

비스 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체중 2-pyridyl 및 phenyl 치환체의 항균성에 관한 치환 phenyl backbone의 영향

성낙도 · 유성재 · 최경섭 · 김현재¹

충남대학교 농과대학 응용생물화학부, ¹(주) 경농 경주연구소

요약 : 방향족 고리로서 2-pyridyl이나 phenyl group이 치환(R₁)된 비스 방향족 α, β -불포화 케톤 기질 유도체중 치환(R₂) phenyl backbone의 변화에 따른 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*)과 토마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 및 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*)에 대한 항균활성과 물리화학 파라미터들 사이의 정량적 구조-활성관계(QSAR)를 검토하였다. phenyl 치환체, 1~11의 벼도열병균에 대한 항균활성은 전자밀도에 의한 공명효과(R<0)와 소수성(π >0), 토마토역병균의 경우에는 적정값의 STERIMOL 파라미터인 치환기의 길이((L₁)_{opt}=5.69(Å)) 그리고 보리흰가루병균은 적정값의 소수성((π)_{opt}=0.38)에 의존적이었다. 또한, 2-pyridyl 치환체, 12~28에 있어서 벼도열병균((M_R)_{opt}=39(cm³/mol)과 토마토 역병균((M_R)_{opt}=8.04 (cm³/mol)은 적정값의 분자굴절상수(M_R)와 Taft의 입체효과(E_s), 그리고 보리 흰가루병균의 경우에는 E_s와 정전위(EP), 그리고 LUMO 에너지(e.v)가 항균활성에 각각 영향을 미치는 요인이었다. 그리고 보리흰가루병균의 경우 두 치환체들의 항균활성 관계는 서로 비례관계를 보이는 경향이었다.(1998년 4월 23일 접수, 1998년 12월 1일 수리)

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

서론

2-Pyridyl 및 phenyl 치환 α, β -불포화 케톤 유도체들은 혈관 비후(肥厚)방지 약제(官岡象三 등, 1992)로 사용되고 있으며, 특히 phenyl 치환체는 박테리아나 기생충이 원인이 된 질병의 예방과 치료제(Kharazmi, 1995)로 사용되고 있다.

저자들은 항균활성(성 등, 1998)뿐만 아니라, 유기인계 화합물(성 등, 1984, 1989, 1996a)과 imidacloprid(성 등, 1996b) 및 pseudothiourea(성 등, 1995, 1997)등 화합물들의 구조가 변화함에 따른 살충활성과의 관계(SAR)에 대한 연구 결과를 보고 한 바 있다.

앞서의 보고(성 등, 1998)에 이어 본 연구에서는 방향족 고리가 phenyl기나 또는 2-pyridyl기(R₁)로 고정된 기질(S)로써 비스 방향족 α, β -불포화 케톤체(R₁C(=O)CH=CH₂R₂)인 1,3-diphenyl-propenone과 1-(2-pyridyl)-3-phenylpropenone 유도체들 중에서 치환(R₂)-phenyl backbone의 구조변화에 따른 벼도열병균(*Pyricularia oryzae*)과 토

마토 역병균(*Phytophthora infestans*) 그리고 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis*)에 대한 항균-활성관계(SAR)를 검토(Kubinyi, 1993) 하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용된 치환(R₂)-benzaldehyde 유도체, acetophenone 및 2-acetylpyridine 등은 주로 Aldrich제 시약을 그리고 hexane 및 ethyl acetate 등 용매들은 Fluka제 EP급 시약을 각각 사용하여 합성(성 등, 1994)하였다.

중간체나 최종 생성물의 구조확인에는 Varian EM-360 모델(200MHz)의 ¹H-NMR spectrometer를 이용하였으며, 화합물들의 녹는 점은 Thomas-Hoover 모델의 융점측정기로 측정하여 자료화(표 1)하였다.

1,3-Diphenylpropenone 8 : acetophenone 0.5 g(4.16 mM)을 메탄올에 녹이고 촉매로 30 ml의 1N methanolic NaOH를 가한 후에 0℃로 유지하면서 2시간 가량 저어 준다. 앞서의 용액에 benzaldehyde 0.44 g(4.16 mM, 1 eq.)를 천천히 가하고 10시간 가량 저어준 다음에 TLC

*연락처

(ethyl acetate : n-hexane(1:7, v/v))를 이용하여 반응의 종결을 확인하였다.

5% 염산으로 pH를 2~4로 조절하고 유기용매인 ethyl acetate와 소금물을 이용하여 2회 추출하였다. 이어서 감압증류하고 칼럼을 통과시켜 정제하여 0.63 g(수율:72.8%)의 목적 화합물을 얻었다. Obs. m.p.=50~52°C, ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 7.2~7.7(m, 9H), 7.7~7.85(d, 1H), 7.95~8.05(m, 2H); Mass(m/z, relative intensity) : 209(10, M+1), 77(100)

위와 같은 방법으로 acetophenone과 각각의 치환(R₂) benzaldehyde와의 반응으로 화합물, 1~11을 합성하였다.

1-(2-Pyridyl)-3-phenylpropenone 13 : 2-acetylpyridine 0.5 g (4.1 mM)을 메탄올에 녹인 후 에 촉매로 methanolic NaOH (0.5 eq, 0.083 g)를 가하고 약 0°C로 유지하면서 2시간 가량 저어주었다. 위의 용액에 benzaldehyde 0.44 g(4.1 mM, 1 eq.)을 천천히 가하고 10시간 가량 저어준 다음에 TLC를 이용하여 반응의 종결을 확인하였다. 얻어진 화합물은 칼럼을 통과시켜 정제하여 0.75 g(수율:87.5%)의 목적 화합물을 얻었다.

Obs. m.p.=60~62°C, ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 7.35~7.5(m, 5H), 7.65~7.75(m, 2H), 7.85~7.90(m, 1H), 8.15~8.2(d, 1H), 8.25~8.35(d, 1H), 8.7~8.8(m, 1H); Mass(m/z, relative intensity) : 210(16, M+1), 77(100),.

이상과 같은 방법으로 acetylpyridine과 각각의 치환(R₂) benzaldehyde와의 반응으로 화합물, 12~28을 합성하였다.

생물활성 검정과 SAR식

항균활성 검정과 구조활성관계(SAR)식은 앞서의 방법(성 등, 1998)에 따라 측정(*in vivo*)하고 유도하였으며 관련된 통계값들을 얻었다. 식의 계산에 이용된 소수성(π), 입체효과(Es) 및 LUMO에너지(e.v)(Hansch, 1990)등 치환(R₂)-phenyl backbone의 물리-화학 파라미터들(Hansch, 1980)을 표 2에 정리하였다.

결과 및 고찰

항균활성

기질(S)로써 방향족 고리(R₁)가 2-pyridyl이나 또는 phenyl group으로 치환된 비스 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체중에서 치환(R₂) phenyl backbone의 변화에 따르는

벼도열병균, 토마토 역병균, 및 보리흰가루병 등 3가지 곰팡이균에 대한 항균활성(pI₅₀)을 측정하여 표 1에 정리하였다.

검정대상 균종별 항균활성 범위는 벼도열병균이 2.30~3.10, 토마토역병균은 2.30~3.15 그리고 보리흰가루병의 경우에는 1.85~3.20 범위를 나타내었으며 앞서의 보고(성 등, 1989)와 같은 경향으로 벼도열병균과 토마도역병균이 보리흰가루병균에 대하여 약간 높은 항균활성을 보이고 있으나 전반적으로 활성이 낮았다.

보리 흰가루병균의 항균활성에 대한 phenyl과 2-pyridyl 치환체 사이의 관계(그림 1)로부터 이들 치환체들은 같은 정의방향으로 비례하는 항균성을 나타냄을 알 수 있었다. 그러나 도열병균에 대한 phenyl과 2-thienyl 치환체(성 등, 1998)들의 항균활성은 반비례 관계(pI₅₀(ph) = -0.324(2-thienyl) + 3.748, n=9, s=0.126, F=4.08 및 r=0.65)를 나타내는 경향이었으므로 방향족 고리 치환기(R₁)가 독자적으로 항균활성에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

구조-활성관계(SAR)

방향족 고리가 2-pyridyl 또는 phenyl group으로 치환(R₁)된 비스 방향족, α, β -불포화 케톤 유도체에서 치환(R₂)-phenyl backbone이 변화됨에 따른 구조-활성관계식들을 표 3 및 4에 각각 정리하였으며 correlation matrix로부터 SAR분석에 이용된 변수들 사이에는 상호 독립적임을 확인하였다.

먼저 전형적인 chalcone유도체인 phenyl 치환체들(1~11)의 도열병균에 대한 항균활성(1식)은 전자 밀도에 의한 공명효과(R<0)와 생체내 phase-phase사이의 수송에 관련된 자유에너지 관계의 척도인 소수성이 클수록($\pi > 0$) 항균활성이 증가될 것임을 나타내고 있다. 이는 이들 화합물(8:비스 phenyl 치환체, calc. logP= 4.10)들이 가지고 있는 것보다 큰 소수성이 요구됨을 잘 설명(Toplis, 1975)하고 있다. 따라서 SAR식 중에서는 (1)식이 가장 좋은 상관성(r=0.987)을 나타내었으며 공명효과(R)와 소수성으로 항균활성의 98%(100r²)를 설명하고 있다. 그러나 생물활성은 소수성과 입체효과 그리고 전자효과 등 3가지 주된 성질의 선형 함수로 설명된다는 전제(Hansch, 1964)하에 그 이외(1-r²)는 2% 범위내에서 전자효과(σ)가 영향을 미칠 것으로 생각된다.

Table 1. Melting points and antifungal activities(obs.pI₅₀) of bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives^{a)} in vivo against the three fungi

Comp. No.	R ₁	R ₂	MP.(°C)	<i>Pyricularia oryzae</i>			<i>Phytophthora infestans</i>			<i>Erysiphe graminis</i>		
				Obs.	Calc. ^{b)}	Dev.	Obs.	Calc. ^{b)}	Dev.	Obs.	Calc. ^{b)}	Dev.
1	Phenyl	4-CNPh	146~148	2.30	2.25	0.05	3.05	3.12	-0.07	2.00	2.10	-0.10
2	Phenyl	4-ClPh	104~108	2.85	2.65	0.20	3.15	3.22	-0.07	2.70	2.59	0.11
3	Phenyl	4-NO ₂ Ph	152~155	2.75	2.54	0.21	3.00	3.17	-0.17	2.75	2.63	0.12
4	Phenyl	4-BrPh	110~112	2.40	2.52	-0.12	3.05	3.28	-0.23	3.10	-	-
5	Phenyl	3-NO ₂ Ph	130~133	2.35	2.54	-0.19	2.75	2.42	0.33	2.75	2.57	0.18
6	Phenyl	4-CH ₃ OPh	68~70	3.10	3.10	0.00	3.15	2.98	0.17	2.75	2.55	0.20
7	Phenyl	4-CH ₃ Ph	90~93	2.70	2.76	-0.06	3.05	3.08	-0.03	2.65	2.63	0.02
8	Phenyl	Ph	50~52	2.65	2.78	-0.13	-	-	2.70	2.64	0.06	
9	Phenyl	4-phCH ₂ OPh	110~112	-	-	-	3.10	2.98	0.12	1.85	1.89	-0.04
10	Phenyl	4-FPh	82~84	2.95	3.02	-0.07	3.15	2.98	0.17	2.25	2.73	-0.48
11	Phenyl	F5Ph	84~85	-	-	-	2.60	2.61	-0.01	-	-	-
12	2-Pyridyl	4-NO ₂ Ph	144~145	3.00	3.03	-0.03	3.10	3.03	0.07	3.20	3.12	0.08
13	2-Pyridyl	Ph	60~62	-	-	-	2.95	2.66	0.29	2.20	2.25	-0.05
14	2-Pyridyl	4-CNPh	116~117	3.05	2.97	0.08	3.00	2.96	0.09	2.25	2.21	-0.04
15	2-Pyridyl	4-CH ₃ Ph	72~73	-	-	-	3.00	3.09	-0.09	2.85	2.80	0.05
16	2-Pyridyl	4-ClPh	82~84	-	-	-	3.10	3.13	-0.03	2.45	2.53	-0.08
17	2-Pyridyl	4-phCH ₂ OPh	104~106	-	-	-	2.40	-	-	-	-	-
18	2-Pyridyl	4-BrPh	91~93	-	-	-	3.15	3.09	0.06	-	-	-
19	2-Pyridyl	3-NO ₂ Ph	168~170	2.75	3.03	-0.28	2.85	3.03	-0.18	3.05	3.10	-0.05
20	2-Pyridyl	4-CH ₃ OPh	70~72	2.95	2.91	0.04	2.30	2.59	-0.29	2.65	2.66	0.01
21	2-Pyridyl	4-FPh	77~79	2.55	2.40	0.15	2.50	2.43	0.07	2.45	2.38	0.07
22	2-Pyridyl	2-FPh	75~76	-	-	-	-	-	-	2.55	2.57	0.02
23	2-Pyridyl	2,6-F ₂ Ph	99~101	2.50	2.46	0.04	2.55	2.33	0.22	2.35	2.31	-0.04
24	2-Pyridyl	2,6-Cl ₂ Ph	92~94	3.25	3.27	-0.02	2.90	2.87	0.03	2.60	2.59	-0.01
25	2-Pyridyl	2-ClPh	94~96	2.95	2.81	0.14	3.15	3.13	0.02	2.45	2.37	0.08
26	2-Pyridyl	2-BrPh	106~107	3.00	-	-	3.05	3.09	-0.04	-	-	-
27	2-Pyridyl	2-CH ₃ OPh	98~99	3.00	2.92	0.08	2.95	2.59	0.36	2.75	2.79	0.04
28	2-Pyridyl	2-CH ₃ Ph	72~73	-	-	-	3.00	3.09	-0.09	2.50	2.76	-0.26

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

토마토 역병균의 경우(2식)에는 STERIMOL 파라미터인 치환기(R₂)의 길이(L_i) (Verloop, 1977)가 적정값((L_i)_{opt}=5.69 Å)에 가까울수록 개선된 항균활성이 기대되었으며, 그리고 보리흰가루병균(3식)에 있어서는 소수성 상수의 적정값(π_{opt} =0.38)을 만족하는 치환기가 치환되었을 경우에 활성이 증가될 것임을 각각 예상할 수 있었다.

(3)식과 같은 소수성(π)상수에 대한 포물선 관계는 기질(S) 분자가 균체내의 lipoidal-aqueous phase를 통과하는 과정에서 반복되는 분배평형으로 인하여 수용체의 작용점에 도달함으로써 활성을 발현하는데 필요한 기질의 농도와 소수성과의 관계(Pennistone, 1969)를 의미하는 것으로 50% 활성저해를 나타내는데 기질의 소수성이 0.38임을 설명하고 있다.

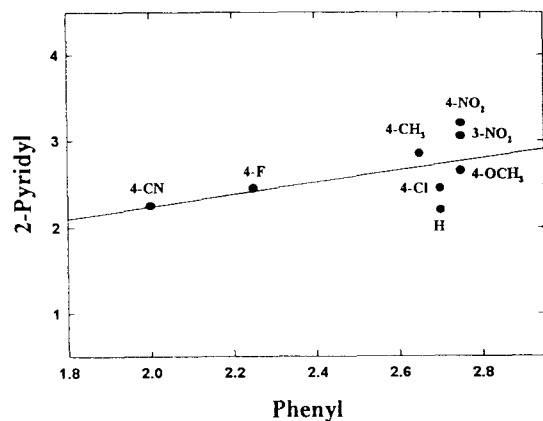


Fig. 1. Relationship between phenyl and 2-pyridyl backbone compounds fungicidal activity(pI₅₀) against *Erysiphe graminis*(pI₅₀2-pyridyl=0.418phenyl+1.467, n=8, s=0.258, F=2.47, r=0.540).

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

No.	π^a	R ^b	M _R ^c	E _s ^d	L _i ^e	E.P ^f	LUMO ^g
1	-0.57	0.19	6.33	-0.51	4.23	-3414	-1.3357
2	0.71	-0.15	6.03	-0.97	3.52	-3201	-0.9964
3	-0.28	0.16	7.36	-2.52	3.44	-3406	-1.7130
4	0.86	-0.17	8.88	-1.16	3.83	-3814	-1.0272
5	-0.28	0.16	7.36	-2.52	3.44	-3406	-1.4381
6	-0.02	-0.51	7.87	-0.55	3.98	-3591	-0.7957
7	0.56	-0.13	5.65	-1.24	3.00	-3502	-0.8295
8	0.00	0.00	1.03	0.00	2.06	-3218	-0.8472
9	1.66	-	31.74	-	8.20	-4794	-0.8133
10	0.14	-0.34	0.92	-0.46	2.65	-3228	-1.0270
11	0.70	-1.70	4.60	-2.30	13.25	-3258	-1.8301
12	-0.28	0.16	7.36	-2.52	3.44	-3286	-1.7480
13	0.00	0.00	1.03	0.00	2.06	-3100	-0.9142
14	-0.57	0.19	6.33	-0.51	4.23	-3296	-1.2947
15	0.56	-0.13	5.65	-1.24	3.00	-3384	-0.8941
16	0.71	-0.15	6.03	-0.97	3.52	-3083	-1.0228
17	1.66	-	31.74	-	8.20	-4676	-0.8868
18	0.86	-0.17	8.88	-1.16	3.83	-3066	-1.0525
19	-0.28	0.16	7.36	-2.52	3.44	-3288	-1.3867
20	-0.02	-0.51	7.87	-0.55	3.98	-3473	-0.8723
21	0.14	-0.34	0.92	-0.46	2.65	-3310	-1.0511
22	0.14	-0.34	0.92	-0.46	2.65	-3107	-1.0631
23	0.28	-0.68	1.84	-0.92	5.30	-3115	-1.1091
24	1.42	-0.30	12.06	-1.94	7.04	-3060	-1.0424
25	0.71	-0.15	6.03	-0.97	3.52	-3079	-0.9613
26	0.86	-0.17	8.88	-1.16	3.83	-3065	-1.0116
27	-0.02	-0.51	7.87	-0.55	3.98	-3470	-0.8232
28	0.56	-0.13	5.65	-1.24	3.00	-3383	-0.9036

^a)hydrophobicity parameter, ^b)Resonance substituent constant, ^c)Molar refractivity(cm³/mol), ^d)Taft steric parameter, ^e)STERIMOL parameter(length, Å), ^f)Electrostatic potential energy(Kcal/mol), ^g)Energy(e.v.) of the lowest unoccupied molecular orbital.

한편 2-pyridyl group 치환체들(12~28)에 의한 3가지 병균의 항균활성에 SAR식(표 4)들은 모두 82~84%(100r²)정도의 항균활성을 설명하고 있다. 이들 식으로부터 베타도열병균(4식) ((M_R)_{opt}= 39cm³/mol)과, 그리고 토마토 역병균(5식) ((M_R)_{opt}=8.04cm³/mol)의 경우에는 M_R상수의 적정값에 가까운 값을 가지는 치환체 일수록 항균활성이 증가될 것임을 예상할 수 있으며, 토마토 역병균은 이외에 Taft (John 등, 1978)의 입체효과(E_s)에도 다소 영향을 받을것임을 나타내고 있다. 여기에서 M_R 상수는 분자의 분극율에 비례하는 체적의 단위(cm³/mol)를 가지

는 상수(Fujita, 1979)로 온도 의존성이 없는 량이며, 계수의 부호에 따라 각각 분산력과 입체효과로 작용하는 것으로 설명된다. 그러나 (4) 및 (5)식에서는 a항 계수의 부호가 음(M_R<0)이므로 분산력(M_R>0)이 아니라, 균체내 ligand macromolecule 과의 상호작용에 있어서 입체효과의 척도(M_R<0)로 간주(Hansch, 1976)된다. 그러므로 항균활성이 개선되기 위하여는 베타도열병균이 토마토 역병균보다 무려 5배 가량 큰 치환(R₂) phenyl backbone이 도입되어야 할 것으로 믿어진다. 흔한 경우는 아니지만 M_R상수의 계수값이 양(M_R>0)의 값을 가지는 경우에는 치환기의 bulky한 정도가 수용체 구조의 형태변화에 기인하거나 리간드와의 결합에 기여(Hansch, 1995)하는 것으로 알려져 있으며, 한 예로 (5)식의 관계를 그림 2에 나타내었다.

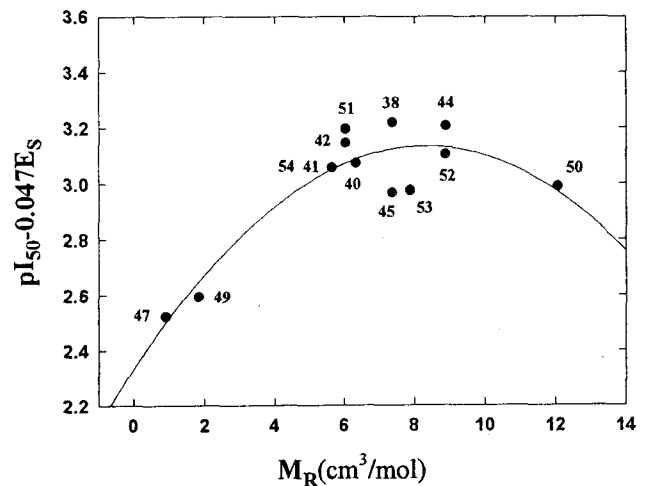


Fig. 2. Plots of sum (pI₅₀-0.047E_s) value vs. molar refractivity (M_R) for *Phytophthora infestans* (Eq. 5, (M_R)_{opt}=8.04(cm³/mol)).

보리 흰가루병균(6식)의 경우에는 입체효과(E_s<0)와 LUMO 에너지(e.v) (LUMO> 0), 그리고 작은 크기의 정전위(E.P.≒0)가 항균활성에 영향을 미치고 있음을 설명하고 있다. 여기에서 입체효과 계수의 크기가 음(E_s<0)의 값이므로 치환기의 크기가 클수록 활성에 좋은 영향(Kirino, 1987)을 미치고 있음을 알 수 있다.

분자간 에너지에 있어서 비공유 상호작용 에너지는 반데르발스 상호작용 에너지와 정전위 즉, 정전기적 에너지, 그리고 수소결합 형성에 기인하는 에너지들의 합으로 구성(Goodford, 1985) 되어 있다. 특히 정전기적 상호작용은 기질-수용체 사이에서 입체효과 못지않게 중요한

Table 3. Correlation equations on the fungicidal activities (pI_{50}) of phenyl(R_1) substituents *in vivo* against three fungi

Fungi	Eq. No.	R	π	$(\pi)^2$	L_1	$(L_1)^2$	C	n	s	F	r	r^2
<i>Pyricularia Oryzae</i>	1	-1.048 (0.104)	0.113 (0.059)				2.575 (0.024)	7	0.06	76.87	0.987	0.98
<i>Phytophthora infestans</i> ^{a)}	2				0.091 (0.047)	-0.008 (0.003)	2.877 (0.136)	9	0.07	20.09	0.933	0.87
<i>Erysiphe graminis</i> ^{b)}	3		0.460 (0.186)	-0.611 (0.145)			2.726 (0.080)	8	0.19	11.07	0.903	0.82

n: number of compound, s: standard deviation, F: calculated F ratio, r: correlation coefficient, r^2 : squared correlation coefficient, C: intercept, ^{a)} $(L_1)_{opt.}=5.69(\text{\AA})$, ^{b)} $(\pi)_{opt.}=0.38$

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

Fungi	Eq. No.	M_R	$(M_R)^2$	Es	E.P.	LUMO	C	n	s	F	r	r^2
<i>Pyricularia Oryzae</i> ^{a)}	4	0.078 (0.037)	-0.001 (0.003)				2.441 (0.114)	10	0.11	15.73	0.904	0.82
<i>Phytophthora infestans</i> ^{b)}	5	0.193 (0.032)	-0.012 (0.002)	0.047 (0.047)			2.334 (0.103)	13	0.10	14.95	0.913	0.83
<i>Erysiphe graminis</i>	6			-0.275 (0.063)	-0.001 (0.000)	0.247 (0.204)	0.267 (0.576)	14	0.13	17.43	0.916	0.84

n: number of compound, s: standard deviation, F: calculated F ratio, r: correlation coefficient, r^2 : squared correlation coefficient, C: intercept, ^{a)} $(M_R)_{opt.}=39(\text{cm}^3/\text{mol})$, ^{b)} $(M_R)_{opt.}=8.04(\text{cm}^3/\text{mol})$

요소이지만 여기에서 E.P.는 항균활성에 대한 기여의 정도가 크지않음을 예상할 수 있다. 또한 LUMO에너지에 대한 의존성이 있다는 것은 기질분자가 전자친화력에 의한 친전자성으로 활성이 증진될 것으로 보아진다. 그러므로 주로 trans-형 기질의 구조상 공명효과로 양하전이 증가된 β 탄소가 수용체와의 반응중심이 될 것이라는 사실을 예상할 수 있다.

감사의 글

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

인용문헌

- Fujita, T. (1979) Structure activity relationships., Quantitative approach., The significance in drug design and mode of action studies. Ch. 2. pp.139~141, Nankodo, Tokyo.
- Goodford, P. J. (1985) A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macro-molecules, J. Med. Chem. 28:849~857.
- Hansch, C. and T. Fujita (1964) ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure, J. Am. Chem. Soc. 86:1616~1626.
- Hansch, C., M. Yoshimoto and M. H. Doll (1976) SAR in immunochemistry, 4. Inhibition of complement by benzylpyridinium ions. On the predictive value of correlation equations, J. Med. Chem. 19:1089~1093.
- Hansch, C. and A. Leo. (1980) Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology, John Wiley & Sons, New York.
- Hansch, C. Ed. (1990) Comprehensive medicinal chemistry, Vol. 4, pp.105~124, Pergamsn Press, New York.
- Hansch, C. and A. Leo (1995) Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology, Ch. 3. p.80, ACS professional reference book, ACS. Washington DC.
- John, A, J. A. Macphee, A. Panaye and J-E Dubois (1978) Steric effects(I): A critical examination of the Taft steric parameter, Es. Definition of a revised, broader and homogeneous scale. Extension to highly congested alkyl groups, Tetrahedron. 34:3553~3562.
- Kirino, O., C. Takayama and S. Inoue (1987) QSAR of the fungicidal N-benzylacrylamides. J. Pesticide Sci. 12:79~84.
- Kubinyi, H. (1993) QSAR, Hansch analyses and related approaches, VCH., Weinheim.
- Kharazmi A., S. C. Ming. and T. G. Theander (1995) Treatment and prophylaxis of diseases caused by parasites or bacteria with alkylation aromatic compounds, WO 9317671 A1.
- Pennistone, J. T., L. Beckett, D. L. Bentley and C. Hansch (1969) Passive permeation of organic compounds through biological tissue; A non-steady state theory, Mol. Pharmacol. 5:333~341.
- Toplis, J. G. and Y. C. Martin (1975) Drug design(E. J. Ariens ed.) Vol. 5, p.1., Academic Press, New York.
- Veloop, A. and C. D. Ferrell (1977) Pesticide chemistry in the 20th century, ACS. Symp. Ser. No. 37. p.237. ACS, Washington D.C.
- 官岡象三, 天ノ下良平カ, 赤組父春恵 (1992) テュール誘導体及ニビレを含有する血管壁肥厚防止薬 JP.4-154720 & JP(1994) 6-122623.
- 성낙도 (1984) 살충성 *O,O*-Diethylphenylphosphate 유도체들에 의한 Acetylcholinesterase의 phosphorylation에 미치는 자유에너지 관계, 충남대 농과연 보고집 11(1):176~181.
- 성낙도 (1989) 왜 *m*-methyl 치환 살충제들은 강한 살충작용을 나타낼까? 한국농화학회지 32(2):170~177.
- 성낙도, 강희덕, 맹주양, 신동린 (1994) 3-(X-Sub. phenyl)-1-(2-furyl)propenone 유도체의 항균활성, 한국농화학회지 37(4):287~294.
- 성낙도, 정경채, 전동주, 김대황 (1995) 2-(n-octyl)-3-(n-propyl) thiourea 유도체의 살충활성에 미치는 N-치환 Amino group의 영향, 한국농화학회지 38(2):163~167.
- 성낙도, 박승희, 명평근, 권용구, 이천배 (1996a) 살충성 *O,O*-Diethyl-phenylphosphate 유도체의 형태와 반응성에 관한 분자궤도론적 연구, 식물보호학회지 24(4):231~238.

성낙도, 강문성, 장해성, 김대황 (1996b) Imidacloprid와 그 유도체들의 살충활성에 미치는 3-N-치환기(R)의 영향, 한국농화학회지 39(2):140~146.

성낙도, 유성재, 전동주, 김대황, 조광연 (1997) 1-치환-2-(n-cotyl)-3,3-diisopropylpseudothio-urea 유도체의 살충

활성에 미치는 1-치환 imino group의 영향, 한국농약과학회지, 1(1):1~6.

성낙도, 유성재, 김태영, 옥환석 (1998) Bis-aromatic α, β -unsaturated Ketones 유도체중 항균활성에 관한 phenyl backbone의 영향, 한국농약과학회지 2(2):22~28.

Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of phenyl or 2-pyridyl substituents in bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives

Nack-Do Sung*, Seong-Jae Yu, Kyoung-Seob Choi, and Hyun-Jae Kim¹(Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea, and ¹Kyung Ju Research institute, Kyung Nong Corporation, 226, Ku Hwang-Dong, Kyung Ju, Kyung Buk 780-110, Korea)

Abstract: A series of bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives with measured fungicidal activities *in vivo* against rice blast(*Pyricularia oryzae*), tomato leaf blight (*Phytophthora infestans*) and barley powdery mildew(*Erysiphe graminis*) were studied by using quantitative structure activity relationship equations. The QSAR model for the activity of phenyl substituents, 1~11, clearly reveals three important factors, namely, resonance($R < 0$), optimal molecular hydrophobicity($(\pi)_{opt.} = 0.38$) and optimal distance($(L_1)_{opt.} = 5.69 \text{ \AA}$) of substituent, respectively. But in case of 2-pyridyl substituents, 12~28, the activity were governed by optimal molecular refractivity ($(M_R)_{opt.} = 8.04 \sim 39 \text{ cm}^3/\text{mol}$), steric effect($E_s < 0$) and LUMO energy(e.v). The fungicidal activity relationship of phenyl and 2-pyridyl substituents against *Erysiphe graminis* have been proportioned.

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