

2(5H)-Furanone 및 2-Cycloalkenone 유도체의 합성과 살균활성

허정녕* · 송영섭 · 박노균 · 최경자¹ · 장경수¹ · 김범태

한국화학연구원 신약연구단, ¹신화학연구단

요약 : 살균활성을 보이는 천연물인 *incrustoporin*(**1**)의 기본골격인 2(5H)-furanone을 포함하는 유도체 **2**를 microwave를 이용한 Suzuki-Miyaura coupling 반응으로 합성하였고, 또한 furanone의 화학구조에서 산소원자를 탄소원자로 치환한 2-cycloalkenone 유도체 **3** 및 **4**를 유사한 방법으로 합성하였다. 합성한 이들 유도체들의 살균활성을 6종의 식물병원균에 대하여 조사한 결과, 벼 도열병 및 토마토 역병에 대하여 다소 방제효과를 나타내었다. 따라서 이들 유도체들은 다양한 구조변화를 통한 살균제 개발에 활용할 수 있을 것으로 생각된다. (2007년 1월 9일 접수, 2007년 3월 14일 수리)

색인어 : 식물병 방제효과, furanone, cycloalkenone, cyclopentenone, cyclohexenone

충분한 식량 확보라는 측면보다는 환경오염 감소 및 국민건강 증대가 우선시되는 현재의 사회적 요구에 따라 살균활성을 보이는 새로운 저독성 화합물을 찾기 위한 노력은 꾸준히 이루어져 왔다. 과거부터 천연물 유래 살균제의 개발에 많은 관심이 집중되어 천연물인 blasticidin-S과 validamycin A가 살균제로 사용되었으며(Yonehara와 Otake, 1965; Worthington, 1988), 천연물 구조를 변형시키는 방법을 이용하여 신규 살균제를 개발하는 연구가 많이 진행되고 있다. 특히 버섯에서 추출한 *strobilurins*과 *oudemansins* 계열은 식물병원균에 대하여 넓은 활성 스펙트럼을 보이며, 다양한 유도체 합성을 통하여 kresoxim-methyl 및 azoxystrobin 등 8종의 살균제로 상품화되어 현재 시장에서 성공적으로 사용되고 있다(Bartlett *et al.*, 2002; Sauter *et al.*, 1999).

구조변형을 통한 유도체들도 곰팡이에 대한 항균활성이 있는 것으로 보고되었다(Pour *et al.*, 2000). 본 연구실에서는 천연물을 이용한 살균제 개발을 위하여 *incrustoporin*의 유도체를 합성하여 살균활성을 확인하고자 하였다. 구조적으로 2(5H)-furanone의 기본 골격을 유지하면서 4-methoxy기가 추가되고, 5-ethyl기가 제거된 화합물 **2**를 설계하였다. 또한 furanone의 산소 대신에 하나의 탄소가 치환된 2-cyclopentenones **3**과 6각형 고리의 2-cyclohexenones **4** 유도체들도 합성하고자 하였다(Fig. 1).

화합물의 합성은 본 연구실에서 개발한 microwave를 이용한 Suzuki-Miyaura coupling 반응을 이용하여 수행하였다. Scheme 1에 나타내었듯이, 2(5H)-furanone 유도체의 합성은 3-bromo-4-methoxy-2(5H)-furanone(**5**)과 다양한 boronic acid를 palladium 촉매 존재 하에서

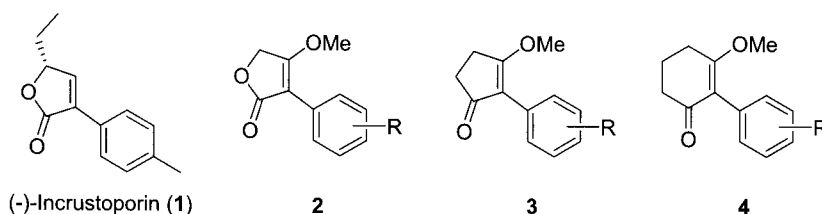
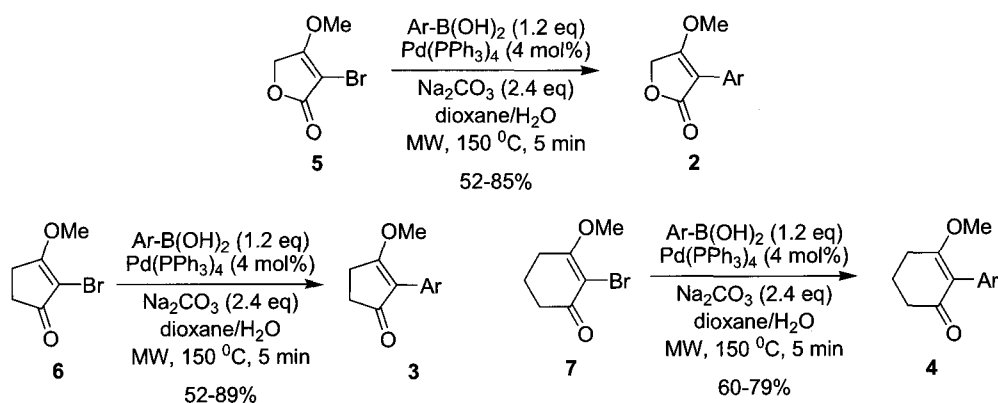


Fig. 1. Naturally occurring *incrustoporin* and target compounds

1995년 Zapf 등은 담자균 *Incrustoporia carneola*(strain 9170)의 발효로부터 항생물질인 *incrustoporin*(**1**)을 추출하였으며, 이것이 넓은 범위의 식물병원균에 활성이 있음을 보고하였다(Zapf *et al.*, 1995). 또한 화학적

microwave 가열로 150°C에서 5분간 반응시켜 수행하였다(Song *et al.*, 2006). 따라서 3번 위치에 다양한 aromatic기가 치환된 furanone 화합물 **2**를 52~85%의 좋은 수율로 얻을 수 있었다(Table 1). 또한 같은 방법으로 2-cyclopentenone **3**과 2-cyclohexenone **4**를 각각

* 연락처



Scheme 1. Synthesis of target compounds via microwave-promoted Suzuki-Miyaura reaction

3-bromo-3-cyclopenten-2-one **6**과 3-bromo-3-cyclohexen-2-one **7**로부터 합성하였다(Song *et al.* 2005). 이들의 반응도 microwave를 이용하여 수행하였으며, boronic acid의 전자당김이나 전자주기 성질에 무관하게 합성 수율은 64~89%로 좋은 결과를 얻었다(Table 2와 Table 3). 단지 2-thienylboronic acid의 경우 화합물 **3k**과 **4j**를 각각 52%와 60%로, 4-fluoro-2-methylphenyl인 경우 화합물 **4h**를 35%로 다소 낮은 수율로 얻었다.

합성한 화합물에 대한 온실에서서의 살균활성을 벼 도열병(RCB), 벼 잎집무늬마름병(RSB), 토마토 잭벳 곰팡이병(TGM), 토마토 역병(TLB), 밀 녹병(WLR) 및 보리 흰가루병(BPM) 등 6종 식물병에 대하여 실험하였다. Table 1에서 보듯이, 2(5H)-furanone 유도체의 살균활성은 비교적 낮았으나 몇 가지 화합물은 벼 도열병균에 대하여 특이적으로 살균활성을 나타내었다. 벼 도열병에 50% 이상의 방제가를 보인 화합물은 **2b**,

2d, **2j**와 **2l**이었다. 이와 달리 furanone의 산소원자가 탄소원자로 바뀐 2-cyclopentenone 유도체의 경우에는 토마토 역병에 대하여 살균활성을 나타내었다(Table 2). 특히 phenyl 기의 3번 위치에 F가 치환된 화합물 **3c**는 75%의 방제가를, 4번 위치에 Cl이 치환된 화합물 **3f**는 82%의 방제가로 가장 좋은 결과를 보였다. Cyclopentenone의 고리에 하나의 탄소가 더 있는 2-cyclohexenone의 경우에는 화합물의 살균활성이 감소하였다. 단지 4-fluoro-2-methylphenyl이 치환된 화합물 **4h**만이 토마토 역병에 대해 활성을 나타내었다.

상기의 결과를 종합하여 볼 때 화합물의 구조-활성 상관관계를 유추하기에는 부족하지만, 대략적으로 3번이나 4번 위치에 할로젠이 치환된 화합물이 좋은 살균활성을 보였다. 특히 furanone보다는 cyclopentenone이 토마토 역병에 대해 더 좋은 살균활성을 보였다.

Table 1. Synthetic yields of 2-furanone derivatives **2** and their fungicidal activities

Compounds	Ar	Yields (%)	Control value (%) at 100 ppm					
			RCB	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
2a	C ₆ H ₅	85	0	5	0	17	0	33
2b	2-F-C ₆ H ₄	65	57	5	0	8	0	0
2c	3-CN-C ₆ H ₄	60	29	10	8	0	0	0
2d	3-F-C ₆ H ₄	68	50	10	0	17	0	0
2e	4-OMe-C ₆ H ₄	76	10	5	7	17	0	0
2f	3-OBn-C ₆ H ₄	70	29	10	0	0	0	8
2g	4-Cl-C ₆ H ₄	70	0	10	0	8	0	0
2h	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	67	0	25	0	17	0	8
2i	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	77	0	0	0	17	0	0
2j	2-Me-4-F-C ₆ H ₃	67	50	10	0	8	0	0
2k	2-Naphthyl	69	0	15	0	8	3	0
2l	2-Thienyl	52	50	5	8	0	0	0

Table 2. Synthetic yields of 2-cyclopentenone derivatives **3** and their fungicidal activities

Compounds	Ar	Yields (%)	Control value (%) at 100 ppm					
			RCB	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
3a	C ₆ H ₅	89	0	5	0	8	0	0
3b	3-CN-C ₆ H ₄	75	0	5	7	8	3	0
3c	3-F-C ₆ H ₄	78	10	25	0	75	0	25
3d	4-OMe-C ₆ H ₄	83	0	5	0	33	0	0
3e	4-OBn-C ₆ H ₄	82	30	10	0	0	3	0
3f	4-Cl-C ₆ H ₄	72	0	0	7	82	3	0
3g	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	77	0	20	0	0	0	25
3h	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	83	0	20	0	17	0	0
3i	2-Me-4-F-C ₆ H ₃	84	0	10	0	8	0	8
3j	2-Naphthyl	83	0	15	14	0	0	42
3k	2-Thienyl	52	0	5	0	0	3	33

Table 3. Synthetic yields of 2-cyclohexenone derivatives **4** and their fungicidal activities

Compounds	Ar	Yields (%)	Control value (%) at 100 ppm					
			RCB	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
4a	C ₆ H ₅	79	0	10	7	8	0	0
4b	3-CN-C ₆ H ₄	64	0	30	14	8	0	8
4c	3-F-C ₆ H ₄	72	0	20	7	17	0	8
4d	4-OMe-C ₆ H ₄	76	0	0	14	17	3	17
4e	4-Cl-C ₆ H ₄	78	0	20	7	0	0	8
4f	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	68	10	15	7	8	0	0
4g	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	73	0	20	14	17	0	8
4h	2-Me-4-F-C ₆ H ₃	35	0	30	0	67	0	0
4i	2-Naphthyl	72	0	35	21	17	0	0
4j	2-Thienyl	60	20	5	0	17	0	8

결론적으로 천연물의 모사체를 설계하고 microwave를 이용한 Suzuki-Miyaura 결합반응을 통하여 다양한 aromatic기가 치환된 2-furanone, 2-cyclopentenone과 2-cyclohexenone 유도체를 좋은 수율로 얻었다. 이들의 6종 식물병에 대한 살균활성(*in vivo*) 결과로부터 벼 도열병과 토마토 역병에 효과를 나타내는 화합물을 도출하였다. 향후 본 연구실에는 이러한 연구결과를 바탕으로 새로운 유도체를 설계하고 합성하여 우수한 살균활성을 보이는 화합물을 개발하고자 한다.

화합물 합성

모든 반응은 Biotage사의 Initiator EXP™ microwave 반응기를 사용하였다. 반응 tube에 furanone **5**, cyclopentenone **6**, 혹은 cyclohexenone **7** (1 mmol)을 넣은 후, Pd(Ph₃P)₄ (4 mol%), arylboronic acid (1.2 mmol),

Na₂CO₃ (2.4 mmol)를 첨가하고 dioxane/H₂O (4 mL mL⁻¹)에 용해시킨 후 반응 tube를 밀폐시켰다. 반응물을 microwave 반응기에 넣고 150°C에서 5분간 반응시킨 후, 상온으로 냉각시켰다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 무수 황산마그네슘으로 탈수하고 Celite pad를 통과시켰다. 유기용매를 감압증발하고 얻어진 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 원하는 화합물을 얻었다.

2a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.7Hz), 4.84 (s, 2H), 3.96 (s, 3H) ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 172.6, 129.2, 128.2, 127.8, 127.7, 102.9, 64.5, 58.0 MS (EI) *m/z* [M]⁺ for C₁₁H₁₀O₃ calc. 190.06, found 189.5 (76), 160.9 (100), 145.0 (61), 133.0

(64), 116.3 (89), 104.4 (68), 89.5 (87).

2b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 172.0, 162.6 (d, J = 242.5 Hz), 131.1 (d, J = 8.6 Hz), 129.7 (d, J = 8.1 Hz), 123.1 (d, J = 3.1 Hz), 114.5 (d, J = 20.6 Hz), 114.4 (d, J = 23.0 Hz), 101.8, 64.3, 58.0 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_3$ calc. 208.05, found 208 (100), 179 (76), 163 (10), 149 (14), 136 (96), 107 (52).

2c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.08 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 171.6, 131.3, 130.84, 130.79, 130.5, 129.1, 118.9, 112.4, 100.8, 64.3, 58.2 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ calc. 215.06, found 214.9 (91), 185.9 (100), 169.9 (21), 142.8 (98), 129.9 (42), 113.9 (90).

2d: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 10.8 Hz, 2.4 Hz), 7.33 (q, 1H, J = 8.1 Hz), 6.98 (td, 1H, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 4.87 (s, 2H), 4.01 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 172.1, 162.6 (d, J = 242.9 Hz), 131.3 (d, J = 8.6 Hz), 129.7 (d, J = 8.3 Hz), 123.0 (d, J = 2.5 Hz), 114.4 (d, J = 20.9 Hz), 114.2 (d, J = 23.0 Hz), 101.6 (d, J = 2.8 Hz), 64.3, 58.0 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_3$ calc. 208.05, found 208 (31), 179 (43), 136 (100), 107 (72).

2e: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.5, 158.9, 129.0, 121.7, 113.7, 102.6, 64.5, 57.8, 55.3 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ calc. 220.07, found 220.4 (45), 191.3 (64), 174.9 (56), 162.9 (76), 146.8 (100), 132.2 (71), 118.3 (65).

2f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.52 (m, 1H), 7.46-7.27 (m, 7H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.4, 158.6, 137.0, 130.5, 129.2, 128.6, 127.9, 127.6, 120.5, 114.3, 114.1, 102.6, 70.0, 64.4, 58.0 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ calc. 296.32, found 296 (4), 183 (23), 159 (48), 117 (23), 91 (100).

2g: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.87 (s, 2H), 4.01 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 172.2, 133.2, 128.7, 128.4, 127.7, 101.6, 64.4, 58.0 MS (EI)

m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_3$ calc. 224.02, found 224 (100), 195 (62), 152 (65), 123 (25).

2h: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 171.9, 132.8, 129.3 (d, J = 32.1 Hz), 127.6, 125.1 (q, J = 3.9 Hz), 124.1 (d, J = 270.3 Hz), 101.7, 64.4, 58.1 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ calc. 258.05, found 258.0 (66), 229.0 (51), 186.0 (100), 171.0 (16), 157.0 (45), 151.0 (24), 136.9 (15).

2i: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, 1.8 Hz), 5.97 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.98 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 171.7, 147.4, 146.9, 122.9, 121.7, 108.23, 108.20, 102.6, 101.0, 64.4, 57.9 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_5$ calc. 234.05, found 234 (81), 219 (15), 206 (33), 189 (47), 177 (23), 161 (90), 147 (74), 133 (94).

2j: mp 120-122 $^\circ\text{C}$ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 6.0 Hz), 6.98-6.88 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.8, 162.8 (d, J = 245.9 Hz), 140.5 (d, J = 8.4 Hz), 132.5 (d, J = 8.5 Hz), 124.6 (d, J = 3.1 Hz), 116.9 (d, J = 21.4 Hz), 112.7 (d, J = 21.3 Hz), 102.9, 66.4, 59.0, 20.3 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ calc. 222.07, found 222.1 (100), 191.1 (55), 177.0 (38), 162.1 (17), 147.1 (18), 133.0 (51).

2k: mp 126-128 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.97 (dd, 2H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.02 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.6, 133.1, 132.6, 128.4, 127.7, 127.5, 127.0, 126.7, 126.2, 126.1, 125.4, 102.8, 64.5, 58.0 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ calc. 240.08, found 240 (100), 211 (15), 168 (47), 153 (15), 139 (52).

2l: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, 1H, J = 3.7, 0.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 5.2, 1.0 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 5.1, 3.7 Hz), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 169.8, 130.0, 126.8, 125.5, 125.1, 99.8, 64.6, 57.9 MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ calc. 190.06, found 190 (100), 181 (23), 168 (27), 151 (30), 139 (36), 123 (45), 109 (31).

3a: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.68 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H); MS (EI) m/z [M] $^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ calc.

188.22 found 188 (100), 131 (36), 115 (39).

3b: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.14-8.10 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ calc. 213.21 found 213 (100), 139 (14), 113 (24).

3c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.51 (m, 2H), 7.53-7.26 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ calc. 206.21 found 206 (100), 147 (22), 133 (31), 107 (40).

3d: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.01 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 184.0, 158.4, 129.4, 123.3, 118.2, 113.4, 56.8, 55.2, 33.7, 24.5 MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ calc. 218.25 found 218 (69), 203 (89), 174 (21), 161 (63), 146 (53), 132 (100), 118 (53).

3e: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ calc. 294.34 found 294 (55), 202 (43), 90 (100).

3f: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, 2H, $J = 6.7, 2.0$ Hz), 7.33 (dd, 2H, $J = 6.7, 2.0$ Hz), 4.04 (s, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ calc. 222.67 found 222 (100), 187 (21), 165 (35), 115 (31).

3g: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.06 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ calc. 256.22 found 256 (100), 157 (28), 58 (27).

3h: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.26 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ calc. 232.23 found 232 (56), 187 (32), 175 (31), 43 (100).

3i: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, 1H, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 6.95-6.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ calc. 220.24 found 220 (72), 189 (100), 147 (39), 43 (77).

3j: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 2H), 4.05 (s, 3H),

2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ calc. 238.28 found 238 (100), 180 (41), 138 (20).

3k: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 4.8, 3.6$ Hz), 4.12 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ calc. 194.25 found 194 (100), 178 (42), 108 (45).

4a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17-7.15 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.49 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.14-2.09 (m, 2H); MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ calc. 202.25 found 202 (100), 174 (52), 117 (52), 103 (57).

4b: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.26 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.47 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.13-2.07 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ calc. 227.26 found 227 (100), 199 (71), 140 (41).

4c: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.23 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.49 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.14-2.08 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ calc. 220.24 found 220 (100), 192 (49), 135 (57), 212 (40).

4d: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.49 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.18-2.06 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ calc. 232.28 found 232 (100), 217 (41), 133 (45).

4e: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.26 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ calc. 236.69 found 236 (100), 208 (67), 137 (53), 115 (29).

4f: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.19-2.09 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ calc. 270.25 found 270 (100), 242 (63), 171 (36), 115 (23).

4g: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.78-6.59 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.48 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.12-2.06 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ calc. 246.24 found 246 (67), 220 (100), 204 (25), 146 (37).

4h: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.26-6.86 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.48 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ calc. 234.27 found 234 (35), 203 (100), 146 (65), 133 (38).

4i: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.77 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.17-2.11 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ calc. 252.31 found 252 (100), 167 (52), 153 (35).

4j: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.01 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.77 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.14-2.05 (m, 2H) MS (EI) m/z [$\text{M}]^+$ for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ calc. 208.28 found 208 (100), 192 (73), 122 (63), 108 (54).

In vivo 살균활성

화합물은 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 용해하여 DMSO의 최종 농도가 1%가 되도록 30 mL의 Tween 20 용액 ($250 \mu\text{g mL}^{-1}$)에 첨가하여 약제 용액을 준비하였다. 무처리구를 위해서는 약제 없이 증류수에 1%의 DMSO와 $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ 의 Tween 20 용액을 준비하였다.

일회용 폼트(직경 4.5 cm)에 벼는 수도용 상토를 토마토, 보리, 밀은 원예용 상토를 80% 정도 넣고 종자를 파종하여 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 온실에서 식물에 1주~5주 동안 재배하였다. 위에서 준비한 약제 용액을 재배한 식물의 잎 및 줄기에 분무처리 하고 온실에 두어 1일 동안 풍건 하였다.

약제 처리한 식물은 각각의 병원균을 접종하였는데, 벼 도열병은 *Magnaporthe grisea* KJ201의 포자 현탁액(5×10^5 spores mL^{-1})을 분무 접종하고, 25°C 습실상에서 하루 동안 습실 처리한 후에 향온항습실(25°C , 상대습도 80%)에서 5일 동안 발병을 유도하였다. 벼 잎집무늬마름병은 밀기울 배지에 배양한 *Thanatephorus cucumeris*를 접종하고 25°C 습실상에서 4일 배양한 후, $28 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 향온실에서 발병시켰다. 토마토 역병은 *Phytophthora infestans*의 유주자낭(3×10^4 sporangia mL^{-1})으로부터 나출한 유주포자 현탁액을 분무 접종한 후 20°C 에서 2일 동안 습실처리 하고 20°C 생육상에 두어 병을 일으켰다. 토마토 잿빛곰팡이병은 *Botrytis cinerea* NY76의 포자현탁액(5×10^5 spores/mL)을 분무 접종하고 3일 동안 습실상에 두어

발병을 유도하였다. 밀 녹병은 활물기생균이므로 직접 밀 유묘에 인공 접종하여 발병시킨 식물 위에 형성된 *Puccinia recondita*의 포자를 수확하여 실험에 사용하였다. Tween 20($250 \mu\text{g mL}^{-1}$) 용액에 녹병균 포자를 0.67 g L^{-1} 수준으로 현탁하여 분무 처리하고 20°C 습실상에서 1일 동안 습실처리하고 향온항습실(20°C , 70% 상대습도)에 6일 동안 두어 발병시켰다. 보리 흰가루병은 보리 유묘에 형성된 *Blumeria graminis* f. sp. *hordei*의 포자를 약제 처리한 식물에 털어 접종하고 생육상에서 7일 동안 배양하였다.

벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병은 7일 후, 토마토 잿빛곰팡이병과 역병은 3일 후에 병반면적율을 조사하였다. 방제가는 다음과 같은 식에 따라 계산하였다.

$$\text{방제가 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{처리구의 병반면적율}}{\text{무처리구의 병반면적율}}\right) \times 100$$

인용문헌

- Bartlett, D. W., J. M and J. R. Godwin, A. A. Hall, M. Hamer and B. Parr-Dobrzanski (2002) The strobilurin fungicides, Pest Manag. Sci. 58:649~662.
- Pour, M., M. Spulak, V. Balsanek, J. Kunes, V. Buchta and K. Waisser (2000) 3-Phenyl-5-methyl-2H,5H-furan-2-ones: Tuning antifungal activity by varying substituents on the phenyl ring. Bioorg. Med. Chem. Lett. 10:1893~1895.
- Sauter, H., W. Steglich and T. Anke (1999) Strobilurins: Evolution of a new class of active substances. Angew. Chem. Int. Ed. 38:1328~1349.
- Song, Y. S., B. T. Kim and J.-N. Heo (2005) An efficient synthesis of 2-aryl-3-methoxy-2-cycloalkenones via Suzuki-Miyaura reaction under microwave irradiation. Tetrahedron Lett. 46:5987~5990.
- Song, Y. S., Y.-J. Lee, B. T. Kim and J.-N. Heo (2006) An efficient procedure for the synthesis of 3-aryl-4-methoxy-2(5H)-furanones by using the microwave-promoted Suzuki-Miyaura coupling reactions. Tetrahedron Lett. 47:7427~7430.
- Worthington, P. A. (1988) Antibiotics with antifungal and antibacterial activity against plant diseases, Nat. Prod. Rep. 5:47~66.
- Yonehara, H and N. Otake (1965) Biological and

- chemical reconstruction of blasticidin S. Antimicrob. Agents and Chemother. 5:855~857.
- Zapf, S., T. Anke and O. Sterner (1995) Incrustopora, a new antibiotic from Incrustoporia carneola (Bres.) Ryv. (Basidiomycetes). Acta. Chem. Scand. 49:233~234.

Synthesis of 2(5H)-Furanones and 2-Cycloalkenones and Their Fungicidal Activities

Jung-Nyoung Heo*, Young Seob Song, No Kyun Park, Gyung Ja Choi, Kyung Soo Jang and Bum Tae Kim
(Korea Research Institute of Chemical Technology, 100 Jang-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-600, Korea)

Abstract : We have developed an efficient synthesis of 2(5H)-furanones using the microwave-promoted Suzuki-Miyaura coupling reaction and evaluated their fungicidal activities against six fungal pathogens *in vivo*. In addition, 2-cyclopentenones or 2-cyclohexenones possessing one or two additional methylene groups instead of the oxygen in the 2(5H)-furanone skeleton were also prepared by using the similar method. As the results of *in vivo* fungicidal screening against 6 plant diseases, a few derivatives displayed specific fungicidal activities against rice blast and tomato late blast. Further studies toward the optimization of the chemical structures are necessary for the development of novel fungicides with high potency.

Key words : plant disease controlling effect, furanone, cycloalkenone, cyclopentenone, cyclohexenone.

*Corresponding author (Fax : +82-42-861-0307, E-Mail : heojn@kriict.re.kr)