

## 生理活性과 分子構造의 相關關係에 關한 研究

金宜洛\* · 閔廣燮 · 金鍾士 · 鄭鳳鎭

계명대학교 자연과학대학 화학과

(1992. 8. 18 접수)

## The Studies in Relationship between Molecular Structure and Biological Activities

Ui-Rak Kim\*, Kyung-Sub Min, Joung-Too Kim, and Bong-Jin Jeong

Department of Chemistry, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea

(Received August 18, 1992)

**요 약.** 분자구조를 기술하는 molecular connectivity index, Wiener index 및 ad hoc descriptor와 알코올, 에스테르, 케톤 화합물들이 생체내에서 나타내는 enzyme inhibitory potency, lipoxygenase inhibition, tadpole narcosis potency, 증기독성(vapor toxicity), 증발열(heat of vaporization)과 같은 성질들 사이의 상관관계를 조사하였다. 생물학적 활성의 종류에 따라 molecular descriptor 사이의 우열은 있으나, 대체로 좋은 상관관계식을 얻었다.

**ABSTRACT.** Various biological activities (enzyme inhibitory potency, lipoxygenase inhibition, tadpole narcosis, vapor toxicity and heat of vaporization) of molecules are correlated with molecular descriptors. The molecular descriptors used in this works are molecular connectivity index, Wiener distance index and ad hoc descriptor, which can encode information about branching, size, cyclization, unsaturation, hetero atom content and polarizability. It is found that calculated values from multiple regression equations are in a good agreement with experimental data on five biological activities of alcohol, ester and ketone compounds.

### 서 론

많은 화합물들의 물리 화학적 성질은 그들의 분자 구조와 크기에 따라 달라지며, 동족계열 화합물들은 이러한 성질들이 규칙적으로 변하는 것을 볼 수 있다. 예를 들면, 탄화수소 화합물의 비점<sup>1</sup>이 탄소의 수가 증가할수록 증가하며, 같은 탄소수를 갖는 화합물이라도 가지치기(branching)를 많이한 화합물들의 비점이 낮아지는 현상은 분자크기와 가지치기 정도(degree of branching)가 크게 영향을 미친다는 것을 알 수 있다. 또한 생체내의 에너지 반응에서 중요하게 작용하는 조효소인 NAD<sup>+</sup>와 NADP<sup>+</sup>의 분자구조 중 생체 활성자리인 nicotinamide의 구조와 유사한 dihydropyridine의 치환체들에 대한 ferricyanide 매체 산화 반응속도를 보면, 탄소수의 증

가에 따라 산화반응 속도가 감소하는 것을 볼 수 있다<sup>2</sup>. 그리고 cyclopropyl기의 경우 같은 수의 탄소수를 갖는 isopropyl이 n-propyl보다 안정하며, 반응속도가 느림을 볼 수 있다.

이와 같이 분자의 구조 및 크기가 화합물의 물리 화학적 성질 및 생리 활성과 밀접한 관계가 있으므로, 본 연구에서는 분자 구조와 분자 성질의 상관관계를 기술하는 방법<sup>3,4</sup>인 molecular connectivity index<sup>5-7</sup>, Wiener index<sup>8-10</sup> 및 ad hoc descriptor<sup>11-13</sup>을 이용하여 화합물의 물리화학적 성질 및 생리활성<sup>14</sup>에 영향을 미치는 구조적 특성을 조사하기 위하여 alcohol, ester, ketone류 등의 화합물들이 생체내에서 나타내는 enzyme inhibitory potency<sup>15</sup>, lipoxygenase inhibition<sup>16</sup>, tadpole narcosis potency<sup>17</sup>,

증기독성<sup>10</sup>, 증발열<sup>9</sup>, 등의 이론적 계산을 통하여 그 결과를 분석한 후, 이들 생리 활성과 분자 구조와의 상관관계를 규명하였다.

계산방법

알코올, 에스테르 및 케톤 화합물의 분자구조와 약리활성의 상관관계를 규명하기 위해 사용된 parameter는 molecular connectivity index법, Wiener index법 그리고 ad hoc descriptor법을 이용하여 구하였다. 이들 방법에 대해 살펴보면 molecular connectivity index법<sup>5-7</sup>은, 수소원자를 제외한 탄소골격 구조내에서, 인접하여 결합하고 있는 탄소원자의 수( $\delta_i$ )를 이용하여 다음과 같이 connectivity index,  $\chi$ 를 계산한다.

$${}^0\chi = \sum_{atom} (\delta_i)^{-1/2} \quad (1)$$

$${}^1\chi = \sum_{bond} (\delta_i \cdot \delta_j)^{-1/2} \quad (2)$$

$${}^2\chi = \sum (\delta_i \cdot \delta_j \cdot \delta_k)^{-1/2} \quad (3)$$

$${}^3\chi = \sum (\delta_i \cdot \delta_j \cdot \delta_k \cdot \delta_l)^{-1/2} \quad (4)$$

$${}^n\chi = \sum (\delta_1 \cdot \delta_2 \cdot \delta_3 \cdots \delta_{n+1})^{-1/2} \quad (5)$$

특히 다중결합을 갖거나, 헤테로 원자(hetero atom)을 갖는 화합물들은  $\delta_i$  대신 헤테로 원자가 몇 개의 수소 원자와 결합하는가 또는 다중 결합의 종류에 따라 주어지는 valence  $\delta$ 값을 이용하여, connectivity index를 계산하고 이를 valence connectivity index,  ${}^n\chi'$ 라 한다. 이렇게 구한  ${}^0\chi'$ ,  ${}^1\chi'$ ,  ${}^2\chi'$ ,  ${}^3\chi'$ , ...,  ${}^n\chi'$  등이 molecular connectivity index 방법의

parameter로 이용된다.

다음에 Wiener index법<sup>8-10</sup>으로 구한 parameter를 살펴보면, 우선 Wiener index<sup>8</sup>,  $W$ 는 탄소 골격 원자 사이의 탄소-탄소 결합을 단위 길이로 하여, 결합원자간 거리를 합한 값을 나타내며, reduced Wiener index,  $W_r$ 은  $W$ 를 탄소원자수의 제곱( $N_c^2$ )으로 나눈 값이다. 또한 3개의 C-C 결합을 단위값으로 하여 얻어지는  $P_3$ 값 및 Wiener index  $W$ 에  $P_3$ 의 값을 합하여 구한 modified wiener index,  $W_{mod}$ 도 parameter로 이용되며, "f" parameter<sup>13</sup> 및 atomic site parameter<sup>14</sup>,  $S_i$ 가 이용된다. 마지막으로 사용된 ad hoc descriptor법<sup>11-13</sup>은 분자구조의 가장 간단한 정량적 기술방법으로 탄소원자의 수( $N_c$ ), 말단에 위치한 methyl group의 수( $T_m$ ) 그리고 3개의 결합을 갖는 말단 methylethyl group의 수( $T_3$ ) 등이 있다. Wiener index법에서의  $P_3$  parameter가 여기서도 사용되며, 이때  $1/N_c$ ,  $N_c^2$ ,  $T_3^2$  그리고  $T_m^2$  등이 parameter로서 이용된다.

이와 같은 방법으로 구한 알코올, 에스테르 및 케톤 화합물들에 대한 parameter값을 Table 3에 나타내었으며, 이들 parameter와 생리활성치의 상관관계를 중회귀 분석방법으로 이용하여 계산하였다.

결과 및 고찰

생체내에서 여러가지 생리 활성을 나타내는 화합물, 즉 알코올, 에스테르 및 케톤 화합물들에 대하여, molecular connectivity index법, Wiener index법

Table 1.  $\delta$  and  $\delta'$  values for hetero atoms

Atom(group)	Type of molecule	$\delta$	$\delta'$
-OH	alcohol	1	5
=O	carbonyl	1	6
-O-	ether	2	6
-NH <sub>2</sub>	pri-amine	1	3
-NH-	sec-amine	2	4
>N-	tert-amine	3	5
=N	nitrile	1	5
-N=	pyridine	2	5
-N<	nitro	3	5

Table 2. The skeleton formulas of butane, butene, butyne and benzene with  $\delta'$  values and  ${}^1\chi'$  indices

	$\delta$	$\delta'$
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		1.914
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		1.524
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -C≡CH		1.404
		2.000

Table 3. Values of molecular descriptors for various compounds

Compounds	${}^0\chi'$	${}^1\chi'$	${}^2\chi'$	${}^3\chi'$	$N_c$	$T_m$	$T_3$	$P_3$	$f$	$W$	$W_r$	$W_{mod}$
Methanol	1.4472	0.4472	0.2000	0.0000	1	1	0	0	0	1	1	1
Ethanol	2.1543	1.0233	0.3162	0.0000	2	1	0	0	2	4	1	4
Propanol	2.8614	1.5233	0.7236	0.2236	3	1	0	1	4	10	1.111	11
2-Propanol	3.0246	1.4129	1.0937	0.0000	3	2	0	0	6	9	1	9
Butanol	3.5685	2.0233	1.0772	0.5117	4	1	1	2	6	20	1.25	22
2-Butanol	3.7317	1.9509	1.2573	0.5908	4	2	2	2	7	18	1.125	20
2-Methyl propanol	3.7317	1.8792	1.5764	0.3651	4	2	0	2	7	18	1.125	20
2-Methyl-2-propanol	3.9472	1.7236	2.1708	0.0000	4	3	0	0	12	16	1	16
Pentanol	4.2756	2.5233	1.4307	0.7617	5	1	1	3	8	35	1.4	38
2-Pentanol	4.4388	2.4509	1.6377	0.7065	5	2	2	3	10	32	1.28	35
3-Pentanol	4.4388	2.4889	1.4703	0.9425	5	2	2	4	10	31	1.24	35
2-Methyl butanol	4.4388	2.4172	1.6960	1.0086	5	2	2	4	10	31	1.24	35
3-Methyl butanol	4.4389	2.3792	1.9061	0.7065	5	2	3	3	10	32	1.28	35
3-Methyl-2-butanol	4.6019	2.3256	1.9846	0.9648	5	3	3	4	12	29	1.16	33
Hexanol	4.9827	3.0233	1.7843	1.0117	6	1	1	4	10	56	1.556	60
Heptanol	5.6899	3.5233	2.1378	1.2617	7	1	1	5	12	84	1.714	89
Octanol	6.3970	4.0233	2.4914	1.5117	8	1	1	6	14	120	1.875	126
2-Ethyl hexanol	6.5601	3.9552	2.5991	1.8015	8	2	2	8	16	104	1.625	112
Nonanol	7.1041	4.5233	2.8449	1.7617	9	1	1	7	16	165	2.037	172
Decanol	7.8112	5.0233	3.1985	2.0117	10	1	0	8	18	220	2.2	228
Isopropanol	3.0246	1.4129	1.0937	0.0000	3	2	2	0	6	9	1	9
sec-Butanol	3.7317	1.9509	1.2573	0.5908	4	2	2	2	7	18	1.125	20
Isopentanol	4.4388	2.3792	1.9061	0.7065	5	2	2	3	10	32	1.28	35
tert-Pentanol	4.6543	2.1698	2.7288	0.4743	5	3	3	3	14	28	1.12	31
Isobutanol	3.7317	1.8792	1.5764	0.3651	4	2	2	2	8	18	1.125	20
tert-Butanol	3.9472	1.7236	2.1708	0.0000	4	3	0	0	12	16	1	16
Methyl acetate	3.3165	1.3165	0.6957	0.2875	3	2	0	2	8	18	2	20
Ethyl formate	3.1010	1.4672	0.5516	0.2347	3	2	1	2	6	20	2.22	22
Ethyl acetate	4.0236	1.9040	0.9246	0.3476	4	2	2	3	10	32	2	35
Ethyl propionate	4.7307	2.4647	1.1586	0.5940	5	2	2	5	12	50	2	55
Propyl acetate	4.7307	2.4647	1.1586	0.5940	5	2	2	5	12	50	2	55
Ethyl butyrate	5.4378	2.9647	1.1550	0.7594	6	2	2	6	14	75	2.083	81
Ethyl isobutyrate	5.6010	2.8476	1.9067	0.7580	6	3	3	7	16	70	1.944	77
Butyl acetate	5.4378	2.9040	1.6936	0.8032	6	2	2	5	14	74	2.056	79
Isobutyl acetate	5.6010	2.7599	2.1964	0.6199	6	3	3	5	16	74	2.056	79
Ethyl valerate	4.4768	2.4884	1.4973	0.7442	5	1	1	4	12	52	2.08	56
Amyl acetate	6.1449	3.4040	2.0472	1.0532	7	2	2	6	16	114	2.326	120
Methyl carbonate	2.8938	1.1052	0.5232	0.2019	2	1	1	2	8	18	4.5	20
Ethyl carbonate	3.6010	1.6927	0.7520	0.2866	3	1	1	3	10	32	3.556	35
Acetonitrile	1.9472	0.7236	0.2236	0.0000	2	1	0	0	2	4	1	4
Acetaldehyde oxime	2.4718	1.0355	0.3737	0.0000	2	1	1	1	4	10	2.5	11
Acetone	2.3555	0.9277	0.5190	0.0000	2	1	0	0	6	9	2.25	9
Butanone	3.6154	1.7648	1.0556	0.4979	4	2	2	2	8	17	1.063	19
3-Pentanone	4.3225	2.3254	1.2458	0.7887	5	2	2	4	10	31	1.24	35
2-Pentanone	4.3225	2.2648	1.4520	0.6021	5	2	2	3	10	32	1.28	35
Acetal	5.8081	3.0403	1.4783	0.8027	6	3	3	6	14	80	2.22	86
Ethyl ether	3.8225	1.9916	0.7815	0.4082	4	2	2	2	6	20	1.25	22

그리고 ad hoc descriptor법으로 구한 여러가지 parameter값과 이들 화합물이 나타내는 생리활성, 즉 enzyme inhibitory potency, lipoxygenase inhibition, tadpole narcosis potency, 증기독성 및 증발열을 계산하였다.

그 결과, 한 개, 두 개 혹은 세 개의 parameter을 사용할 때, 각 방법에서의 최적 parameter를 구할 수 있으며, enzyme inhibitory potency의 경우에는 molecular connectivity index법이, lipoxygenase inhibition의 경우에는 ad hoc descriptor법이, tadpole narcosis potency의 경우에는 역시 ad hoc descriptor법이, 그리고 증기독성의 경우에는 Wiener index법이 가장 큰 상관계수( $r$ )값과 낮은 표준편차(S.E)를 보이므로 각각의 생리활성의 이론적 계산을 위한 최적 방법임을 알 수 있다.

각 생리활성에 대한 결과를 살펴보면 다음과 같다.

**Enzyme inhibitory potency<sup>15</sup>.** 여러가지 생리활성치중, 알코올에 의하여 양간(sheep liver)에 있는 에스테르화 효소의 억제효과에 대해 조사해 보았다. 본 연구에서 사용된 실측치(pC)는 체외(*in vitro*)에서 효소의 효과를 25% 억제하는데 필요한 농도<sup>15</sup>을 이용하였다. 또 이러한 이론적 계산을 위하여 사용된 각 분자들의 parameter은 Table 3에 나타내었다. 이들 parameter와 실측치들과의 상관관계를 조사해 보면, 다음과 같이 각 방법에 대하여 최적 상관관계식을 구할 수 있다.

$$pC = -3.5756^b x^c + 4.2076^b x^c + 2.1620^b x^c + 6.5532 \quad (6)$$

$$n = 13 \quad r = 0.9927 \quad S.E = 0.098$$

$$pC = 0.1431N_c + 2.5601W_r - 0.0061W_{mod} + 0.8565 \quad (7)$$

$$n = 13 \quad r = 0.9791 \quad S.E = 0.174$$

$$pC = 0.0063N_c - 0.6711T_m + 0.1817f + 4.1172 \quad (8)$$

$$n = 13 \quad r = 0.9918 \quad S.E = 0.143$$

이들 관계식에서 상관계수값( $r$ )과 표준편차값(S.E)들을 살펴보면, enzyme inhibitory potency의 이론적 계산을 위하여 세 가지 방법 모두가 이용될 수 있으며, 특히 보다 높은 상관계수( $r=0.9927$ )와 낮은 표준편차(S.E=0.098)를 나타내는 molecular connectivity index 방법이 최적 방법으로 생각되며, 이들 최적 상관관계식에서 각 분자에서 구한 parameter

값을 대입하여 계산한 결과를 Table 4에 나타내었다.

Table 4에서 Obsed로 나타낸 것은 실측치<sup>15</sup>이며, Calc(1), Calc(2), Calc(3)는 각각 molecular connectivity index 방법으로 구한 최적식, (6)식과 Wiener index법으로 구한 최적식, (7)식 및 ad hoc descriptor 방법으로 구한 최적식, (8)식으로 구한 계산치이다. 이들 결과를 보면 세 가지 방법으로 구한 계산치는 실측치와 매우 가까운 값을 나타내고 있다. 그러나 가지치기를 한 화합물들의 계산값이 실측치보다 전반적으로 조금씩 큰 값을 나타내며 가지치기를 하지 않고 탄소원자의 수만 증가할 경우는 실측치보다 작은 값을 나타냄을 볼 수 있다.

**Lipoxygenase inhibition.** 알코올의 효소억제 효과를 가지는 lipoxygenase inhibition(pK<sub>i</sub>)<sup>16</sup>을 molecular connectivity index (9)식, Wiener index (10)식, ad hoc descriptor (11)식 법으로 다음과 같은 최적 상관관계식을 구할 수 있으며, 이와 같이 구한 최적 상관관계식을 이용하여 lipoxygenase inhibition의 이론적 계산이 가능해진다.

$$pK_i = -1.2955^b x^c + 2.3639^b x^c + 0.5175^b x^c + 0.4785 \quad (9)$$

$$n = 12 \quad r = 0.9920 \quad S.E = 0.099$$

$$pK_i = 0.5140N_c + 0.7622W_r - 0.0709f - 1.4512 \quad (10)$$

Table 4. Enzyme inhibitory potency of alcohols

Alcohols	pC			
	Obsed	Calc(1) <sup>a</sup>	Calc(2) <sup>b</sup>	Calc(3) <sup>c</sup>
Methanol	3.26	3.26	3.55	3.51
Ethanol	3.85	3.84	3.68	3.82
Propanol	4.28	4.29	4.06	4.19
Butanol	4.43	4.63	4.49	4.56
Pentanol	5.05	4.98	4.92	4.93
Hexanol	5.31	5.32	5.33	5.30
Heptanol	5.75	5.66	5.70	5.67
Octanol	6.05	5.99	6.03	6.04
3-Methylbutanol	4.77	4.81	4.64	4.62
3-Pentanol	4.26	4.33	4.53	4.62
2-Pentanol	4.40	4.53	4.63	4.62
2-Methylbutanol	4.70	4.52	4.53	4.62
Nonanol	6.30	6.33	6.31	6.41

Taken from Reference 15. <sup>a</sup>Calculated with equation (6), <sup>b</sup>Calculated with equation (7), <sup>c</sup>Calculated with equation (8).

$$n=12 \quad r=0.9948 \quad S.E=0.078$$

$$pK_I = 0.2591N_c - 0.2025T_m + 0.1181P_3 - 0.3216 \quad (11)$$

$$n=12 \quad r=0.9965 \quad S.E=0.064$$

이들 결과에서, 상관계수값은 0.99 이상이며 표준편차는 0.1 이하의 작은 값으로 얻어지므로, lipoxigenase inhibition의 이론적 계산을 위하여 이들 방법 모두가 타당하며, 특히 ad hoc descriptor 방법이 최적 방법이라 판단된다. 다음은 이들 상관관계식에 각 분자에 대하여 구한 parameter 값을 사용하여 구한 계산치를 Table 5에 나타내었다.

Table 5의 결과를 살펴보면, 최적 상관관계식으로부터 예측된 바와 같이 이론적으로 계산된 계산치는 실측치<sup>16</sup>에 매우 근사하는 결과를 나타내고 있으므로 12가지 이외의 alcohol들도 분자구조만으로 간단한 계산을 통하여 실측치를 계산할 수가 있게 되므로 복잡하고 경비가 많이 드는 실험을 하지 않더라도 lipoxigenase inhibition activity를 얻을 수 있게 된다.

**Tadpole narcosis potency**<sup>17</sup>. 다음은 비특성 마취제의 마취효과를 조사하기 위하여 alcohol, ester, ketone 등의 증기를 올챙이에게 흡입시켰을 때 나타내는 마취 효과(log 1/c)<sup>17</sup>를 이론적으로 계산하였다. 위에서와 같이 molecular connectivity index (11)식, Wiener index (12)식, ad hoc descriptor 법 (13)식으로 구한 최적 상관관계식은 다음과 같다.

$$\log 1/c = 0.0558^b x' + 0.5128^1 x'' + 0.7003^3 x''' - 0.0910$$

$$n=31 \quad r=0.9569 \quad S.E=0.251 \quad (12)$$

$$\log 1/c = 0.2199N_c - 0.0464W + 0.0545W_{mod} + 0.1239$$

$$n=32 \quad r=0.9505 \quad S.E=0.232 \quad (13)$$

$$\log 1/c = 0.3648N_c - 0.2784T_m + 0.1009P_3 + 0.1825$$

$$n=32 \quad r=0.9680 \quad S.E=0.187 \quad (14)$$

이때 ad hoc descriptor법을 사용하는 경우, 가장 큰 상관계수(0.968)와 가장 작은 표준편차(0.187)를 보이므로, ad hoc descriptor법이 최적방법임을 알 수 있었고, 이들 최적 상관관계식에 각각의 param-

Table 5. Lipoxigenase inhibitions for alcohols

Alcohols	pK <sub>I</sub>			
	Obsed	Calc(1) <sup>a</sup>	Calc(2) <sup>b</sup>	Calc(3) <sup>c</sup>
Methanol	-0.18	-0.33	-0.18	-0.17
Ethanol	0.18	0.27	0.19	0.19
Isopropanol	0.37	0.46	0.19	0.19
Propanol	0.68	0.74	0.65	0.67
tert-Butanol	0.49	0.56	0.62	0.50
sec-Butanol	0.86	0.90	0.97	0.94
Isobutanol	1.13	0.91	0.90	0.95
Butanol	1.15	1.19	1.13	1.15
Isopentanol	1.34	1.34	1.38	1.42
Pentanol	1.61	1.64	1.61	1.62
Hexanol	2.10	2.09	2.11	2.10
Heptanol	2.60	2.54	2.60	2.58

Taken from Reference 16. <sup>a</sup>Calculated with equation (9), <sup>b</sup>Calculated with equation (10), <sup>c</sup>Calculated with equation (11).

ter값을 대입하여 구한 이론적 계산치를 Table 6에 나타내었다.

Table 6의 결과를 살펴보면, 세 가지 분자구조의 기술방법으로 구한 최적 상관관계식을 이용한 계산치는 생리활성의 실측치<sup>17</sup>와 매우 가까운 값으로 얻어짐을 알 수 있으나, 알코올 및 케톤 화합물들은 molecular connectivity index법이 다른 방법보다 더 잘 일치하며, 에스테르 화합물들은 ad hoc descriptor법이 실측치와 가장 가까운 값으로 주어진다.

**알코올의 독성**<sup>18</sup>. 알코올의 독성을 조사하기 위하여, 붉은 거미를 알코올의 증기를 흡입시켰을 때 나타내는 여러가지 독성 효과를 증기독성(pC)<sup>18</sup>로 나타내고, 이들의 이론적 계산을 위하여, molecular connectivity index (15)식, Wiener index (16)식, ad hoc descriptor법 (17)식을 이용하였으며, 이와 같은 방법들의 최적 상관관계식은 다음과 같다.

$$pC = -0.9004^b x' + 1.6176^1 x'' + 0.4362^3 x''' + 3.2414 \quad (15)$$

$$n=14 \quad r=0.9710 \quad S.E=0.092$$

$$pC = 0.2605N_c - 0.0108W + 1.6452W_r + 0.8894 \quad (16)$$

$$n=14 \quad r=0.9799 \quad S.E=0.076$$

$$pC = 0.2986N_c - 0.1853T_m + 0.0857T_3 + 2.6577 \quad (17)$$

$$n=14 \quad r=0.9848 \quad S.E=0.080$$

Table 6. Tadpole narcosis potency

Alcohols	log 1/c			
	Obsed	Calc(1) <sup>a</sup>	Calc(2) <sup>b</sup>	Calc(3) <sup>c</sup>
Methanol	0.24	0.22	0.35	0.27
Ethanol	0.54	0.55	0.60	0.63
Propanol	0.96	1.01	0.92	1.10
Butanol	1.42	1.50	1.27	1.57
Octanol	3.40	3.39	3.18	3.44
Isopropanol	0.89	0.80	0.86	0.72
Isobutanol	1.35	1.34	1.26	1.29
tert-Butanol	0.89	1.01	1.13	0.81
Isopentanol	1.64	1.87	1.65	1.75
tert-Pentanol	1.24	1.61	1.61	1.47
Acetone	0.54	0.52	0.64	0.63
Butanone	1.04	1.37	1.25	1.29
3-Pentanone	1.54	1.90	1.69	1.85
2-Pentanone	1.72	1.73	1.65	1.75
Acetal	1.98	2.35	2.42	2.14
Ethyl ether	1.75	1.43	1.27	1.29
Methyl acetate	1.10	0.97	1.04	0.92
Ethyl formate	1.15	1.00	1.05	0.92
Ethyl acetate	1.52	1.35	1.43	1.39
Ethyl propionate	1.96	1.34	1.90	1.95
Propyl acetate	1.96	1.85	1.90	1.95
Ethyl butyrate	2.37	2.26	2.38	2.42
Ethyl isobutyrate	2.24	2.21	2.39	2.24
Butyl acetate	2.30	2.26	2.32	2.32
Isobutyl acetate	2.24	2.07	2.32	2.04
Ethyl valerate	2.72	1.96	1.86	2.13
Amylacetate	2.72	2.74	2.91	2.78
Methyl carbamate	0.57	0.78	0.82	0.84
Ethyl carbamate	1.39	1.18	1.21	1.30
Acetonitrile	0.44	0.39	0.60	0.63
Acetaldehyde oxime	0.93	0.58	0.70	0.73

Taken from Reference 17. <sup>a</sup>Calculated with equation (12), <sup>b</sup>Calculated with equation (13), <sup>c</sup>Calculated with equation (14).

이들 상관관계식은 모두 높은 상관계수와 낮은 표준편차를 보이므로, 세 가지 방법 모두가 alcohol의 독성 계산을 위하여 이용될 수 있으며, 특히 Wiener index 방법의 경우는 가장 좋은 결과를 보이므로 최적 방법으로 판단된다. 이들 상관관계식에 각 화합물에 대하여 구한 parameter 값을 대입하여 구한, 이론적 계산치는 Table 7과 같다.

Table 7의 결과, 역시, 최적 상관관계식에서 예측된 바와 같이, 계산 결과는 실험<sup>18</sup>에 매우 근사하는

Table 7. Vapor toxicity of alcohols

Alcohols	pC			
	Obsed	Calc(1) <sup>a</sup>	Calc(2) <sup>b</sup>	Calc(3) <sup>c</sup>
Methanol	2.80	2.66	2.78	2.77
Ethanol	3.00	3.09	3.01	3.06
Propanol	3.32	3.44	3.39	3.45
Isopropanol	3.26	3.28	3.21	3.18
Butanol	3.77	3.77	3.77	3.75
Penrtanol	4.09	4.09	4.12	4.05
sec-Butanol	3.62	3.59	3.59	3.65
Isopentanol	4.09	3.93	3.96	3.95
tert-Pentanol	3.75	3.75	3.73	3.85
3-Pentanol	3.81	3.91	3.89	3.95
2-Pentanol	3.90	3.92	4.00	3.95
2-Methylbutanol	3.96	3.90	3.90	3.95
Isobutanol	3.72	3.61	3.59	3.65
tert-Butanol	3.28	3.42	3.40	3.30

Taken from Reference 18. <sup>a</sup>Calculated with equation (15), <sup>b</sup>Calculated with equation (16), <sup>c</sup>Calculated with equation (17).

결과를 나타내며, 14종류의 알코올 화합물들 가운데 탄소수가 증가하고 가지치기가 커질수록 편차가 커짐을 볼 수 있다.

**중발열.** 마지막으로 알코올 분자들의 물리적 성질인 증발열( $\Delta H_{vap}$ )<sup>19</sup>의 이론적 계산을 위하여, 실험치와 여러가지 방법으로 구한 parameter 값의 상관관계를 조사해 보면, 다음과 같은 최적 상관관계식을 얻을 수 있다.

$$\Delta H_{vap} = -5.3039^0\chi^1 + 7.8332^1\chi^2 + 2.7891^2\chi^3 + 12.7211$$

$$n=20 \quad r=0.9970 \quad S.E=0.227 \quad (18)$$

$$\Delta H_{vap} = 1.1144N_c + 2.5256W_r - 0.1463f + 5.6521$$

$$n=20 \quad r=0.9965 \quad S.E=0.231$$

$$\Delta H_{vap} = 1.3234N_c - 0.7642T_m - 0.1437P_3 + 8.320$$

$$n=20 \quad r=0.9971 \quad S.E=0.209$$

이들 최적 상관관계식을 살펴보면, 세 가지 방법 모두가 작은 표준편차와 큰 상관계수 값을 가지므로, 이들 증발열의 이론적 계산을 위한 방법으로 적절하나, 특히 (20)식을 이용하는 ad hoc descriptor 방법의 경우 가장 적은 표준편차(0.209)와 가장 큰

Table 8. Heat of vaporization for alcohols

Alcohols	$\Delta H_{vap}$ , Kcal/mole			
	Obsed	Calc(1) <sup>a</sup>	Calc(2) <sup>b</sup>	Calc(3) <sup>c</sup>
Methanol	8.94	8.62	9.29	8.88
Ethanol	10.18	10.26	10.39	10.20
Propanol	11.34	11.56	10.94	11.38
2-Propanol	10.90	10.87	11.27	10.76
Butanol	12.50	12.71	12.07	12.56
2-Butanol	11.89	11.79	11.92	11.80
2-Methylpropanol	12.15	12.11	11.93	11.80
2-Methyl-2-propanol	11.14	11.40	10.89	11.32
Pentanol	13.61	13.86	13.59	13.74
2-Pentanol	12.56	13.01	12.99	12.97
3-Pentanol	12.36	12.84	12.89	12.83
2-Methylbutanol	13.04	12.91	12.89	12.83
3-Methylbutanol	13.15	13.19	12.99	12.98
3-Methyl-2-butanol	12.27	12.11	12.39	12.07
Hexanol	15.00	15.02	14.80	14.92
Heptanol	16.20	16.17	16.02	16.10
Octanol	17.00	17.32	17.25	17.28
2-Ethylhexanol	16.12	16.22	16.33	16.22
Nonanol	18.60	18.48	18.49	18.46
Decanol	19.82	19.63	19.71	19.64

Taken from Reference 19. <sup>a</sup>Calculated with equation (18), <sup>b</sup>Calculated with equation (19), <sup>c</sup>Calculated with equation (20).

상관계수(0.9971)값으로 이들 특성치의 계산을 위한 최적 방법으로 예측된다. 다음은 이들 최적 상관관계식을 이용하여 계산된 증발열의 계산치를 Table 8에 나타내었다.

Table 8의 결과는 최적 상관관계식에서 예측된 바와 같이, molecular connectivity index법, Wiener index법, ad hoc descriptor 방법으로 구한 이들 계산치가 실측치<sup>17</sup>와 매우 가까운 값으로 나타남을 보여주므로 20가지 이외의 알코올에 대해서도 간단한 계산으로 실험을 하지 않고 0.9971의 상관계수를 가지는 증발열을 예측할 수 있게 되었다.

## 결 론

이상과 같이, 본 연구에서는 약물의 분자구조와 여러가지 약리활성 효과의 정량적 해석과 함께 여러가지 생리 활성 특성치의 이론적인 계산을 수행하였다. 사용된 계산방법은 분자구조와 여러가지

성질의 관계를 정량적으로 기술하는 molecular connectivity index 방법, Wiener index 방법 그리고 ad hoc descriptor 방법을 사용하였으며, 이들 방법으로 구한 여러가지 parameter와 실측치의 상관관계를 중회귀분석 방법인 최소자승법으로 조사해 본 결과 enzyme inhibitory potency의 계산을 위해서는 molecular connectivity index 방법이, lipoxigenase inhibition의 계산을 위해서는 ad hoc descriptor 방법이, tadpole narcosis potency의 계산을 위해서는 역시 ad hoc descriptor 방법이, 그리고 중기독성의 계산을 위해서는 Wiener index 방법이, 각각 가장 큰 상관계수와 가장 작은 표준편차를 나타내는 최적 방법임을 알 수 있었다. 또한 이들 생리활성을 나타내는 여러가지 특성치의 이론적 계산을 위한 최적 상관관계식을 유도할 수 있었고, 이렇게 구한 최적 상관관계식을 이용하여 계산된 이론적 계산치와 실측치를 비교해 본 결과, 실측치와 계산치가 매우 잘 일치하는 결과를 얻을 수 있었으므로 실험을 하지 않고도 분자구조만 가지고 간단한 계산으로 여러가지 약리활성도와 물리·화학적 성질을 0.99 이상의 상관계수와 적은 편차로 예측할 수가 있게 되었다.

## 인 용 문 헌

1. E. Clar, Polycyclic hydrocarbons", Academic Press, N.Y., 1964.
2. U. R. Kim, K. S. Min, S. H. Choi, and M. J. Won, *J. Inst. Nat. Sci.*, **9**, 73 (1990).
3. P. E. Needham, I. Chim, and P. G. Seybold, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4186 (1988).
4. L. B. Kier and L. H. Hall, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1807 (1976).
5. M. Randic, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6609 (1975).
6. L. B. Kier, and L. H. Hall, *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*, Wiley, N.Y., 1986.
7. L. B. Kier, and L. H. Hall, *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, Academic, N.Y., 1976.
8. H. Wiener, *J. Chem. Phys.*, **15**, 766 (1947).
9. H. Wiener, *J. Phys. Chem.*, **52**, 425, 1082 (1948).
10. H. Wiener, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 17, 2636 (1947).
11. P. G. Seybold, M. A. May, and U. A. Bogal, *J.*

- Chem. Soc.*, **64**, 575 (1987).
12. P. G. Seybold, M. A. May, and M. L. Gargas, *Acta Pharm. Jugosl.*, **36**, 253 (1986).
13. J. R. Platt, *J. Phys. Chem.*, **56**, 328 (1952).
14. L. B. Kier, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 807 (1980).
15. D. Glick and C. G. King, *J. Biol. Chem.*, **94**, 497 (1932).
16. H. Mitsuda, K. Yasumoto, and A. Yamamodo, *Arch. Biochem. Biophys.*, **118**, 664 (1976).
17. E. Overton, *Studies on Narcosis*, Fischer, Jena, East Germany, 1901.
18. P. Read, *Ann. Appl. Biol.*, **19**, 432 (1932).
19. R. C. Weast Ed., *CRC Hand book of Chemistry and Physics*, 70th ed, CRC, Boca Roton, F.C., 1989~1990.
16. H. Mitsuda, K. Yasumoto, and A. Yamamodo,