryzae</i>			<i>Phytophthora infestans</i>			<i>Erysiphe graminis</i>		
				Obs.	Cals. ^{b)}	Dev.	Obs.	Cals. ^{b)}	Dev.	Obs.	Cals. ^{b)}	Dev.
1	2-Thienyl	4-CNph	186~188	3.00	3.03	-0.03	1.80	1.87	-0.07	2.75	2.60	0.15
2	2-Thienyl	4-Clph	129~130	2.80	2.84	-0.04	2.75	2.68	0.07	-	-	-
3	2-Thienyl	4-NO ₂ ph	216~218	3.00	2.99	0.01	2.70	2.81	-0.11	2.35	2.49	-0.14
4	2-Thienyl	4-Brph	130~131	2.85	2.76	0.09	2.85	2.80	0.05	2.70	-	-
5	2-Thienyl	3-NO ₂ ph	139~140	2.95	2.99	-0.04	2.80	2.81	-0.01	2.50	2.15	0.35
6	2-Thienyl	4-CH ₃ Oph	98~99	2.60	2.58	0.02	3.10	3013	-0.03	2.85	3.03	-0.18
7	2-Thienyl	4-CH ₃ ph	78~79	2.80	2.86	-0.06	3.00	2.76	0.24	2.95	2.83	0.12
8	2-Thienyl	ph	69~71	3.10	3.06	0.04	2.00	1.99	0.01	1.80	1.93	-0.13
9	2-Thienyl	4-phCH ₂ Oph	128~130	3.30	-	-	1.70	-	-	2.20	2.18	0.02
10	2-Thienyl	4-Fph	118~119	2.85	2.87	-0.02	2.80	2.76	0.01	2.00	1.98	0.02
11	2-Furyl	4-CNph	188~189	3.00	2.92	0.08	2.65	2.50	0.10	2.70	2.70	0.00
12	2-Furyl	4-Clph	126~127	2.85	2.80	0.05	2.70	2.80	-0.10	2.55	2.52	0.03
13	2-Furyl	4-NO ₂ ph	222~223	2.75	-	-	2.80	2.54	0.26	-	-	-
14	2-Furyl	4-Brph	120~122	2.70	2.79	-0.09	-	-	-	2.75	2.57	0.18
15	2-Furyl	3-NO ₂ ph	177~178	3.15	3.21	-0.06	2.20	2.54	-0.34	2.80	2.99	-0.19
16	2-Furyl	4-CH ₃ Oph	71~73	2.75	2.80	-0.05	2.75	2.53	0.22	2.15	2.24	-0.09
17	2-Furyl	4-CH ₃ ph	104~105	2.25	2.23	0.02	2.90	2.90	0.00	1.70	1.69	0.01
18	2-Furyl	ph	78~80	2.70	2.69	0.01	1.70	1.95	-0.25	1.70	1.77	-0.07
19	2-Furyl	4-phCH ₂ Oph	105~106	2.85	-	-	2.00	-	-	2.10	-	-
20	2-Furyl	2-Clph	72~73	2.90	2.80	0.10	2.95	2.80	0.15	2.15	2.52	-0.37
21	2-Furyl	4-Fph	104~105	2.80	2.93	-0.13	2.80	2.45	0.35	-	-	-
22	2-Furyl	2,6-Cl ₂ ph	84~86	2.80	2.73	0.07	3.20	2.87	0.33	-	-	-
23	2-Furyl	2,6-F ₂ ph	93~95	2.50	2.54	-0.04	2.55	2.78	-0.23	-	-	-
24	2-Furyl	2-CH ₃ ph	65~67	2.25	2.23	0.02	2.85	2.90	-0.05	-	-	-
25	2-Furyl	2-Brph	59~60	2.70	2.79	-0.09	3.00	2.88	0.12	2.70	2.57	0.13
26	2-Furyl	2-Fph	41~43	2.95	2.93	0.03	2.40	2.45	-0.05	2.90	2.55	0.35

^{a)}R₁(CO)CH=CHR₂, ^{b)}Calculated pI₅₀ from Eq. 1, 2 & 3 in Table 3 and Eq. 4, 5 & 6 in Table 4.

Obs. m.p.=78~80°C, ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 6.65 (m, 1H), 7.3~7.6(m, 4H), 7.65~7.75(m, 3H), 7.9~8.0(d, 1H) 위와 같은 방법으로 치환-benzaldehyde 유도체와 2-acetylfuran과의 반응으로 화합물, 11~26을 각각 합성하였다.

Table 2. Physicochemical parameters for the R₂-substituents on the phenyl backbone and half life of bis-aromatic α,β-unsaturated ketone derivatives

Comp. No.	log _t _{1/2} ^{a)}	R ^{b)}	M _R ^{c)}	Es ^{d)}	F ^{e)}	L ₁ ^{f)}	I _o ^{g)}	I _p ^{g)}
1	-	0.19	6.33	-0.51	0.51	4.23	0	1
2	-	-0.15	6.03	-0.97	0.41	3.52	0	1
3	-	0.16	7.36	-2.52	0.67	3.44	0	1
4	-	-0.17	8.88	-1.16	0.44	3.83	0	1
5	-	0.16	7.36	-2.52	0.67	3.44	0	0
6	-	-0.15	7.87	-0.55	0.26	3.98	0	1
7	-	-0.13	5.65	-1.24	-0.04	3.00	0	1
8	-	0.00	1.03	0.00	0.00	2.06	0	0
9	-	-	31.74	-	-	8.20	0	1
10	-	-0.34	0.92	-0.46	0.43	2.65	0	1
11	4.20	0.09	6.33	-0.51	0.51	4.23	0	1
12	4.54	-0.15	6.03	-0.97	0.41	3.52	0	1
13	4.12	0.16	7.36	-2.52	0.67	3.44	0	1
14	4.56	-0.17	8.88	-1.16	0.44	3.83	0	1
15	4.16	0.16	7.36	-2.52	0.67	3.44	0	0
16	4.98	-0.51	7.87	-0.55	0.26	3.98	0	1
17	4.91	-0.13	5.65	-1.24	-0.04	3.00	0	1
18	4.73	0.00	1.03	0.00	0.00	2.06	0	0
19	4.94	-	31.74	-	-	8.20	0	1
20	3.75	-0.15	6.03	-0.97	0.41	3.52	1	0
21	4.70	-0.34	0.92	-0.46	0.43	2.65	0	1
22	2.76	-0.30	12.06	-1.94	0.82	7.04	1	0
23	2.76	-0.68	1.84	-0.92	0.86	5.30	1	0
24	4.85	-0.13	5.65	-1.24	-0.04	3.00	1	0
25	3.84	-0.17	8.88	-1.16	0.44	3.83	1	0
26	3.96	-0.34	0.92	-0.46	0.43	2.65	1	0

^{a)}The half life($T_{1/2}=0.693/k$) constants(sec⁻¹) of hydrolysis were measured at pH 7.0 and 25°C.

^{b)}resonance sub-stituent constant.

^{c)}molar refractivity (cm³/mol).

^{d)}Taft steric parameter.

^{e)}inductive substituent constant.

^{f)}STERIMOL parameter (length, Å).

^{g)}indicator variable for ortho & para-position.

생물활성 검정과 SAR식

항균활성 검정대상 균주는 충남대학교 농생물학과에서 분리 동정한 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*), 토마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 및 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*)이었으며 이들 균들을 사용하여 앞서의 방법(KRICT, 1989)에 따라 항균활성을 측정(*in-vivo*)하고 Dose-Effect analysis 프로그램(Chou등, 1987)에 적용하여 균사생장을 50%저해하는 항균활성값(pI₅₀)을 유도체 별로 구하여 자료화(표 1)하였다. 구조-활성관계(SAR)식은 pI₅₀값과 기질(S) 분자중 phenyl backbone의 치환기(R₂) 변화에 따른 가수분해 반응의 반감기(t_{1/2}), sterimol parameter(L₁), 입체상수(Es) 및 공명효과(R)등의 물리-화학 파라미터와 지시변수(I)등(표 2)을 QSAR-PC PAR 프로그램(Coburn, 1987)에 적용하여 유도하고 관련된 통계 값들을 얻었다. 분자의 안정한 형태를 알아보기 위하여 HyperChem. (Ver.4.0) 프로그램 (Hyper-Chem, 1993)으로 계산(PM3)된 분자 궤도량함수(MO)량인 LUMO 및 HOMO에너지(e.v) 및 물리상수들을 계산하였다.

결과 및 고찰

구조와 반응성

합성된 기질(S) 분자는 Z-형보다 E-형이 안정(전체 에너지:-83.76 e.v. 쌍극자능을 2.654 Debye, 생성열: 3.65 Kcal/mol)하였다. 그러나 carbonyl oxygen과 furyl group중의 산소원자가 같거나(syn) 반대(anti)로 배열된 E-형 중에서 syn-형보다는 anti-형이 0.73 Kcal/mol 정도 안정하였으며 phenyl group의 회전 에 따른 평면구조(0°)가 수직배열(90°)보다 2.0Kcal/mol 정도 안정하였다. 그러므로(S) 분자는 anti-E-형의 평면구조가 가장 안정한 구조임을 알았다.

한편, 섭동이론(Klopman, 1974)에 따른 물분자와의 반응성을 알아본 결과, 기질의 LUMO (-0.6837e.v.)와 물 분자의 HOMO(-12.3164e.v.)와의 상호작용에 따른 궤도조절 반응(ΔE=-11.6327 e.v.)으로 전형적인 친핵성 반응이 기질의 HOMO (-9.2586 e.v.)와 물분자의 LUMO(4.0598 e.v.)사이의 전하조절반응(ΔE=-13.3184 e.v.)보다 우세하게 일어날 것임을 잘 설명하고 있다(Fleming, 1974).

수용액중에서 2-furyl 치환체(11~26)의 잔류성을 확인하기 위하여 가수분해 반응성을 검토한 결과, 반감기(t_{1/2})에 미치는 영향은 전자 전달효과(σ)가 제일 크게 작용

($\log t_{1/2} = 0.82\sigma + 4.75$, $r = 0.997$) 하였다. 이와 같은 kinetic 파라미터는 효소 가수분해 반응의 촉매단계에서 치환기의 전자적 성질을 이해(Kim, 1992)할 수 있다. 그러므로 구조상 mesomeric effect의 영향으로 양하전이 증가된 β 탄소에 물분자가 Michael형의 친핵성 첨가반응(Bergmann 등, 1975) 메카니즘으로 phenyl backbone 상의 전자끌개 ($\sigma > 0$) 세기가 클수록($\rho = 0.82$) 빨리 일어날 것(성 등, 1994b)임을 알았다. 이러한 경향은 (S)와 유사 구조인 styrylphenyl sulfone 유도체들의 가수분해반응(성 등, 1989)에서도 용이하게 일어나는 반응이다. 따라서 phenyl 및 헤테로 고리에 따른 전자 전달효과(2-thienyl: $\sigma_m = 0.12$, 2-furyl: $\sigma_p = 0.12$, 3-pyridyl: $\sigma_p = 0.83$ 및 phenyl: $\sigma_m = 0.06$)의 크기로 보아 pyridyl > furyl > thienyl > 및 phenyl 기의 순서로 가수분해 반응성이 촉진 될것임을 예상 할수 있었다.

항균활성

헤테로고리가 2-thienyl 및 2-furyl group으로 치환(R_1)된 phenyl backbone상의 치환기(R_2) 변화에 따르는 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*), 토마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 및 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*) 등 3가지 곰팡이균에 대한 항균활성(pI_{50}) 값(표 1)으로부터 벼도열병균은 2.25(17)~3.30(9), 토마도역병균은 1.70(18 및 9)~3.10(6) 범위의 활성을 나타내었다. 그리고 보리흰가루병균의 경우에도 1.70(17)~2.95(7)의 범위로 앞서의 두 균에서와 같이 비교적 낮은 항균활성을 보였으며 특히, 2-furyl 치환체(11~26)는 매우 낮은 활성을 나타내었다. 전체적으로 기질(S)화합물은 벼도열병균과 토마도역병균에 대하여 비슷한 정도로 활성을 나타낸 반면에 보리흰가루병균에 대하여는 현저하게 낮은 활성이었다.

2-Thienyl 치환체(1~10)들이 벼도열병균과 토마도역병균에 대한 항균활성 관계를 나타낸 그림 1로부터 두 균간의 항균활성은 반비례의 경향으로 발견됨을 잘 설명하고 있다. 즉, 4-methoxy 치환체, 6은 토마도역병균에 강한 활성을 보인 반면에 도열병균에는 매우 낮은 활성을 그리고 4-benzyloxy 치환체, 9는 반대의 경향을 나타내었다.

보리흰가루병균은 앞서 두균과 같은 경향으로 활성발현이 이루어지지 않는 것으로 보아 두 헤테로 고리 치환체들은 이들 각 병균에 대하여 독자적으로 서로 다르게 항균활성에 작용 할 것임을 예상 할 수 있었다.

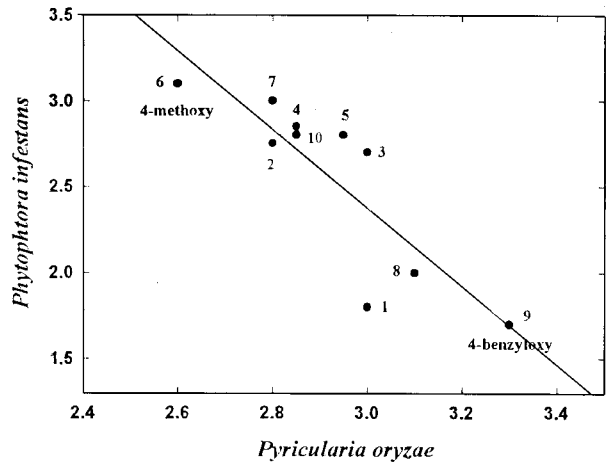


Fig. 1. Relationship between fungicidal activities (pI_{50}) against *Pyricularia oryzae* and *Phytophthora infestans* in 2-thienyl group (pI_{50} *P. infestans* = $-2.28 (\pm 0.49)$ *P. oryzae* + $9.22 (\pm 1.45)$ ($n = 10$, $s = 0.28$, $F = 21.21$ & $r = 0.85$).

구조-활성관계(SAR)

먼저 헤테로 고리(R_1)와 치환(R_2) phenyl backbone의 변화에 따른 항균활성 관계(SAR)식(표 3 및 4)에 사용된 변수들은 correlation matrix로부터 모두 독립적이었다.

3가지 균에 대한 2-thienyl 치환체(1~10)들의 phenyl backbone상 치환기(R_2)가 변화함에 따라 비교적 양호한 상관성($r > 0.94$)을 나타내는 구조-활성관계식을 표 3에 정리하였다. 이들 SAR식들은 모두 항균활성을 80%($100r^2$) 이상 잘 설명하고 있으며 (2)식이 가장 양호한 상관성 ($R = 0.976$)을 나타내었다. 일반적으로 생물활성은 기질분자의 생체내 수송에 관여하는 소수성(π)과 기질-효소간 반응성에 영향을 미치는 입체효과(E_s)와 전자효과(σ)에 의존적으로 작용(Hansch, 1973)하는 것으로 알려져 있다.

자료(표 3)에 따르면 벼도열병균(1식)에 대한 항균활성은 전자끌개에 의한 공명효과($R > 0$)와 분자굴절상수($M_R \leq 0$)에 영향을 받고 있음을 알 수 있다. 여기에서 M_R 상수의 계수값이 매우 작으므로($M_R \leq 0$) 큰 영향을 미치지 못하고 있다. M_R 상수는 기질 분자의 분극율(molar refractivity)에 비례하는 체적의 단위(cm^3/mol)를 가진 온도 의존성이 거의 없는량에 해당하는 상수(Fujita, 1979)로 계수의 크기가 영에 가깝기 때문에 치환기(R_2)가 항균활성 반응에서 분산력($M_R > 0$)이나 입체효과($M_R < 0$)로 작용하는지가 분명하지 않다. 토마도역병균(2식)의 경우에는 전자밀도에 의한 공명효과($R < 0$)와 입체효과($E_s < 0$)

에 의존적임을 나타내고 있다. 여기에서 E_s 항의 계수값의 값이기 때문에 치환기가 클수록 활성에 좋은 영향을 주고 있음을 알 수 있다. 반면에 보리 흰가루병균(3식)은 STERIMOL파라미터인 치환기(R_2)의 길이(L_1)가 적정값($(L_1)_{opt.}=5.54 \text{ \AA}$)을 만족 할 수록 항균활성이 클 것임을 잘 설명하고 있다.

한편, 2-furyl 치환체(11~26)들의 phenyl backbone상 치환기(R_2)가 달라짐에 따르는 구조-활성관계를 표 4에 정리하였다. 벼도열병균(4식)은 분자간 인력에 관한 파라미터(molar attraction constant)인 장효과(F)의 적정값($F_{opt.}=0.49$)을 그리고 보리흰가루병균(식 6)의 경우에는 역시 장효과와 적정값($F_{opt.}=1.11$)을 만족하는 전자 끌개 치환기($F_{opt.}>0$)가 항균활성을 개선하는 요인으로 작용할 것이며, 적정값의 크기로 보아 벼도열병균보다 보리흰가루병균의 경우에는 2배이상 더 강한 전자끌개의 세기가 요구되고 있다. 토마토 역병균(5식)은 치환기의 입체효과(E_s)

에 의존적으로 그 적정값($E_{sopt.}=-1.78$)에 가까울수록 큰 항균활성을 발현 할 것이며 (5)식의 관계를 그림 2에 나타내었다. 이로부터 비교적 큰($E_s<0$) 치환기가 활성에 좋은 영향을 미칠것임을 예상할 수 있었으며 치환기의 위치는 ortho 와 para 어느곳에 결합되더라도 활성 개선에 긍정적인 영향(I_p 또는 $I_o>0$)을 주는 것으로 설명된다. 이러한 경향은 잣빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*), 고추역병균(*Phytophthora capsici*), 사과부란병균(*Valsa cerotoperma*) 및 마늘 흑색썩음균핵병균(*Sclerotium cepivorum*)의 경우에도 이와 유사한 실례(성, 1994)를 찾아볼 수 있었다.

일반적으로 항균제와 제초제의 적절한 소수성 범위는 $\log P=2\sim 4.5$ 범위(Hansch 등, 1995)로 알려져 있다. 그러나 약제의 흡수와 이동에 관여하는 자유에너지 척도(Pennistion, 1969)인 소수성 상수에 의존성이 없는 것은 이들 기질 유도체들($\log P=3.70$ 내외)이 이미 충분한 정도의 소수성(Leo, 1971)을 가지고 있기 때문(Hansch 등,

Table 3. Correlation equations on the fungicidal activities (pI_{50}) of 2-thienyl(R_1) group derivatives *in vivo* against three fungi

Fungi	Eq. No	R	M_R	E_s	L_1	$(L_1)^2$	C	n	s	F	r	R^2
<i>Pyricularia Oryzae</i>	1	0.542 (0.081)	-0.024 (0.007)				3.066 (0.044)	9	0.06	25.86	0.947	0.90
<i>Phytophthora infestans</i>	2	-1.895 (0.187)		-0.439 (0.050)			1.994 (0.075)	9	0.11	60.64	0.976	0.95
<i>Erysiphe graminis</i> ^{a)}	3				1.141 (0.135)	-0.103 (0.012)	-0.202 (0.312)	8	0.11	35.67	0.967	0.93

n:number of compound, s:standard deviation, F:calculated F ratio, r:correlation coefficient, r^2 :squared correlation coefficient, C:intercept, ^{a)} $(L_1)_{opt.}=5.54(\text{\AA})$.

Table 4. Correlation equations on the fungicidal activities (pI_{50}) of 2-furyl(R_1) group derivatives *in vivo* against three fungi

Fungi	No.	F	$(F)^2$	(Es)	$(Es)^2$	I_o	I_p	C	n	s	F	r	r^2
<i>Pyricularia Oryzae</i> ^{a)}	4	1.719 (0.356)	-1.765 (0.434)					2.434 (0.072)	15	0.14	11.30	0.869	0.76
<i>Phytophthora infestans</i> ^{b)}	5			-0.779 (0.358)	-0.219 (0.131)	0.608 (0.224)	0.642 (0.019)	1.664 (0.147)	14	0.17	13.50	0.926	0.86
<i>Erysiphe graminis</i> ^{c)}	6	2.443 (0.897)	-1.099 (1.513)					1.733 (0.140)	10	0.22	16.05	0.906	0.82

n:number of compound, s:standard deviation, F:calculated F ratio, r:correlation coefficient, r^2 :squared correlation coefficient, C:intercept, ^{a)} $(F)_{opt.}=0.49$, ^{b)} $(Es)_{opt.}=-1.78$, ^{c)} $(F)_{opt.}=1.11$.

1964)으로 설명된다.

앞으로의 연구는 입체적인 요소가 구조상 어느 부분에 어떤 경향으로 항균 활성에 기여 할 것인지를 알아 보기 위하여 3차원 구조-활성관계(3D QSAR)를 설명하는 비교분자장 분석(CoMFA)결과는 물론, 세포독성과 항암 활성 등에 대하여 보고하고자 한다.

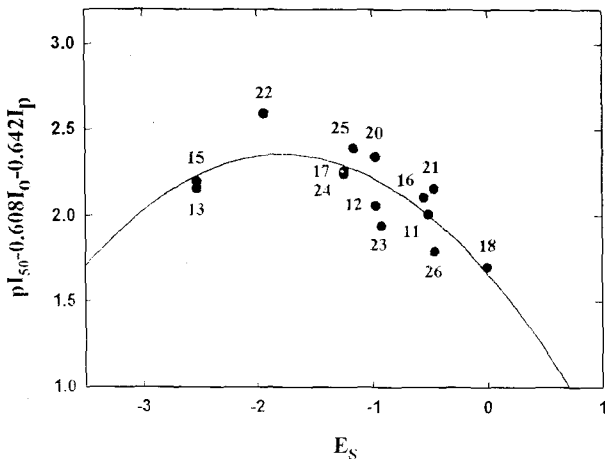


Fig. 2. Plots of sum ($pI_{50}-0.608I_0-0.642I_p$) value vs. Taft's steric parameter(E_s) against *Phytophthora infestans* (Eq. 5, $(E_s)_{opt.} \approx -1.78$).

감사의 글

본 연구는 동부한농화학(주)가 지원한 연구비(95~96)의 일부로 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

인용문헌

Bergmann, F. D., D. Ginsburg and R. Pappo (1975) Organic reactions, 10: 197~560 ; Robert E. Krieger Pub. Co., Huntington, New York.
 Chou, J. and T. C. Chon (1987) Dose-effect analysis with microcomputers, Biosoft Cambridge, U.K.
 Coburn, R. A. (1987) QSAR - PC:PAR. Biosoft cambridge, U.K.
 Debnath, A. K. and C. Hansch (1993) Mechanistic interpretation of the genotoxicity of nitrofurans using QSAR and COMFA. J. Med. Chem. 36: 1007~1016.

Fleming, G.(1974) Frontier orbitals and organic chemical reactions, Ch. 3, John Wiley & Sons. New York.
 Fujita, T. (1979) Structure activity relationship, quantitative approaches. Ch. 2. pp.139~141. Nankxle, Tokyo.
 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. 1:691~694.
 Hansch, C. (1973) Structure activity relationship, C. J. Cavallito ed., Pergamon pp.75~105.
 Hansch, C. and A. Leo. (1995) Exploring QSAR, fundamental and application in chemical and biology. ACS. Washengton, D. C.
 Hyperchem (1993) Hyperchem for Windows, Ch. 7., Chemical Calculation. Hypercube Inc., Ontario Canada.
 Klopman, G.(1974) Chemical reactivity and reaction paths, Ch. 4., pp.55~165, John Wiley & Sons. New York.
 KRICT,(1989) Screening system for new agrochemicals. pp.385~513., Ministry of Science Technology(MOST).
 Kim, K. H. (1992) 3D-QSARs: Description of electronic effects directly from 3D structures using a GRID - CoMFA approach, Quant. Struct-Act. Relat. 11:127~134.
 Kubinyi, H. (1993). QSAR. Hansch Analysis and Related Approaches, VCH., Weinheim.
 Leuck, E.,(1982) Antimicrobial Food Additives, p.245., Springer Verlag, Berlin.
 Leo, A., Hansch, C. and D. Elkins (1971) Partition coefficients and their uses, Chem. Rev. 71:525~616.
 Penistone, J. T., L. Beckeff, D. L. Bantly and C. Hansch. (1969) Passive permeation of organic compounds through biological tissue: A non steady state theory,. Mol. Pharmacol., 5:337~338.
 Solaniov, E., S. Toma and S. Gronowitz (1976) Investigation of substituent effect of chalcones by ^{13}C NMR spectroscopy, Org. Magnetic Resonance, 8:439~494.
 Tomlin, C. D. S. (1997) The pesticide manual(11th ed.), British Crop Protection Council, U.K.
 Yajima, H., H. Iwamura, T. Ueno and K. Kamoshita (1990) Management and development of agrochemicals. Vol. IV, pp.820~823, 廣川社, 日本.

- Zabicky, J. (1970) *The Chemistry of the carbonyl group*. Vol. 2., Ch. 3., Interscience Pub., Toronto.
- 성낙도, 권기성, 김태린 (1989) Styrylphenyl sulfone 유도체의 가수분해 반응메카니즘, *대한화학회지* 33(1):120~126.
- 성낙도, 김현재, 장해성, 김대황 (1993) Imazethapyr 유도체의 제조활성에 미치는 3-(*N*-methyl-*N*-(X)-치환-phenylaminooxoacetyl) group의 영향, *한국농화학회지* 36(5):381~386.
- 성낙도, 유택승, 장해성, 김대황 (1994a) Imazapyr 유도체의 제조활성에 미치는 3-(*N*-methyl-*N*-(X)-치환-phenylaminooxoacetyl) group의 영향, *한국농화학회지* 37(6):516~521.
- 성낙도, 강희덕, 맹주양, 신동린 (1994b) 3-(X-sub. phenyl)-1-(2-furyl) propenone 유도체의 항균활성. *한국 농화학회지* 37(14):287~294.
- 성낙도, 유성재, 진동주, 김대황 (1995a) Phenylvinyl sulfone 유도체의 제조활성, *한국농화학회지* 38(1):90~94.
- 성낙도, 김용집, 장해성, 김대황 (1995b) 새로운 ortho-치환 benzensulfonyl urea 유도체의 제조활성과 수용액중의 잔류성, *한국농화학회지* 38(6):570~576.
- 성낙도, 유성재, 이상호, 고영관 (1996a) 제조성 benzensulfonyl urea계 화합물의 형태와 반응성, *한국농화학회지* 39(3):235~240.
- 성낙도, 이상호, 고영관, 김대황 (1996b) *N*-(4,6-이치환-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro)ethylbenzenesulfonamide 유도체의 제조활성에 미치는 Hetro고리의 영향, *한국농화학회지* 39(4):297~303.
- 성낙도, 유성재, 임치환, 赤松美紀 (1998) 비스 방향족 α, β 불포화 케톤 유도체 중 2-thienyl 및 2-furyl 고리 치환체의 항균활성에 관한 비교분자장 분석(CoMFA), *한국농약학회지* 2(2):16~21.

Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of 2-thienyl and 2-furyl substituents in bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives.

Nack-Do Sung*, Seong-Jae Yu, Tae-Young Kim, and Whan-Suk Ok¹(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea, and* ¹*Mi-Sung LTD, 46-3, Daehwa-dong, Daeduck-ku, Daejon, Korea, 306-020*)

Abstract : Twenty six derivatives of bis-aromatic α, β -unsaturated ketones as substrate(S) were synthesized and their fungicidal activities *in vivo* against rice blast(*Pyricularia oryzae*), tomato leaf blight(*Phytophthora infestans*) and barley powdery mildew(*Erysiphe graminis*) were examined. The quantitative structure-activity relationship(QSAR) between the fungicidal activities(pI_{50}) and a physicochemical parameters of substituted(R_2) phenyl backbone group in 2-thienyl and 2-furyl substituents were analyzed with regression equations. The activities of substituted(R_2) phenyl backbone in 2-thienyl substituents, 1~10 would depend largely on the resonance($R>0$), molecular refractivity($M_R<0$) and optimal length of substituent($(L_1)_{opt.}=5.50 \text{ \AA}$). Whereas, in case of 2-furyl substituents, 10~26 optimal molar attraction constant ($F_{opt.}=4.9\sim 1.11$), optimal steric($E_{s,opt.}=1.78$) constant and indicator variables(I_o & I_p) for position of substituents. The fungicidal activity relationship of 2-thienyl substituents against *Pyricularia oryzae* and *Phytophthora infestans* have been a reciprocal proportioned.

* Corresponding author