

구조-활성 상관관계. 1-Phenylpyrrolidine-2,5-dione 유사체의 Antifungal Activity에 관한 이론적 연구

朴聖植 · 崔相太 · 金相允 · 呂壽東[†]

경성대학교 이과대학 화학과

[†] 경북대학교 화학교육과

(1996. 6. 11 접수)

Structure-Activity Relationship. A Theoretical Study of 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones on the Antifungal Activities

Seongsik Park, Sang-Tae Choi, Sang-Yun Kim, and Soo-Dong Yoh[†]

Department of Chemistry, Kyungsoong University, Pusan 608-736, Korea

[†] Department of Chemical Education, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

(Received June 11, 1996)

요 약. 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones에 대한 형태분석을 통하여 구조-활성 상관관계를 검토하였다. Antifungal activity에 대한 구조적인 특징으로 활성기인 imide group(-NCO)와 벤젠 moiety가 존재하며, 강한활성을 나타내는 유사체의 N원자와 치환기간의 공간거리 $N-X_4$ 는 5.318~5.320 Å, 3,5-치환기간의 거리 X_3-X_5 는 5.437~6.072 Å을 나타내었다. 또한 여러 파라미터가 검토되었다.

ABSTRACT. The relationship between chemical structure and antifungal activity of benzene ring substituents of 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones is studied by testing of model compounds and use of conformational data. The analysis revealed a number of structural features as essential for the antifungal effect: (1) the presence of an intact -NCO group and benzene moiety; (2) the distance between para substituents and the N atom within the 5.318~5.320 Å range; (3) the distance between substituent X_3 and X_5 in the interval 5.437~6.072 Å for the active analogues. And other parameters were discussed.

서 론

1960년대에 들어와서부터 농작물의 병충해를 없애기 위한 연구가 활발히 진행되었으며, 일본에서 처음으로 cyclic imide류를 합성하여 농작물 발병 미생물에 대한 antifungal activity를 보고하였다. lactonitrile과 *N*-phenylcarbamate 유도체가 효과적인 antifungal activity를 나타내는 것이 발견되었다.¹ 이어서 cyclic imide류인 3-phenyl-4-iminoxazolidine-2,4-dione, 3-phenyloxazolidine-2,4-dione, 1-phenylpyrrolidine-2,5-dione, 3-phenyl-imidazolidine-2,4-dione 등의 유도체를 합성하여 15종의 농작물 발병 미생물들에 대한 antifungal activity를 조사한 결과 이들 cyclic imide류는 여러 종류의 미

생물에 대하여 강한 활성을 나타내었으며, 그 중에서 특히 sclerotinia sclerotiorum-sclerotinia rot라는 병을 일으켜 줄기를 딱딱하게 하고 썩게 하는 미생물-에 대하여 아주 강한 antifungal activity를 나타내는 것을 발견하였다.²⁻⁴ 또한 이들 cyclic imide류는 화학구조나 성질이 비슷하여도 어떤 물질은 강력한 활성을 나타내고 다른 어떤 물질은 활성이 거의 없다든지, 또는 치환기의 종류에 따라 활성이 현저히 달라진다.

이러한 약물들에 대한 구조와 활성간의 상관관계 (Quantitative structure activity relationship; QSAR) 연구는 약물의 생물활성과 구조적, 전기적 파라미터의 상관관계를 밝혀주며, 이를 바탕으로 더

욱 강력하고 효과적인 약물을 예측, 또는 디자인할 수 있다.⁵ 특히 유기분자와 같은 탄화수소화합물이나 단백질과 같은 거대분자의 분자구조결정에 가장 적절한 방법으로 알려진 분자역학법(MM2)은 반경험적 분자계도법과 함께 구조-활성 상관관계 연구에 폭넓게 사용되고 있다.⁶⁻⁹

본 연구에서는 antifungal activity를 나타내는 cyclic imide인 1-phenylpyrrolidine-2,5-dione의 유사체를 선정하여 이들의 활성자리(active site)를 수용할 수 있는 수용체 자리 모델(receptor site model)을 설정하였다. 그래서, 기질의 활성자리가 수용체자리와 결합할 때 영향을 미치는 기하학적 파라미터, 분자표면적과 분자부피, 그리고 전기적 파라미터로부터 생리활성과의 상관관계를 이론적으로 규명하고자 한다.

모델 및 계산

기질-수용체 상호작용 모델. 효소나 조직의 일부와 같이 활성자리를 가지고 있으며 생물학적으로 중요한 분자는 강체 또는 반강체로 간주한다.¹⁰ 그러므로 여기서 사용되는 기질-수용체 상호작용 모델은 Fig. 1에서와 같이 cyclic imide의 활성부위, 즉 벤젠고리 및 이미드기(-NCO)가 수용체에서의 수용체 자리(S₁, S₂)에 각각 1:1로 대응된다고 가정한다.

계산. 1-Phenylpyrrolidine-2,5-dione 유사체의 antifungal activity에 대한 구조-활성 상관관계를 규명하기 위하여 MM2(Molecular Mechanics II)로 형태분석 및 구조 최적화를 실시하였다. 약물이 수용체와 상호작용할 때 각 활성 자리의 공간 거리와

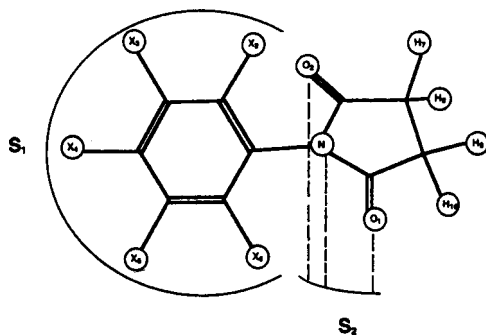


Fig. 1. Substrate-receptor interaction model of substituted 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones.

활성과의 상관성을 알아보기 위해 구조 최적화된 좌표를 이용하여 공간거리를 계산하였다.

Distance index. 활성이 가장 큰 유사체가 수용체와 상호작용할 때의 활성자리를 기준으로 하여 반강체인 수용체 자리와 기질의 활성자리간의 공간 위치를 추정하는 방법으로 distance index(DI_j)를 사용하였다(식 1).¹¹

$$DI_j = [(X_j - X_0)^2]^{1/2} \quad (1)$$

여기서 X_j는 화합물 j의 공간거리, X₀는 기준 화합물의 거리로 이상적인 수용체 자리의 공간배치를 의미한다.

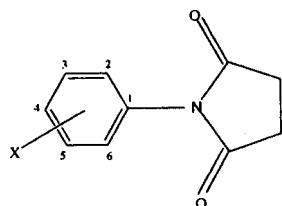
분자의 전기적 파라미터도 약물-수용체 상호작용에 영향을 미칠 것으로 기대되는 인자이므로 1-phenylpyrrolidine-2,5-dione 유사체의 전기적 파라미터를 구하기 위하여 구조최적화된 좌표를 이용하여 MOPAC 6를 사용하여 계산하였다. 또한 분자 표면적과 부피는 친지질도를 나타내는 logP와 선형관계가 있으며 일반적으로 약리활성과 상관성을 갖고 있음이 알려져 있다. 이러한 측면에서 분자 표면적과 부피의 약리활성에 대한 영향을 알아보기 위해 Pearlman^{12,13}에 의해 개발된 SAVOL을 이용하여 분자 표면적 및 부피계산을 실시하였다.

결과 및 고찰

1-Phenylpyrrolidine-2,5-dione 유사체의 벤젠고리의 치환기 변화에 따른 antifungal activity를 Table 1에 나타내었다.² 3,5-이치환체인 3,5-dibromo-유사체(15)가 가장 활성이 강하고 3,5-dichloro-유사체(10)과 3,5-diiodo-유사체(16)도 활성이 매우 강하다. 그러나 같은 3,5-이치환 유사체이지만 3,5-dimethyl-유사체(17)는 활성이 아주 미약하다. 또한 삼치환 유사체 중에서도 3,5-위치에 치환기를 가진 유사체가 상대적으로 활성이 강하게 나타났다.

기질의 활성자리가 수용체자리와 결합할 때 활성기의 공간위치 관계는 기질의 에너지가 최소화된 기하구조로 결정된다. 즉 생물학적으로 활성인 기질의 형태는 열역학적으로 최소에너지를 가지는 preferred conformation으로 수용체와 상호작용을 한다.^{14,15} 그러므로 1-phenylpyrrolidine-2,5-dione의

Table 1. Effect of Benzene ring substituents of 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones on the antifungal activity against *Sclerotinia sclerotiorum*



No.	X	Antifungal activity ^a (μM)				
		400	80	16	3.2	1.6
1	H	+	-			
2	2-Cl	±	-			
3	3-Cl	+	+	-		
4	4-Cl	±	-			
5	2,3-Cl ₂	+	±			
6	2,4-Cl ₂	±	-			
7	2,5-Cl ₂	+	-			
8	2,6-Cl ₂	±	-			
9	3,4-Cl ₂	±	-			
10	3,5-Cl ₂	+	+	+	±	-
11	2,3,5-Cl ₃	+	+	+	-	
12	3,4,5-Cl ₃	+	+	±		
13	2,4,5-Cl ₃	±	-			
14	2,4,6-Cl ₃	-	-			
15	3,5-Br ₂	+	+	+	+	±
16	3,5-I ₂	+	+	+	±	-
17	3,5-(CH ₃) ₂	+	-			

^aRef. 2. Antimicrobial ratings were used as follows: +: 95% or higher inhibition, ±: 50~94% inhibition and -: 49% or lower inhibition of mycelial growth.

활성형태는 계산결과 가장 안정한 형태인 벤젠고리와 pyrrolidine 고리간의 torsion angle 90°로 선택하였다. 이들 유사체에 있어서 중요한 활성 부위인 이미드기와 벤젠 moiety내 각 원자간의 상호 위치 결정에 주안점을 두었으며 그 결과를 Table 2에 나타내었다.

3,5-이치환 유사체인 (10), (15), (16)은 아주 강한 활성을 나타낸다. 이들의 대표적인 기하학적 파라미터를 Fig. 2에 나타내었다. 활성이 가장 강한 3,5-dibromo-유사체(15)는 활성자리인 이미드기의 N원자에서 벤젠고리내 각 원자와의 공간거리가 N-X₂: 2.660 Å, N-X₃: 5.300 Å, N-X₄: 5.318 Å, N-X₅: 5.310 Å, N-X₆: 2.662 Å이며, 벤젠 moiety의 크기는 X₂-X₆:

4.315 Å, X₃-X₅: 5.710 Å, 그리고 C₁-X₄의 공간거리는 3.891 Å을 나타낸다. 이러한 1-phenylpyrrolidine-2,5-dione의 활성자리의 공간위치가 수용체의 활성자리에 이상적으로 대응하는 것으로 생각된다. 이것으로 Fig. 1의 수용체자리 S₁의 크기를 추측할 수 있다. 즉 수용체의 크기는 활성을 나타내는 여러 유사체의 벤젠 moiety를 내부로 수용할 수 있는 정도의 크기를 갖고 있다고 추정할 수 있다.¹¹ 또한 강한 활성을 나타내는 3,5-dichloro-유사체(10)과 3,5-diiodo-유사체(16)도 이와 비슷한 기하학적 파라미터를 가지고 있다.

3,5-이치환 유사체중에서 3,5-dimethyl-유사체(17)은 활성이 아주 낮다. 이것은 유사체(17)의 경우 N-X₃: 5.880 Å, N-X₅: 5.654 Å, 그리고 X₃-X₅의 공간거리가 6.601 Å으로 이상적인 수용체 모델 S₁에 비해 유사체(17)의 벤젠 moiety가 아주 크므로 수용체와의 상호작용이 적절히 이루어지기 힘들므로 활성이 낮게 나타난다는 실험결과와 일치하였다.

유사체 (1), (2), (3)은 이상적인 수용체 S₁의 크기 (X₃-X₅: 5.710 Å)에 비해 전체적으로 작은 벤젠 moiety(X₃-X₅: (1) 4.330 Å, (2) 4.323 Å, (3) 4.892 Å)을 갖고 있으므로 수용체 S₁내에서 적절히 위치하여 상호작용이 일어난다. 그러나 기질-수용체 사이의 상호작용 거리가 멀어서 활성이 약한 것으로 해석된다.

4-위치에 치환기를 가지고 있는 유사체 (4), (6), (9), (12), (13)과 (14)는 모두 활성이 낮거나 비활성이다. 이는 수용체 모델에 따른 활성화 형태와 비교하면 4-위치 치환체들의 C₁-X₄의 공간거리가 4.532~4.563 Å으로 강한 활성을 나타내는 3,5-dibromo 유사체(15)의 3.891 Å보다 상당히 길다. 그러므로 이들 유사체는 수용체 S₁의 크기에 비해 벤젠 moiety가 너무 크므로 수용체 내에 적절히 수용할 수가 없다. 또한 N-X₄의 공간거리도 5.958~5.980 Å으로 유사체(15)의 5.318 Å보다 상당히 길다.

그러므로, 수용체 자리 S₁과 S₂에 벤젠 moiety와 이미드기가 적절히 대응 위치할 수가 없으므로 활성기의 상호작용이 아주 약해진다(Fig. 3). 이러한 사실은 활성자리를 수용할 수 있는 분자의 크기(total length)에 분명한 한계가 존재하며, 이 한계가 초과될 때 활성이 현저히 감소하거나 없어진다¹¹는 사실과

Table 2. Geometric parameters(Å) of substituted 1-Phenylpyrrolidine -2,5-diones

Analogues No.	N-X ₂	N-X ₃	N-X ₄	N-X ₅	N-X ₆	X ₂ -X ₆	X ₃ -X ₅	C ₁ -X ₄
1	2.679	4.615	5.325	4.615	2.680	4.331	4.330	3.898
2	3.037	4.631	5.323	4.604	2.658	4.906	4.323	3.895
3	2.667	5.165	5.323	4.612	2.678	4.325	4.892	3.896
4	2.679	4.608	5.963	4.608	2.879	4.329	4.324	4.563
5	2.986	5.218	5.314	4.599	2.656	4.887	4.865	3.887
6	3.029	4.619	5.961	4.600	2.664	4.906	4.334	4.535
7	3.039	4.628	5.320	5.152	2.644	4.900	4.885	3.893
8	3.013	4.616	5.317	4.620	3.021	5.471	4.315	3.891
9	2.659	5.137	5.970	4.601	2.680	4.318	4.940	4.543
10	2.665	5.162	5.320	5.163	2.666	4.319	5.437	3.893
11	2.986	5.216	5.310	5.147	2.641	4.880	5.406	3.883
12	2.660	5.128	5.980	5.147	2.641	4.305	5.539	4.553
13	3.303	4.611	5.968	5.129	2.465	4.894	4.932	4.542
14	3.012	4.609	5.958	4.613	3.020	5.469	4.326	4.532
15	2.660	5.300	5.318	5.310	2.662	4.315	5.710	3.891
16	2.661	5.486	5.318	5.488	2.663	4.316	6.072	3.891
17	2.671	5.880	5.315	5.654	2.667	4.320	6.601	3.887

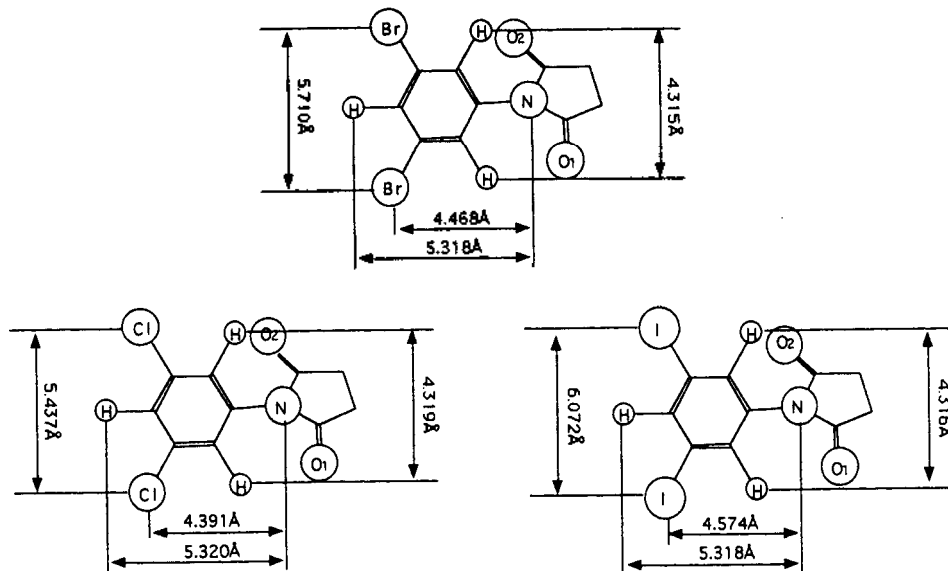


Fig. 2. Optimized geometries of 3',5'-dibromo-analogue(15), 3',5'-dichloroanalogue(10) and 3',5'-diiodoanalogue (16).

일치한다.

또한 ortho-위치에 큰 치환기(Cl)을 갖고 있는 이치환체인 유사체(2), (5), (6), (7), (8)과 삼치환-유사체인 유사체(11), (13), (14) 중에서 유사체(11)을 제외하고 모두 활성이 미약하거나 비활성이다. 이러한 현상은 ortho-위치에 큰 치환기가 도입되므로

인하여, biophase의 활성자리간의 입체작용에 입체작용을 일으킨다. 즉 수용체자리와의 상호작용에 배향이 적절히 이루어지지 못하므로 일어나는 현상으로 추측된다. 이러한 활성에 대한 구조적 특징은 Table 2에서 이미드기(-NCO)의 다른 원소에서 벤젠 moiety간의 기하학적 파라미터에서도 비슷한 경향을

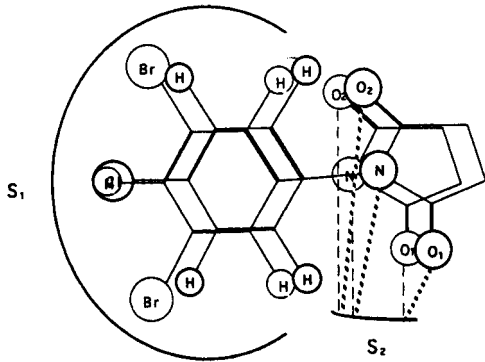


Fig. 3. The overlapped model of 4'-chloro(thick line) and 3',5'-dibromo-analogue(thin line).

나타내고 있다.

이상적인 수용체자리에 대응하는 기질의 활성자리간의 공간배치를 알아보기 위하여 distance index, DI_i 를 Table 3에 나타내었다. 강한 활성을 나타내는 유사체(10)과 유사체(16)은 distance index가 각각 0.330 Å, 0.424 Å의 값을 나타내어 유사체의 활성자리가 수용체자리 S_1 , S_2 에 적절히 대응 위치하는 것을 보여준다. 그러나 같은 3,5-이치환 유사체지만 활성이 낮은 3,5-dimethyl-유사체(17)는 2.108 Å을 나타내었다. 이것은 활성이 강한 유사체(10), (16)에 비해 벤젠 moiety가 상당히 커서 수용체 자리 S_1 , S_2 에 적절히 대응 위치할 수 없음을 의미한다.

활성이 약한 유사체 (1), (2), (3)은 distance index가 1.638~2.315 Å으로 큰 값을 가지고 있지만 벤젠 moiety(X_3 - X_5 : 4.323~4.892 Å)가 작아서 수용체 S_1 내에 충분히 수용되지만 기질과 수용체의 활성자리간의 상호작용 거리가 멀어서 활성이 약해지는 것을 의미한다. 그에 비하여 다른 유사체들은 distance index가 1.7~3.5 Å 이상으로 활성기인 이미드기와 벤젠 moiety가 이상적인 수용체자리 S_1 , S_2 와 상당히 멀리 대응, 위치한다는 것을 의미한다. 그러므로 기질과 수용체의 활성자리간의 상호작용이 아주 약해지므로 생물학적 활성이 격감하는 것을 의미한다.

분자표면적 및 부피와 활성과의 상관관계. 실제로 약물이 수용체와 상호작용하여 활성을 나타낼 때 약물분자의 표면적 또는 부피에 따라 영향을 많이 미치므로 중요한 인자로서 구조-활성 상관관계 연구에 활용되고 있다.¹⁶ 본 연구에서도 활성자리인

Table 3. Distance index(Å) of substituted 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones

Analogue No.	DI_{X_2} ^a	DI_{X_3}	DI_{X_4}	DI_{X_5}	DI_{X_6}	Sum
1	0.023	0.793	0.009	0.792	0.021	1.638
2	0.621	0.825	0.077	0.769	0.023	2.315
3	0.012	0.159	0.022	0.791	0.017	1.001
4	0.023	0.794	0.645	0.792	0.020	2.274
5	0.629	0.237	0.099	0.773	0.029	1.767
6	0.629	0.813	0.646	0.779	0.010	2.877
7	0.623	0.829	0.069	0.149	0.036	1.706
8	0.647	0.792	0.021	0.800	0.641	2.901
9	0.006	0.162	0.655	0.800	0.022	1.645
10	0.006	0.157	0.006	0.156	0.005	0.330
11	0.631	0.240	0.091	0.155	0.043	1.160
12	0.010	0.171	0.662	0.176	0.006	1.025
13	0.629	0.821	0.650	0.179	0.025	2.304
14	0.647	0.792	0.640	0.800	0.640	3.519
15	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
16	0.001	0.209	0.003	0.209	0.002	0.424
17	0.013	1.040	0.007	1.040	0.008	2.108

^a DI_{X_i} : Spatial distance between nitrogen atom in the imide moiety and atom i .

이미드기와 벤젠 moiety의 치환기에 대한 공간거리를 조사한 결과 치환기의 위치와 크기에 따라 활성이 달라지는 것으로 보아 중요한 구조적 파라미터로 활용될 것으로 기대된다. 따라서 simple shape descriptor인 van der Waals 표면적과 부피, 그리고 accessible surface area와 volume을 선택적으로 구할 수 있는 SAVOL을 이용하여 MM2 계산에서 구조 최적화한 좌표로 분자 표면적과 부피를 구하여 Table 4에 나타내었다.

강한 활성을 나타내는 3,5-이치환 유사체 (10)과 (16)에서 치환기(X_3 , X_5)의 표면적이 36.26~51.84 Å², 부피는 28.83~46.86 Å³, 그리고 2-, 4-위치는 12.95 Å² 및 6.63 Å³을 보인다. 가장 활성이 강한 유사체(15)보다 표면적과 부피가 조금 작거나 커서 수용체자리 S_1 , S_2 에 어느 정도 적절히 상호작용할 수 있는 것으로 추측된다. 이에 반하여 활성이 약한 유사체들, 즉 ortho-(2-, 또는 6-)위치와 4-위치에 치환기를 가지고 있는 유사체는 2-, 4-위치의 표면적과 부피가 상당히 크다(32.5~36.2 Å², 28.1~28.8 Å³). 이러한 현상은 2-, 또는 4-위치에 큰 치환기가 도입되므로

Table 4. Surface area and volume of substituted 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones

Analogue No.	Surface area(\AA^2) ^a						Volume(\AA^3) ^b					
	A _{X2}	A _{X3}	A _{X4}	A _{X5}	A _{X6}	A _{mol} ^c	A _{X2}	A _{X3}	A _{X4}	A _{X5}	A _{X6}	A _{mol} ^c
1	12.95	12.95	12.94	12.95	12.57	234.76	6.63	6.63	6.63	6.63	6.10	214.71
2	34.62	12.95	12.94	12.95	12.95	250.29	28.57	6.63	6.63	6.63	6.63	232.95
3	12.95	36.28	12.95	12.94	12.95	252.43	6.63	28.82	6.63	6.63	6.63	233.33
4	12.95	12.95	36.26	12.94	12.95	252.47	6.63	6.63	28.83	6.63	6.63	233.34
5	32.55	34.63	12.94	12.95	12.94	265.60	28.12	28.45	6.63	6.63	6.63	251.04
6	34.31	12.95	36.26	12.95	12.94	267.49	28.53	6.63	28.83	6.63	6.63	251.51
7	34.63	12.95	12.94	36.30	12.95	268.01	28.57	6.63	6.63	28.83	6.63	251.59
8	34.34	12.95	12.94	12.94	34.55	265.39	28.52	6.63	6.63	6.63	28.55	251.10
9	12.95	34.73	34.74	12.95	12.94	268.56	6.63	28.48	28.48	6.63	6.63	251.61
10	12.95	36.26	12.95	36.26	12.94	270.07	6.63	28.83	6.63	28.82	6.63	251.91
11	32.57	34.61	12.95	36.27	12.95	283.25	28.12	28.45	6.63	28.83	6.65	269.68
12	12.95	34.49	33.04	34.49	12.95	284.38	6.63	28.41	28.06	28.41	6.63	269.78
13	34.34	12.95	34.71	34.74	12.95	283.63	28.53	6.63	28.48	28.49	6.63	269.79
14	34.31	12.95	36.24	12.95	34.53	282.98	28.52	6.63	28.82	6.67	28.55	269.77
15	12.95	43.76	12.95	43.76	12.95	282.75	6.63	37.44	6.63	37.44	6.63	267.42
16	12.95	51.84	12.95	51.84	12.95	297.87	6.63	46.86	6.63	46.86	6.63	285.71
17	12.95	43.56	12.95	43.55	12.95	283.05	6.63	33.27	6.63	33.27	6.63	261.34

^aA_X: Surface areas of substituent *i*, ^bV_X: Volumes of substituent *i*, ^cA_{mol}: Molecular surface areas, ^dV_{mol}: Molecular volumes.

Table 5. Electronic parameters of substituted 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones

Analogue No.	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	Dipole (μ)	Net charge				
				C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
1	-9.752	0.133	1.256	0.077	0.110	-0.125	-0.120	-0.125
2	-9.762	-0.160	1.475	0.088	-0.032	-0.120	-0.113	-0.124
3	-9.779	-0.162	2.545	0.087	-0.103	-0.047	-0.113	-0.118
4	-9.724	-0.228	2.850	0.080	-0.104	-0.118	-0.042	-0.118
5	-9.863	-0.396	2.652	0.095	-0.030	-0.042	-0.109	-0.118
6	-9.848	-0.492	2.546	0.090	-0.290	-0.115	-0.037	-0.118
7	-9.759	-0.464	1.699	0.097	-0.033	-0.113	-0.107	-0.047
8	-9.891	-0.406	0.430	0.096	-0.027	-0.120	-0.107	-0.120
9	-9.813	-0.488	3.657	0.090	-0.101	-0.040	-0.036	-0.113
10	-9.930	-0.420	2.976	0.097	-0.106	-0.040	-0.109	-0.041
11	-9.892	-0.686	2.626	0.104	-0.031	-0.036	-0.105	-0.042
12	-9.979	-0.720	4.112	0.098	-0.100	-0.036	-0.032	-0.036
13	-9.859	-0.756	3.022	0.098	-0.031	-0.110	-0.031	-0.042
14	-10.022	-0.717	1.924	0.097	-0.021	-0.115	-0.031	-0.115
15	-9.919	-0.449	2.378	0.081	-0.076	-0.157	-0.070	-0.157
16	-10.000	-1.428	1.570	0.076	-0.068	-0.232	-0.061	-0.232
17	-9.438	0.206	0.876	0.082	-0.117	-0.059	-0.121	-0.060

인하여, biophase의 활성자리간의 입체작용에 입체 작용을 일으킨다. 즉 수용체자리와의 상호작용에 배

항이 적절히 이루어지지 못하므로 일어나는 현상으로 추측된다.

Table 5. Continued

Analogue No.	Net charge							
	C ₆	N	C ₇	C ₁₀	O ₁	O ₂	X ₃	X ₅
1	-0.108	-0.292	0.288	0.287	-0.310	-0.310	0.139	0.139
2	-0.102	-0.293	0.291	0.290	-0.308	-0.308	0.155	0.143
3	-0.110	-0.295	0.288	0.288	-0.307	-0.307	-0.019	0.146
4	-0.101	-0.295	0.287	0.287	-0.308	-0.308	0.153	0.153
5	-0.100	-0.296	0.290	0.291	-0.306	-0.305	0.000	0.150
6	-0.093	-0.296	0.290	0.291	-0.307	-0.306	0.615	0.157
7	-0.097	-0.296	0.290	0.290	-0.306	-0.306	0.159	-0.011
8	-0.024	-0.294	0.293	0.293	-0.306	-0.306	0.156	0.156
9	-0.102	-0.298	0.288	0.287	-0.306	-0.306	0.001	0.159
10	-0.103	-0.297	0.288	0.288	-0.305	-0.305	-0.008	-0.008
11	-0.095	-0.298	0.290	0.291	-0.304	-0.303	0.011	0.000
12	-0.102	-0.300	0.288	0.287	-0.303	-0.303	0.010	0.010
13	-0.091	-0.298	0.290	0.291	-0.304	-0.304	0.171	0.009
14	-0.019	-0.297	0.293	0.293	-0.305	-0.304	0.169	0.169
15	-0.074	-0.298	0.287	0.287	-0.305	-0.305	0.069	0.069
16	-0.067	-0.297	0.287	0.287	-0.305	-0.305	0.140	0.140
17	-0.113	-0.290	0.288	0.288	-0.310	-0.310	0.087	0.086

전기적 파라미터와 활성과의 상관관계.¹⁷⁻¹⁹ 전기적 파라미터와 antifungal activity와의 상관관계를 알아보기 위하여 AMI 계산에 의해 구한 파라미터를 Table 5에 나타내었다. 강한 활성을 나타내는 유사체(10), (15), (16)의 HOMO에너지는 -9.919~ -10.000 eV이다. 그러나 미약한 활성을 나타내거나 비활성인 유사체들은 삼치환체를 제외하고 모두 이보다 큰 값(-9.43~-9.89 eV)을 나타낸다. 삼치환 유사체는 활성이 강한 유사체와 비슷한 HOMO에너지 값을 가지지만 활성이 미약하거나 비활성인 것은 이들 유사체들이 ortho- 또는 4-위치 등에 큰 치환기를 가지므로 기하학적 구조상 약물의 활성자리와 수용체자리가 적절히 상호 작용할 수 있는 배향을 갖기가 어려우므로 활성이 감소¹¹하는 것으로 추측된다.

약물-수용체 상호작용 모델에서 수용체자리 S₁, S₂와 상호작용하는 것으로 설정된 벤젠 moiety의 3, 5-위치 부위와 pyrrolidine 고리의 이미드기에 해당하는 원자들의 net charge를 Table 6에 나타내었다.

일반적으로 활성이 강한 유사체들은 net charge의 합이 -0.392~-0.519의 큰 음의 값을 나타낸다. 그러나 활성이 미약하거나 비활성인 유사체들은 net charge의 합이 -0.38 이상의 작은 음의 값을 가지

Table 6. Sum of net charge of substituted 1-phenylpyrrolidine-2,5-diones

Analogue No.	Benzene ring ^a	3,5- Position ^b	Imide moiety ^c	3,5-Position + imide moiety ^d
1	-0.412	0.027	-0.337	-0.310
2	-0.403	0.054	-0.328	-0.274
3	-0.404	-0.037	-0.337	-0.374
4	-0.403	0.070	-0.336	-0.266
5	-0.303	-0.010	-0.326	-0.336
6	-0.301	0.089	-0.328	-0.239
7	-0.300	-0.012	-0.326	-0.338
8	-0.300	0.073	-0.320	-0.247
9	-0.512	0.007	-0.334	-0.327
10	-0.302	-0.096	-0.332	-0.428
11	-0.205	-0.068	-0.324	-0.392
12	-0.208	-0.052	-0.332	-0.384
13	-0.206	0.028	-0.326	-0.298
14	-0.204	0.107	-0.320	-0.213
15	-0.454	-0.176	-0.333	-0.509
16	-0.584	-0.184	-0.335	-0.519
17	-0.388	0.054	-0.335	-0.281

^aThe sum of net charges of C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ and C₆.

^bThe sum of net charges of C₃, C₅, X₃ and X₅.

^cThe sum of net charges of N, C₇, C₁₀, O₁ and O₂.

^dThe sum of net charges of C₃, C₅, X₃, X₅, N, C₇, C₁₀, O₁ and O₂.

므로 net charge와 활성과는 좋은 상관성을 나타낸다. 이러한 경향으로 보아 3,5-위치의 치환기 부위의 전자밀도를 크게 하고 X_3 - X_6 간의 공간거리가 수용체자리 S_1 에 수용되어 상호작용을 적절히 할 수 있는 치환기가 활성에 민감한 것으로 추측된다.

결 론

1-Phenylpyrrolidine-2,5-dione의 활성기의 공간 위치에 대응하는 기질-수용체 상호작용 모델을 설정하여 유사체의 구조-활성 관계와 분자 변수를 상관지었다. 활성기인 이미드기(-NCO)에 대한 벤젠 moiety의 공간거리가 antifungal activity에 중요한 인자로 작용하였다. 강한 활성을 나타내는 3,5-이치환 유사체에서 N원자와 para-치환기간의 공간거리 $N-X_4$ 는 5.318~5.320 Å, 3,5-위치의 치환기간의 공간거리, X_3 - X_6 는 5.437~6.072 Å을 나타내었다. 또한 활성이 강한 유사체는 distance index, DI_j 가 0.43 Å 이하로 나타났으며 분자표면적과 부피, 전기적 파라미터도 활성과의 상관성에 중요한 인자로 작용하였다.

본 연구는 한국과학재단(KOSEF 951-0303-055-2)의 일부 연구비에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드린다.

인 용 문 헌

1. Fujinami, A.; Ozaki, T.; Yamamoto, S. *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 1707.
2. Fujinami, A.; Ozaki, T.; Nodera, K.; Tanaka, K. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 318.
3. Fujinami, A.; Tottori, N.; Kato, T.; Kameda, N. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 1623.
4. Ohkawa, H.; Hisada, Y.; Fujiwara, N.; Miyamoto, J. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1359.
5. Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic Press: San Diego, 1992.
6. Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*; ACS Monograph 177, Washington, D. C., 1982.
7. Allinger, N. L.; Yuh, Y. H. *Quant. Chem. Prog. Exch.* **1980**, *13*, Program No. 395.; Program MM-PMI, Serena Software, Bloomington, IN 47402-3076.
8. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
9. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1285.
10. Foye, W. O. *Principles of Medicinal Chemistry*; Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
11. Yamagami, C.; Takao, N.; Horisaka, M.; Asada, S.; Fujita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 5003.
12. Dunn II, W. J.; Block, H.; Pearlman, R. S. *Partition Coefficient*; Pergamon Press, 1986.
13. Pearlman, R. S. *Quant. Chem. Prog. Exch. Bull.* **1981**, *1*, 15.
14. Van de Waterbeem, H.; Testa, B. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 203.
15. Froimowitz, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1234.
16. Pearlman, R. S. *Physical Chemical Properties of Drugs*; Marcel Deckker, New York, 1980.
17. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
18. Remuzon, P.; Bouzard, D.; Desare, P. D.; Essiz, M.; Jacquiet, J. P.; Kiechel, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 29.
19. Oikawa, S.; Tsuda, M.; Ohnogi, S.; Kurita, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1946.