

2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체의 살균활성에 미치는 치환-phenoxy기의 영향

성낙도* · 김기현¹

*충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹유성화연 테크 (주) 연구실

요약 : 기질 화합물로 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체를 합성하고 그들의 반응성과 metalaxyl 살균제에 저항성(RPC)과 감수성(SPC)을 나타내는 고추역병균(*Phytophthora capsici*)들에 대한 살균활성에 미치는 5-치환-phenoxy기의 영향을 검토하였다. 그 결과, 비치환 기질 화합물은 케도-조절 반응성이 우수하였고 특히, 4-fluoro-치환체 6은 RPC에 그리고 4-nitro-치환체 3은 SPC에 대하여 뚜렷한 선택성을 보였다. RPC에 대한 살균활성은 HOMO 에너지의 적정값(-9.2137 e.v.)에 그리고 SPC는 MR상수의 적정값(7.37 cm³/mol.)에 주로 의존적이었다. 그리고 Free-Wilson 분석 결과, SPC에는 모든 치환체가 살균활성에 기여하였으나 RPC의 경우에는 methoxy와 bromo-기만이 기여하는 경향이었다. (2001년 8월 21일 접수, 2001년 9월 19일 수리)

Key words : 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolones, *Phytophthora capsici*, QSAR, fungicidal activity.

서 론

상용하는 thiazolone계 농약으로는 살용에제 hexythiazox와 살균제로 octhilinone 등이 있는데 octhilinone은 3-isothiazolone의 N 원자에 n-octyl-기가 치환된 것으로 보호 살균제로 사용된다(Tomlin, 1997). 치환된 3-isothiazolone은 살세균제와 살진균제로 작용하며 특히, 4-할로젠 치환체들은 대장균(*Escherichia coli*), 포도상 구균(*Staphylococcus aureus*) 및 흑국균(*Aspergillus niger*) 등에 생물활성을 나타낸다고 알려져 있다(Morley 등, 1998). 뿐만 아니라, 3-isothiazoles의 할로젠 치환체(Lewis 등, 1974)들과 3-hydroxy thiazolones(Lewis 등, 1975) 등의 살균 활성에 관련한 연구도 다루어진 바 있다.

한편, isothiazolone 유도체인 2-[3-(tri-fluoromethyl)phenyl]isothiazolin-3-one은 telomerase에 대하여 고도로 선택적인 저해를 유발하여 항 종양제로서의 가능성이 시사(Hayakawa 등, 1999) 되고 있다. 그리고 최근에는 N-phenyl-O-phenylthionocarbamates(성 등, 1999)와 2-benzoyl-3-phenylisoxazol-5-ones(성 등, 2001) 유도체들의 정량적인 구조와 살균활성 관계에 대하여 보고된 바 있다.

근래, 고추의 최대 병해인 역병과 탄저병해중에서 역병에 의한 피해가 증가하는 이유는 역병 방제용으로 사용되는 metalaxyl에 대한 내성 때문이라는 사실이 밝혀짐에 따라(Hwang 등, 1995), 본 연구에서는 새로운 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체를 합성하여 다루어진바 없는 그들의 반응성은 물론, metalaxyl 살균제에 저항성(RPC)과 감수성(SPC)을 나타내는 고추역병균(*Phytophthora capsici*)들에 대한 살균활성에 미치는 5-치환-phenoxy기의 영향(QSAR) (Hansch와 Leo, 1995)에 관하여 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 이용된 3,3'-dithiodipropionic acid, benzylamine, thionyl chloride 및 치환-phenol 유도체들은 주로 Aldrich(GR)제를 그리고 용매로는 1,4-dioxane, methylene dichloride, acetone, ethylacetate 및 tetrahydrofuran (THF) 등을 사용하였다. 생성물의 구조 확인에 이용한 기기로 H¹NMR은 CDCl₃ 또는 DMSO-d₆를 용매로 하고 실온에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker AM-300 모델(300 MHz)의 spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 δ (ppm)값으로 표기하였다. Mass spectrum은 JEOL TMS-DX303 모델을 그리고 화합물의 분리는 200~300 mesh의 silica gel이 채워진 column chromatography를 이용하였고 반응의 진행여부는 TLC(Merck Co.)로 확인하였다.

N,N'-dibenzyl-3,3'-dithiodipropionamide: 3,3'-dithiodipropionic acid(2.4 g, 0.12 mM)와 thionyl chloride(8 g)를 혼합하여 3시간 동안 환류하고 냉각한 후에 남아있는 thionyl chloride를 감압 증류하여 제거한 다음에 일어난 (Creary 등, 1998) 순수한 노란색의 기름상, 3,3'-dithiodipropionyl chloride, 2.75 g(수율=97.5%, ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.5~2.6(t, 4H, C₂H₄), 2.8~3.0(t, 4H, C₂H₄)을 10% 1,4-dioxane 수용액에 녹이고 3,3'-dithiodipropionyl chloride, 0.68 g(3 mM)과 benzyl amine, 1.17g(11mM)을 저온에서 천천히 첨가한 다음에 실온에서 3시간 동안 교반하였다(Ponci 등, 1963). 반응물을 증류수로 희석하고 산성화 한 다음에 증류수로 세척하면서 여과하고 건조시켜 갈색의 고형물, 약 1 g을 얻었다. 이를 acetone과 석유 ether로 재결정하여 흰색 고체, N,N'-dibenzyl-3,3'-dithiodipropionamide, 2.5 g(M.p=161°C, 수율=95.7%)을 합성하였다. ¹H-NMR/DMSO-d₆, δ (ppm): 2.

*연락처

5~3.0(m, 4H, C₂H₄), 4.2(t, 2H, CH₂), 7.2~7.4(m, 5H, phenyl), 8.5(1H, NH).

2-N-benzyl-5-chloro-3-isothiazolone
:N,N'-dibenzyl-3,3'-dithiodipropionamide, 0.86 g(2.2 mM)을 methylene dichloride(20 ml)에 녹이고 저온에서 sulfurylchloride, 0.54 g(6.7 mM)을 1시간 동안 첨가시키면서 24시간 동안 실온에서 저어준다. 반응물을 10% HCl(aq)로 산성화하고 증류수와 methylene dichloride로 3회 이상 추출하여 남아있는 sulfuryl chloride를 제거한 후에 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 황갈색의 고형물, 약 0.3g(수율=30%)을 얻었다. 이를 column chromatography (ethyl acetate:n-hexane=1:5)로 분리(Rf=0.62) 정제하여 흰색 고체, 2-N-benzyl-5-chloro-3-isothiazolone를 얻었다 (Beer 등, 1981). (M.p.=54°C, ¹H-NMR/DMSO-d₆, δ (ppm): 4.9~5.0(t, 2H, CH₂), 6.6(s, 1H, CH), 7.2~7.5 (m, 5H, phenyl), MS; (m/e, (%)): 224.80 (M⁺, 88.95).

2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone,1: THF(20 ml)에 2-N-benzyl-5-chloro-3-isothiazolone, 0.5 g(2.2 mM)을 녹인 용액과 phenol, 0.28 g(3.6 mM) 및 sodium hydride, 0.005 g(0.2 mM)을 THF(40 ml)에 녹인, 두 용액을 천천히 혼합한 다음에 24시간 동안 환류하고 여과한 후에 농축하여 column chromatography로 분리(ethyl acetate:n-hexane=1:2, Rf=0.44)하고(Hatchard, 1964) 재결정하여 무색의 고체, 1, 0.3 g(수율=43%)을 얻었다. Obs. m.p.=103~105°C, ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.8(t, 2H, CH₂), 5.8(s, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 10H, (ph)₂). 위와 같은 방법으로 2-N-benzyl-5-chloro-3-isothiazolone과 치환-phenol 유도체와의 반응으로 화합물, 2~14를 얻고 화합물 별 구조를 확인하였다(김, 2001).

구조-활성 관계식의 유도

살균활성(pI₅₀) 검정은 전보(성 등, 2001)와 같은 방법으로 실시하였으며 물리-화학 파라미터들은 Hyper-Chem (Ver. 4.0) 및 MOL2MOL(Ver. 3.4) 프로그램으로 MR 및 STERIMOL 파라미터 등을 계산하고 치환기 상수 σ는 문헌값(Hansch 등, 1987)을 이용하였다. 특히, LUMO, HOMO 에너지(e.v.) 및 알짜전하 등 분자궤도(MO) 함수량은 SYBYL(Ver. 6.5) 프로그램의 PM3 방법에 따라 O₂ Workstation(Silicon Graphics)으로 계산하여 자료화하였다. 치환-phenoxy기의 변화에 따르는 살균활성을 검토하기 위하여 SAS 프로그램(Ver. 6.12)을 활용하여 Free-Wilson (Sammes 등, 1990)과 Hansch-Fujita 방법(Hansch와 Leo, 1995)으로 구조-활성관계(SAR) 식을 유도하고 관련된 통계값들을 얻었다(김, 2001).

결과 및 고찰

기질 분자의 반응성

기질과 수용체 사이의 섭동이론(Klopman, 1974)에 근거하여 반응성과 살균활성을 이해하기 위한 시도의 일환으로

비 치환된 기질분자(S)와 물분자 사이의 경계궤도함수 상호작용(Fleming, 1976) 관계를 그림 1에 제시하였다. 그림으로부터(S)의 LUMO와 물분자의 HOMO간 에너지 차이(ΔE=11.3258 e.v)가 물 분자의 LUMO와 (S)의 HOMO간의 에너지 차이(ΔE=13.0646 e.v.)보다 작아 (S)의 LUMO와 물분자의 HOMO간 상호작용이 용이하므로 (S)는 hard-hard한 전하-조절반응 보다 soft-soft한 궤도-조절 반응에 따른 친핵성 반응이 다소 우세 할 것으로 설명된다.

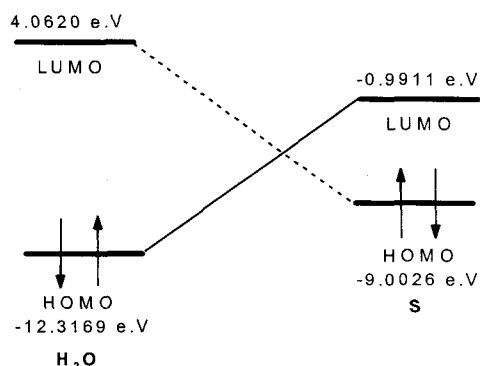


Fig. 1. Frontier orbital interaction between 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone as substrates(S) and water molecules by PM3 calculation.

이러한 반응성에 미치는 5-phenoxy 고리 상 치환기(Sub.)가 변화함에 따른 Hammett의 치환기 효과(log(ki/ko)=ρσ)를 검토(Johnson, 1975)한 결과, 센 전자끌개(σ>0)일 수록 (S)의 LUMO(ρ=-0.05) 및 HOMO(ρ=-0.04) 에너지가 모두 음의 값으로 증가하였다. 따라서 센 전자 끌개일수록 (S)의 LUMO와 물분자의 HOMO간, 에너지 차이가 작아지므로 궤도-조절 반응성이 커지는 반면에 (S)의 HOMO와 물분자의 LUMO간에는 에너지 차이가 커지므로 전하-조절 반응성이 감소한다. 그러나 센 전자 밀개일 경우에는 (S)의 LUMO와 물분자의 HOMO간에는 에너지 차이가 커지므로 궤도-조절 반응성이 감소하지만, (S)의 HOMO와 물분자의 LUMO 간에 상호작용이 용이하게 되어 전하-조절 반응성이 증가하는 경향이였다. 또한, 치환기 상수와 두 에너지의 차이(ΔE=HOMO-LUMO)와의 관계로부터 반응 상수는 양(ρ≥0)의 값을 나타내었다.

한편, 기질분자의 헤테로 원자들을 포함한 α,β-탄소 및 carbonyl 탄소(Cq) 원자들의 알짜 전하에 미치는 치환기 효과를 검토한 결과, +ρ는 O>N>αC의 순, 그리고 -ρ는 βC>Cq>S 순으로 증가하여 치환기로부터 가까이 위치한 O와 βC 원자가 영향을 가장 크게 받고 있음을 잘 설명하였다.

같은 방법으로 isothiazolone 고리상 원자들의 알짜전하가 두 군주에 대한 살균활성(pI₅₀)에 미치는 치환기 효과를 검토한 바, RPC에서 +ρ는 Cq>Cβ 순, 그리고 -ρ는 N>Cα 순으로 Cq의 양하전과 N의 음하전이 살균활성에 영향을 미치었다. 반면에 SPC에서 +ρ는 N>Cα 그리고 -ρ는 Cq>S>Cβ 순으로 반응상수가 증가하여 N의 음하전과 공통적으로 Cq의 양하전이 살균활성에 영향을 많이

받는 경향이였다. 그러므로 이들 원자들의 알짜 전하는 치환기(Sub.)의 전자 수수관계가 변화함에 따라 두 균주에 대하여 정 반대의 경향으로 살균활성에 기여함을 알았다. 따라서 isothiazolone 고리상 원자들과 특히, carbonyl(C_q) 기는 수용체(Enz.) 와 ion-dipole(또는 ion-ion) 상호작용으로 살균 활성을 발현하는 pharmacore로 믿어진다.

RPC와 SPC에 대한 살균활성

고추역병균은 주로 박과와 가지과 작물에 많이 발생하며 전 세계적으로 널리 분포하여 큰 피해를 끼치는 식물 병원균으로 약제 저항성과 감수성의 기준은 *Phytophthora capsici*를 포함한 15종의 *Phytophthora*속 균들에 대한 약제 반응 조사결과, 무 처리구에 비해 2 µg/ml에서 40%이상 균사 생육 저해를 받는 것을 감수성으로 하였으며 40%이하의 저해를 받는 것을 저항성이라 결정한 바 있다(Erwin 등, 1996).

표 1에는 기질 화합물의 녹는점과 두 균주의 관측된 살균 활성값(Obs. pI₅₀)과 SAR식으로 계산된 살균 활성값(Calc. pI₅₀) 및 이들 두 값들 사이의 차이(Dev.)를 정리하였는데 차이가 작은 것으로 보아 SAR식들이 살균활성을 비교적 잘 설명하는 것으로 믿어진다.

각 균주에 대한 살균활성(pI₅₀)의 범위는 RPC의 경우, 3.67~4.43 그리고 SPC의 경우는 3.89~4.27로 SPC보다는 RPC에서 약간 높은 활성이 관찰되었다. 특히, RPC의 경우에는 4-fluoro-치환체, 6과 4-nitro-치환체, 3이 그리고 SPC에 대하여는 3과 비 치환체, 1이 각각 최고 및 최저의 살균활성을 나타내었다. 또한, 기질 화합물은 metal- axyl에 비하여 RPC에는 높은 살균활성을 나타낸 반면에 SPC에는 낮은 살균활성을 보였다.

전체적으로 두 균주간의 살균 활성관계(그림 2)는 반 비례(pI₅₀(RPC)=-0.80 (SPC)pI₅₀+7.32)하는 경향이였으며 특히,

3은 SPC에 그리고 6은 RPC에 대하여 뚜렷한 선택성을 나타낼 뿐만 아니라, 전반적으로 para-치환체들이 좋은 직선관계를 보였다. 이와 같은 자유 에너지 직선관계는 서로 다른 두 계열사이의 유사성을 설정해 줄뿐만 아니라, 상호 관련된 특정 변수의 효과가 규칙적임을 의미한다. 그러나 전자끌개로서의 세기(σ=NO₂>F)가 작은데도 6이 3보다 RPC에 하여 살균활성이 비교 우위적으로 양호한 것은 전자효과가 살균활성을 주도하지 않는다는 사실을 암시한다.

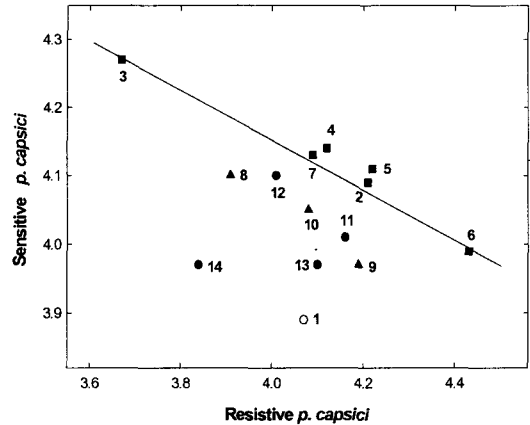


Fig. 2 Relationships between fungicidal activity (obs. pI₅₀) against metalaxyl-resistant (RPC) and metalaxyl-sensitive (SPC) isolates of *Phytophthora capsici* (● : di-sub., ▲ : meta-sub., ■ : para-sub. & ○ : non-sub.).

구조와 살균활성 관계

기질 분자들의 정량적인 구조와 생물활성 및 그에 관련된 정보를 체계적으로 분석하고 수용체와 기질 사이의 관

Table 1. Melting points and fungicidal activities (pI₅₀) of substrate derivatives *in vitro* against the two fungi

No.	Sub.(X)	M.P.(°C)	RPC (95CC7303)			SPC (95CC7105)		
			Obs.	Calc. ^{a)}	Dev.	Obs.	Calc. ^{a)}	Dev.
1	H	103~105	4.07	4.02	0.05	3.89	3.95	-0.06
2	4-Bromo	104~106	4.21	4.18	0.03	4.09	4.13	-0.04
3	4-Nitro	108~110	3.67	3.62	0.05	4.27	4.24	0.03
4	4-Chloro	107~109	4.12	4.20	-0.08	4.14	4.13	0.01
5	4-Methoxy	86~88	4.22	4.23	-0.01	4.11	4.13	-0.02
6	4-Fluoro	98~10	4.43	4.23	0.20	3.99	3.98	0.01
7	4-Methyl	130~13	4.09	3.98	0.11	4.13	4.09	0.04
8	3-Nitro	150~152	3.91	3.91	0.00	4.10	4.22	-0.12
9	3-Fluoro	90~92	4.19	4.19	0.00	3.97	3.97	0.00
10	3-Methyl	76~78	4.08	3.99	0.09	4.05	4.09	-0.04
11	2,4-Dichloro	84~86	4.16	4.09	0.07	4.01	4.04	-0.03
12	2,4-Difluoro	94~96	4.01	4.00	0.01	4.10	4.02	0.08
13	2,2-Dimethyl	168~170	4.10	4.04	0.06	3.97	4.04	-0.07
14	2,4-Dimethyl	180~182	3.84	3.98	-0.14	3.97	4.04	-0.07
	Metalaxyl	71~72	3.61			6.75		

RPC :Metalaxyl-resistive isolates of *P. capsici.*, SPC :Metalaxyl-sensitive isolates of *P. capsici.*, ^aCalculated pI₅₀ from eq. (1) & ^b(2).

계(QSAR)를 이해(Hansch와 Leo, 1995)함으로서 보다 활성을 증진시킬 수 있는 기질분자의 구조개선을 기하기 위한 시도의 일환으로 SAR식들을 유도하였다.

먼저, RPC에 대한 살균활성의 변이 중 80%(100r²)를 설명하는 (1)식에 의하면, 앞서 기질분자의 반응성에서 검토된 바와 같이 살균활성은 HOMO 에너지와 방향족 치환기 상수(σ)의 전자 수수관계에 의존적이었다. 그리고 계수값의 부호와 크기로 보아 약한 전자밀개($\sigma < 0$)로서 HOMO 에너지가 적정값(HOMO)_{opt}=-9.2137 (e.v.)일 때 살균활성이 최대가 될 것이다. 또한, 이 식이 소수성(logP) 상수를 포함하지 않은 이유는 여기에서 다른 기질 화합물들의 소수성(3.70~5.04)이 농업용 살균제들이 가지는 보편적인 소수성(logP=2.00~4.50)을 유지하는(Hansch와 Fujita, 1995) 화합물들이기 때문으로 설명(Hansch 등, 1964)되므로 나머지(1-100r²) 활성 20%의 대부분은 입체성이 관여 할 것으로 예상된다.

$$pI_{50}(\text{RPC}) = -10.370(\epsilon \text{HOMO} + 9.213)^2 - 0.102(\pm 0.040)\sigma + 15.764(\pm 162.567) \\ (n=14, s=0.09, F=13.23 \text{ 및 } r=0.90) \quad (1)$$

여기에서 RPC에 대한 살균활성이 HOMO 에너지에 의존적이라 함은 기질-수용체 간의 상호작용에서 기질 분자 내 헤테로 원자들에 대한 양성자화 반응과 이온화 포텐셜에 직접 연관되어 친전자성 수용체와의 반응성이 클 것이라는 사실을 예상(Nagata 등, 1979)할 수 있다.

SPC에 대한 살균활성의 변이 중 90%(100r²)를 설명하는 (2)식에 의하면 살균활성은 적정 값의 MR상수(7.37 cm³/mol)와 HOMO에 의존적임을 설명하고 있다.

$$pI_{50}(\text{SPC}) = -0.004(\text{MR} - 7.37)^2 - 0.348(\pm 0.124)\epsilon \text{HOMO} + 0.973(\pm 1.123) \\ (n=14, s=0.051, F=12.354 \text{ 및 } r=0.900) \quad (2)$$

여기에서 MR상수의 계수가 음(MR<0)의 값을 나타내는 경우에는 기질분자와 거대분자(수용체) 사이의 상호작용에 있어서 기질 분자중의 치환기가 입체효과로 작용함을 암시하고 양(MR>0)의 값을 보이는 경우에는 기질-수용체간에 반사적인 입체장애가 있음을 의미(분극률)하기도 하므로 MR상수는 분극률(polarizability)의 척도로 간주(Hansch 등, 1976)되기도 한다. 분극율은 전기장속에 놓인 원자나 분자에 여기되는 전기적 쌍극자 모멘트(P)를 전기장의 강도(E)로 나눈 비의 값($\alpha = P/E$)으로 정의되는 체적의 단위(Å³)를 갖으며 그 크기는 분자의 체적정도이다. 그러나 활성은 MR상수의 적정값, MR_(opt)=7.37(cm³/mol)에 의존적이라 설명된다. 또한, HOMO에 의존적이므로 RPC에서와 같이 기질 화합물은 친 전자체에 대하여 보다 큰 반응성을 나타내는 것으로 설명된다.

한편, Free-Wilson 분석 결과, RPC의 경우는 methoxy 및 bromo-치환체가 활성에 기여하였고 SPC의 경우는 모든 치환체가 활성에 기여하는 경향이였다(김, 2001).

이상과 같이 5-phenoxy기상의 치환기가 두 종류의 살균

활성에 미치는 정량적인 구조-활성관계를 검토(그림 3)한 결과, RPC에서는 HOMO에너지의 적정값(-9.2137 e.v.) 그리고 SPC에서는 MR상수의 적정값(7.37cm³/mol) 등에 기인하여 활성이 발현되었으며 isothiazolone 고리중 헤테로 원자는 수용체(Enz.)와 ion-ion 또는 ion-dipole 상호작용을, 그리고 carbonyl 산소원자는 H-bond acceptor로 작용하는 pharmacore일 것이다.

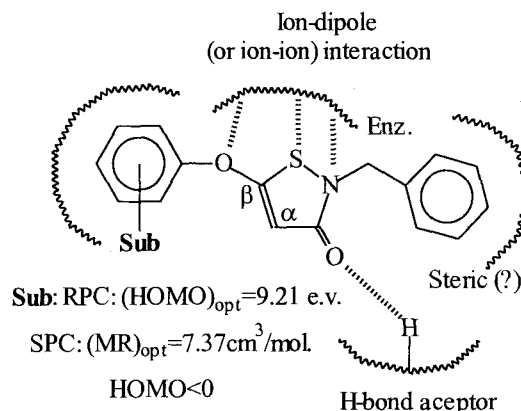


Fig. 3. A QSAR of 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone derivatives as fungicidal activator.

다음 연구로는 metalxayl 살균제에 저항성을 나타내는 RPC에 대하여 유의할만한 살균활성을 나타내는 6의 N-치환체들이 변화함에 따르는 구조와 활성과의 관계에 대하여 보고 하고자 한다(성 및 이, 2001).

인용문헌

- Beer, J.S. and D. Wright (1981) Studies on 5-benzoyl-3-isothiazolinones, *Tetrahedron* 37:3867~3870.
- Creary, X. and J. Tricker (1998) Reaction of benzylic α, β -hydroxythioamides with thionyl chloride. *J. Org. Chem.* 63:4907-4911.
- Erwin, D.C. and Ribeiro, O.K. (1996) *Phytophthora, Diseases World-Wide*. The American Phythopathological Society, APS Press, St. Paul.
- Fleming, I. (1976) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Ch. 3, John Wiley & Sons, London.
- Hansch, C. and A.R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of structure-activity relationship in penicillin derivatives, *J. Med. Chem.*, 7:691~694.
- 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 (1987) *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*.

- John Wiley & Sons, New York.
- Hansch C., P.G. Sammes and J.B. Taylor, (1990) Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4., pp.589 ~ 643, Pergamon Press, Oxford.
- Hansch, C. and A. Leo Eds., (1995) Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, ACS Professional Reference Book, ACS, Washington, DC.
- Hansch, C. and T. Fujita (1995) Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry. ACS Symposium series 606, Ch. 8., American Chemical Society, Washington, DC.
- Hatchard, W.R. (1964) The synthesis of isothiazole., J. Org. Chem., 29:660 ~ 668.
- Hayakawa, N., K. Nozawa, M. Tsuchiya, A. Nagasaka, A. Ogawa, N. Kata, K. Yoshida, K. Akamatsu, and S. Yoshida (1999) Isothiazolone derivatives selectively inhibit telomerase from human and rat cancer cells *in vitro*, Biochemistry 38:11501 ~ 11507.
- Hwang, B.K. and C.H. Kim (1995) Phytophthora blight of pepper and its control in Korea. Plant Disease 79:221 ~ 227.
- Klopman G. (1974) Chemical Reactivity and Reaction Paths, Ch. 4, John Wiley & Sons, New York.
- Lewis, S.N., W. Grove and G.A. Miller (1974) Derivatives of 3-isothiazolones with active halogen compounds. US. Patent, 3,835,150.
- Lewis, S.N., W. Grove, G.A. Miller and R.L. Levittown (1975) Control of microorganisms with 3-hydroxy isothiazoles, US. Patent, 3,887,352.
- Morley, J.O., A.J. Oliver, and M.H. Charlton (1998) Theoretical studies on the biocidal activity of 5-chloro-3-isothiazolone. J. Molecular structure (Theo. chem.). 429:103 ~ 110.
- Nagata, C. and T. Yamaguchi (1979) Molecular orbital study on the reaction mechanism of irreversible enzyme inhibitors, J. Med. Chem. 22:13 ~ 17.
- Ponci, R., A. Baruffini, and F. Gialdi (1963) 3,3-dithiodipropionamides and 3,3-(alkylthio)propionamide. Ed. Sci. 18:305 ~ 310.
- Tomlin, C.D.S. Ed. (1997) A World Compendium: The Pesticide Manual, Eleventh Edition., 679 & 891, British crop protection council. 49 Downing St. Farnham, Surrey GU9 7PH, UK.
- 김기현 (2001) 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체의 합성과 항균활성에 관한 2D 및 3D 구조-활성관계, 충남대학교 대학원, 석사학위 논문.
- 성낙도, 성민규 (1999) N-phenyl-O-phenylthionocarbamate 유도체의 항균활성에 미치는 phenyl 치환기의 효과, 한국농약과학회지, 3(1):29 ~ 36.
- 성낙도, 이희철 (2001) 2-N-benzoyl-3-phenylisoxazol-5-one 유도체의 합성과 살균활성에 관한 구조-활성관계, 한국농약과학회지 5(4): 수리.
- 성낙도, 이윤정 (2001) 2-N-치환-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체들의 살균활성. 특허출원중.

Influence of substituted phenoxy group on the fungicidal activities of 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone derivatives

Nack-Do Sung* · Ki-Hyun Kim¹(Division of Applied Biological & Chemistry, College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea., ¹Yoo-Sung Chem. R & T. Co., Ltd. 162, Sangseo-Dong Daeduk-Ku, Taejon 306-120, Korea)

Abstracts : A series of new 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone derivatives were synthesized and their *in vitro* antifungal activities against resistant *Phytophthora capsici* (RPC) & sensitive *Phytophthora capsici* (SPC) with metalaxyl fungicide have been measured. In addition, influence of substituted 5-phenoxy group on the antifungal activities (PI_{50}) and the reactivity of substrates were investigated. From the results, reactivity of none substituted substrate showed tendency displaying orbital-controlled reaction. The substituents on the 5-phenoxy ring showed selective fungicidal activity between SPC and RPC. Especially, the 4-fluoro substituent, **6** in the RPC and 4-nitro substituent, **3** in SPC exhibited strongly selective antifungal activity among them. The activities on the SPC would depend largely on the optimal molar refractivity ($MR_{(opt.)}=7.37\text{cm}^3/\text{mol}$) whereas the activities on the RPC would depend largely on the optimal highest occupied molecular orbital energy ($HOMO_{(opt.)}=-9.2137\text{ e.v.}$) and weak electron donating ($\sigma < 0$) group. And Free-Wilson analyses revealed that the antifungal activity against RPC depends on the methoxy and bromo-substituent and all of the substituents contribute to antifungal activities against SPC.

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