

그늘썩 (*Artemisia sylvatica* Max.)로부터 분리된 FPTase 저해활성 물질들의 구조적인 특성과 biogenic pathway의 배향성

성낙도* · 권병목¹

충남대학교 농과대학 응용생물화학부*, 한국생명공학원¹

(2002년 8월 23일 접수, 2002년 9월 7일 수리)

그늘썩(*Artemisia sylvatica* Max.)로부터 분리된 sesquiterpene lactone계 화합물들의 구조적인 특성과 FPTase 저해활성을 나타내는 dehydromatricarin A, B 분자들 사이 biogenic Diels-Alder 반응의 경계분자 궤도함수(FMO)상호작용에 대한 배향성을 검토하였다. 그 결과, 주 생성물이 얻어지는 반응은 B1(diene)의 HOMO와 A16(dienophile)의 LUMO간 hard-hard한 charge-control 반응이었다. 그리고 AO계수 분극간의 상호작용에 따른 배향성은 분리된 8-acetylarteminolide와 artanomaloide들이 모두 biogenic Diels-Alder 반응의 부 생성물들임을 시사하였다. 또한, 8-acetyl-arteminolide의 FPTase 저해활성($pI_{50} = 3.75$ 및 $\log P = 2.62$)은 큰 반면에 artanomaloide 및 dehydromatricarin은 작았다.

Key words: FPTase 저해물질, 그늘썩(*Artemisia sylvatica* Max.), biogenic Diels-Alder 반응, 경계분자 궤도함수(FMO) 상호작용, 배향성.

서 론

Ras farnesylation에 대한 저해활성에 따른 항종양성 물질을 탐색하기 위한 일련의 연구중에서 계피(*Cinnamoum cassia*) 껍질 추출물로부터 분리된 2-hydroxycinnamaldehyde¹⁾ 및 그 유사체들^{2,3)}과 그늘썩(*Artemisia sylvatica* Max.)^{4,5)}으로부터 분리된 몇가지 화합물들에 관한 FPTase(Farnesyl protein transferase) 저해 활성이 알려졌다. 뿐만 아니라, chalcone 유도체들에 있어서는 비 치환체가 다양한 치환체들에 비하여 비교적 큰 FPTase 저해 활성을 나타내는 일반적인 경향을 나타내었다.^{6,7)}

최근에는 저지들에 의하여 그늘썩에서 새로운 sesquiterpene-monoterpene lactone계 물질을 분리하고 동정한 바 있으며⁸⁾ Pedretti 등⁴⁾은 arteminolide 분자의 FPTase 저해 메카니즘을 이해하기 위하여 BioDock 방법⁹⁾으로 docking analysis¹⁰⁾를 시도하기도 하였다.

본 연구에서는 FPTase 저해 활성을 나타내는 화합물들의 정량적인 구조와 활성관계¹¹⁾(QSAR)를 이해하기 위한 시도의 일환으로 그늘썩으로부터 분리한 arteminone, dehydromatricarin, arteminolide 및 artanomaloide 등⁴⁾의 FPTase 저해 활성과 dehydromatricarin A와 B분자 간 biogenic Diels-Alder pathway¹²⁾에 의하여 8-acetylarteminolide 및 artanomaloide가 생성되는 경계분자 궤도함수(FMO) 간 상호작용에 따른 배향성(regioselectivity)¹³⁾과 입체 구조의 특성에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

SYBYL 분자-모델링 프로그램(Ver. 6.8)¹⁴⁾을 이용하여 가장 안

정한 형태를 GA(genetic algorithm)¹⁵⁾ 방법으로 정하고 분자내 입체중심 탄소원자의 chiral성이 변화함에 따른 쌍극자 능률값(Debye)과 전체 에너지 LUMO 및 HOMO 에너지(kcal/mol) 등, MO 함수량들을 CNDO 방법¹⁶⁾을 이용하여 Silicon graphic O₃(R10000Sc) Workstation으로, 그리고 소수성 값(logP)은 HyperChem 프로그램(Ver. 6.5)을 사용하여 계산하였다.

결과 및 고찰

Dehydromatricarin의 입체구조. 그늘썩(*Artemisia sylvatica* Max.) 추출물로부터 분리된 dehydromatricarin A 및 B 분자⁴⁾의 구조적인 특성을 알아보기 위하여 Fig. 1에는 이들의 2차원 구조를 나타내었다. 즉, A의 cycloheptene 부분은 C₁-C₇과 C₅-C₆ 그리고 나머지 C₁-C₄ 결합면이 수평을 이루는 V자형의 고리로서 비교적 회전이 억제되어 있으나 B의 cycloheptane 부분은 C₃-C₄ 결합을 고정축으로 하여 chair 및 boat형으로의 상호 전환이 가능한 형태이었다.

이들 두 분자는 4개의 chiral 탄소원자를 각각 가지고 있으므로 Van't Hoff 법칙, 2ⁿ에 따라서 각각 16가지의 서로 다른 입체 이성질체가 존재한다. 따라서 A, B 화합물의 가능한 16가지의 입체 이성질체들에 대한 쌍극자능률, $\mu(D)$ 값과 전체 에너지(kcal/mol)를 계산한 다음에 전체 에너지를 기준으로 안정성을 상호 비교한 바, A1 및 B1 형태가 가장 안정한 반면에 A16 및 B16 형태가 제일 불안정 하였다. 따라서 Table 1에는 가장 안정한 것과 가장 불안정한 화합물 각각 4개를 선택하여 안정성 크기 순으로 정리하였다. 왜냐하면, A, B 분자 사이의 반응은 이들 분자간 조합의 형태로 일어날 가능성이 크기 때문이다. 그리고 A1이 A16보다 안정한 이유는 입체적인 배열이 1S6R에서 1R6S로 변화함에 따른 것으로 두 분자간의 에너지 차는 11.08 kcal/mol이었다. 또한, B1이 B16보다 안정

*연락처

Phone: 82-42-821-6737; Fax: 82-42-825-3306

E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

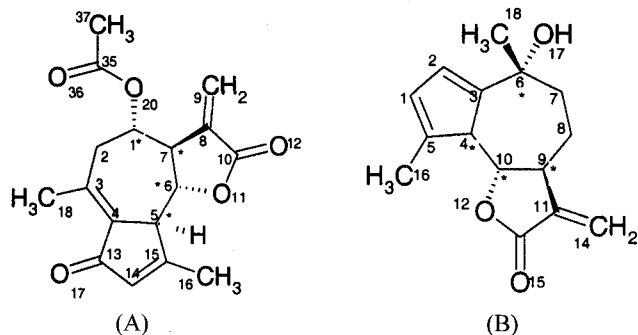


Fig. 1. 2D structure of dehydromatricarin A and B isolated from *Artemisia sylvatica* Max.

한 이유는 4R6S9S 배열이 반대의 배열을 유지하기 때문이며 이들 간의 에너지 차는 10.90 kcal/mol이었다. 그리고 B1은 A1보다 13.74 kcal/mol 정도 안정한(B1>A1) 화합물이라는 사실을 알았다.

경계분자 궤도함수(FMO) 상호작용. Fig. 2에는 dienophile 인 A의 exo-methylene과 B의 cyclopentadiene 사이의 Diels-Alder 반응에 따른 biogenic syn-cycloaddition [4+2] pathway를 나타내었다. 이 반응으로 생성되는 화합물은 아마도 lovastatin 노나케티드 합성효소(LNKS)와 같은 효소에 의하여 합성되는 것으로 추정되고 있다.¹⁷⁾ 그러므로 A, B 분자간의 biogenic pathway에 있어서 배향성(regioselectivity)을 예측하기 위하여 Table 2에는 A1, B1, A16 및 B16 등, 4개의 화합물들에 대한 HOMO, LUMO 에너지(kcal/Mol)와 각 분자들의 반응 중심에 위치한 원자들에 대한 AO계수(2pz) 및 알짜 전하를 계산하여 정리하고 이를 근거로 Fig. 3에는 경계분자 궤도함수(FMO) 상호작용¹²⁾관계를 나타내었다.

이들 A1, B1, A16 및 B16 등, 4개 화합물들 사이에 반응 조합의 수는 편의상 대략 가장 안정한 화합물(A1-B1), 가장 불안정한 화합물(A16-B16) 및 가장 불안정한 것과 가장 안정한 것들(A16-B1 및 A1-B16) 사이의 반응 등, 4가지 유형으로 압축하였다. 따라서 Table 3에는 우선, 4 가지 조합의 반응 생성물이 A, B 분자의 절대 배열을 그대로 유지한다는 가정하에 분리된 생성물 8-acetylartermiolide와 artanomaloide⁴⁾에 대한 쌍극자 능률과 전체 에너지를 정리하였다. 그 결과, 전체 에너지를 기준으로 8-acetylartermiolide는 A1-B16 분자간 그리고 artanomaloide는 A1-B1 분자간 반응 생성물이 안정한 경향을 나타내었으며 exo-cyclomethylene 부위의 입체 배열을 제외한 나머지 A 및 B 분자 부분의 입체배열(A-B)은 각각 5S8S9S10R-22S26R29R30S와 5S6R7S8S-20R22S25S26S이었다. 왜냐하면, 생성된 화합물이 가지는 4개의 chiral 탄소원자 중에서 arteminolide의 C₂₁-C₂₃원자 그리고 artanomaloide의 C₁₉-C₂₁원자 등, 각 경우의 3 원자들은 chiral성이나 배열의 변화가 극히 제한되어 나머지 1개 원자의 chiral성에 따라 입체배열이 좌우 될 것이기 때문이다. 입체구조의 번호가 다른 이유는 축합 생성물(Fig. 5)의 구조상 번호체계가 다른데서 연유한다. 또한, 앞서의 검토(Table 3)에 따라, A 분자는 A1-B16 그리고 B 분자는 A1-B1사이의 반응 생성물이 가장 안정한 경우를 나타내므로 이들 2 가지 경우의 반응이 가장 유력할 것으로 예상되었다. 그러나 이러한 가능성은 A, B 분자 사이의 반응결과 새로이 생성되는 5원자 고리(cyclopentene) 부분의 절대 배열을 무시한 것이므로 정확한 결과로 간주할 수 없다.

한편, B(diene)의 methyl-기는 전자 밀게이므로 normal의 diene보다 HOMO, LUMO 에너지를 높여주고 A 화합물 중, ethenyl-기 인접의 carbonyl-기는 전자 끌게이므로 HOMO, LUMO 에너지를 낮추어 주기 때문에 FMO 이론¹³⁾에 의하여

Table 1. Total energies and stability of optimized stereo conformers (A) & (B) by CNDO calculation

(A)					(B)					Stability
No.	Type	μ^a (D)	T.E. ^b	ΔE_t^c	No.	Type	μ^a (D)	T.E. ^b	ΔE_t^c	
A1	1S5S6R7S	0.45	33.166	0.00	B1	4R6S9S10S	6.25	19.426	0.00	1
A2	1R5S6R7R	2.64	33.750	0.584	B2	4R6S9R10R	6.09	21.919	2.493	2
A3	1S5R6R7S	8.02	34.154	0.988	B3	4R6S9R10S	4.79	24.661	5.235	3
A4	1R5S6R7S	2.96	34.735	1.569	B4	4S6S9S10S	5.88	24.842	5.416	4
A13	1S5R6R7R	2.80	37.329	4.163	B13	4R6R9R10R	6.09	28.460	9.034	13
A14	1S5R6S7S	4.09	37.644	4.478	B14	4R6R9R10S	7.89	28.461	9.035	14
A15	1S5S6R7R	3.65	44.133	10.967	B15	4S6R9S10R	5.93	29.286	9.860	15
A16	1R5S6S7S	7.05	44.247	11.081	B16	4S6R9R10S	5.76	30.325	10.899	16

^aDipole moment (Debye), ^btotal energy (kcal/mol), ^ctotal energy difference, ^dstability according to the total energy.

Table 2. Atomic net charges of specific atoms, FMO energies and AO coefficients (2Pz) of (A) & (B)^a

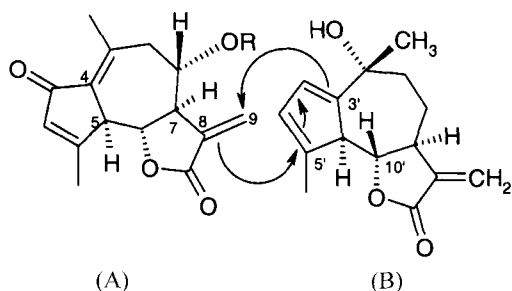
No	Type	HOMO			LUMO			Net charges			
		C ₈ (C ₃)	C ₉ (C ₅)	E.(e.v)	C ₈ (C ₃)	C ₉ (C ₅)	E.(e.v)	C ₈ (C ₁)	C ₉ (C ₂)	C ₁₀ (C ₃)	C ₁₂ (C ₅)
A1	1S5S6R7S	-0.0120	-0.0458	-11.73177	-0.0011	0.0036	1.97073	-0.026	-0.019	0.393	-0.310
A16	1R5S6S7S	0.0348	-0.0253	-11.83046	0.0036	-0.0059	1.94167	-0.014	-0.021	0.393	-0.304
B1	4R6S9S10S	0.3249	-0.3790	-11.13017	(0.1697)	0.1694	2.65773	-0.037	-0.007	-0.015	0.040
B16	4S6R9R10S	-0.1196	0.0313	-11.39914	(0.0493)	0.0256	2.60640	-0.038	-0.003	-0.005	0.039

^aThe number of atoms in parenthesis were atoms in B molecule., ^{*}the AO coefficients of Gothic type are involved in FMO interaction.

Table 3. Total energies and their energy difference, dipole moment and stability of optimized stereo conformers, 8-acetylarteminolide (Up) and artanomaloide (Down)

8-Acetylarteminolide (Up)					Artanomaloide (Down)					†S
^a Com.	Configuration ^b	μ^c	T.E. ^d	ΔE^e	^a Com.	Configuration ^b	μ^c	T.E. ^d	ΔE^e	
A1-B16	5S8S9S10R-22S26R29R30S	6.29	74.207	0.000	A1-B1	5S6R7S8S-20R22S25S26S	8.93	80.848	0.000	1
A16-B16	5S8R9S10S-22S26R29R30S	10.81	75.622	1.415	A16-B1	5S6S7S8R-20R22S25S26S	7.89	82.066 ^b	1.218	2
A16-B1	5S8R9S10S-22R26S29S30S	11.14	87.101 ^g	12.894	A1-B16	5S6R7S8S-20S22R25R26S	7.34	85.486	4.638	3
A1-B1	5S8S9S10R-22R26S29S30S	6.85	87.613	13.406	A16-B16	5S6S7S8R-20S22R25R26S	9.85	94.833	13.985	4

^aCombination, ^bA-B, ^cdipole moment (Debye), ^dtotal energy (Kcal/mol), ^etotal energy difference, ^fstability according to the total energy, ^gminor, ^hmajor.

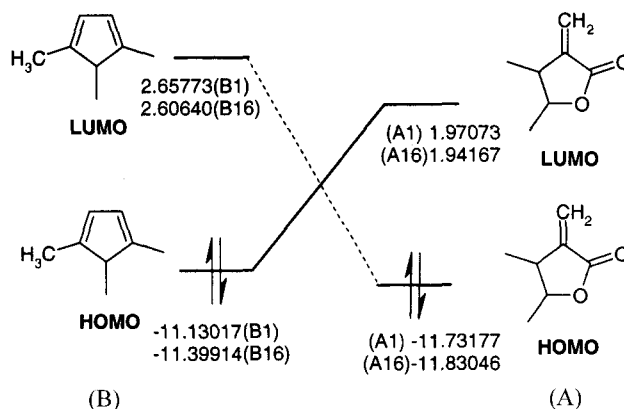
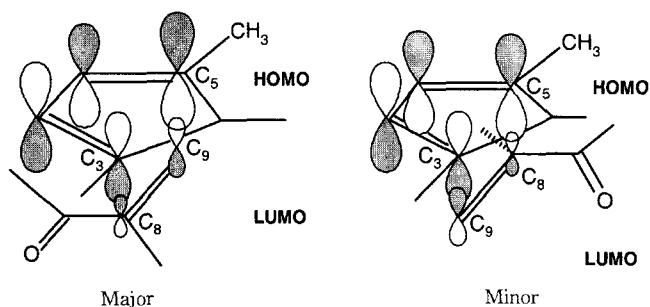
**Fig. 2. Biogenic pathway for the carbon framework of minor products, arteminolide (Up).**

B의 HOMO와 A의 LUMO 사이에 일어나는 4 가지 유형의 상호작용에 의하여 강한 결합이 생성될 것으로 예상된다.

반응의 유형을 알아보기 위하여 즉, 8-acetylarteminolide와 artanomaloide가 생성되는 반응 조합에 따른 분자사이의 HOMO, LUMO 에너지 차(ΔE (kcal/mol); B1-A16: -13.0718, B16-A1: -13.3695, B1-A1: -13.3695, B16-A16: -13.3408 및 A1-B16; -14.33817, A16-B1: -14.48817, A1-B1: -14.38951, A16-B16: -14.43686)를 검토한 결과, 공통적으로 diene인 B1이나 B16의 HOMO와 dienophile인 A1이나 A16의 LUMO간의 에너지 차이가 작아 반응속도를 증가시키게 되므로써 고리 첨가(cycloaddition) 반응이 잘 일어날 것으로 예상되었다.

반응은 A중, C₉의 음하전을 띄는 dienophile인 친핵체, A의 LUMO와 B중, C₅의 양하전을 띄는 친전자체에 대한 HOMO 사이에서 hard-hard한 상호 작용에 따른 Coulombic attraction에 의하여 charge-control 반응이 그리고 그 반대의 경로인 soft-soft한 orbital-control 반응에 비하여 약간 우세하게 일어 날 것으로 판단된다. 그러나 B중의 C₅ 원자에 치환된 전자 밀체인 methyl-기로 인하여 양 하전이 감소할 뿐 아니라, 입체장애를 나타낼 것으로 보이며 이 반응은 A의 C₈과 B의 C₅원자간, AO 계수들의 배향에 따라서 8-acetylarteminolide와 artanomaloide 등의 생성이 좌우된다. 그러므로 Fig. 3의 FMO 상호작용에 따른 diene인 B1이나 B16의 HOMO AO계수와 dienophile인 A1이나 A16의 LUMO AO계수 간 분극 크기와 배향에 따라 의존적인 반응이 일어 날 것이다.

이와 같은 분극간 2가지 유형의 반응에 대한 배향성 관계를 Fig. 4에 나타내었다. 일반적으로 섯동 반응의 배향성은 AO계

**Fig. 3. FMO interaction scheme between A and B molecules by CNDO calculation.****Fig. 4. Preferred geometry for overlap of the frontier orbitals in a 1,3-dipolar cycloadditions between LUMO (A16) and HOMO (B1).**

수의 분극이 큰 것 끼리의 상호작용이 안정화 에너지를 증가시켜 배향성에 크게 기여하게 되므로¹²⁾ AO계수의 분극 크기가 큰, A16(LUMO)-B1 (HOMO) 간의 반응이 AO계수 분극의 크기가 작은 A1(LUMO)-B16 (HOMO) 간의 반응보다 비교 우위적으로 우선하여 일어난다. 즉, A16(LUMO)-B1(HOMO) 간의 반응에 있어서 diene인 B1의 HOMO AO계수와 dienophile인 A16의 LUMO AO계수의 분극 방향이 같으므로 large-large 상호작용을 하게 되어 diene HOMO-dienophile LUMO 상호작용 에너지가 배향성에 커다란 기여를 하게 된다. 그러므로 AO계수 분극이 large-large 및 small-small 간 상호작용에 의한 반응

Table 4. FPTase inhibition activities of metabolites from *Artemisia sylvatica* Max.^{4,5)}

Compound	IC ₅₀ (μM)	PI ₅₀	Inhibition order
8-Acetylarteminolide ^a	1.8	3.75	1
Artanomaloide ^a	22	2.66	2
Arteminone	85	2.07	3
Arteminone	82	2.09	4
Dehydromatricarin	300	1.52	5

^aSeparated minor product.

생성물이 주(major) 생성물이고 large-small 및 small-large 간의 반응 생성물이 부(minor) 생성물로 구분된다.

이러한 Diels-Alder 반응은 Lewis 촉매가 존재할 경우에는 촉매가 존재하지 않는 경우보다 배향에 따른 선택성이 커진다는 사실이 알려져 있으며 kinetic control 반응은 endproduct, thermodynamic control 반응은 exo-product, [4+2] cycloaddition 반응은 thermally 조건에서 그리고 [2+2] cyclo-syn addition 반응은 광조건에서 주로 일어난다.¹³⁾

배향성과 생성물의 유형. A, B 분자간 Diels-Alder 반응 (Fig. 4)은 위에서 아래로 또는 아래에서 위로의 공격 방향에 따라 cyclopentene 고리 중 methylene-기가 생성되는 위치(Up 및 Down) 그리고 서로 다른 원자의 분극간 반응에 의한 주 및 부 생성물이 얻어지는 4가지 유형의 반응에 의하여 화합물들이 얻어진다. 그러나 이들 화합물은 각 분자 내 11개의 chiral 탄소 원자가 존재하여 2¹¹개(2048개)의 입체 이성질체들이 존재하므로 그들의 구조에 관한 검토가 불가능하다. 또한, A1(LUMO)-B16(HOMO)의 경우에는 AO계수 분극의 크기가 작아(Table 2) 반응이 원활하지 못하므로 이들 분자간 반응에 관하여는 논외로 하였다.

두 분자 간 1,3-dipolar cycloaddition 반응의 배향성을 검토한(Fig. 4) 결과, 분리된 물질은 AO계수의 분극 크기가 큰 A16(LUMO)-B1(HOMO) 사이 AO계수 분극이 large-small 및 small-large 간의 반응으로 생성된 부 생성물로서 methylene-기가 위(Up)에 위치한 것은 8-acetylarteminolide이고 아래(Down)에 위치한 것은 artanomaloide이다.^{4,5)} 주 생성물은 분리되어 확인되지 않았으나 이론적으로 주 생성물이 얻어지는 반응은 B1(diene)의 HOMO와 A16(dienophile)의 LUMO간 hard-hard한 charge-control 반응이었다. 그러나 주 생성물로 믿어지는 8-acetylarteminolide(Up)와 artanomaloide(Down)의 구조를 가정하여 Fig. 5에 나타내었다. 또한, 생체내 흡수와 작용점에 이르는 수송과정에 가장 큰 영향을 미치는 이들 화합물들에 대하여 계산된 소수성(logP)¹⁸⁾은 methylene-기의 상, 하 위치에 상관없이 logP = 2.62로 일정하였다.

근래, 그늘썩에서 새로운 sesquiterpene-monoterpene lactone계 화합물을 분리하고 구조를 동정하였으나 부분적인 구조만 다를 뿐, biogenic Diels-Alder pathway에 의하여 생성된 물질로 arteminolide와 유사한 배열을 가지는 것으로 추정되었다⁸⁾. 또한, 분리된 대사 산물들에 대한 FPTase 저해활성(Table 4)^{4,5)}은 8-acetylarteminolide(Up), artanomaloide, arteminone 및 dehydromatricarin의 순으로 큰 값을 보였으며 8-acetylarteminolide가

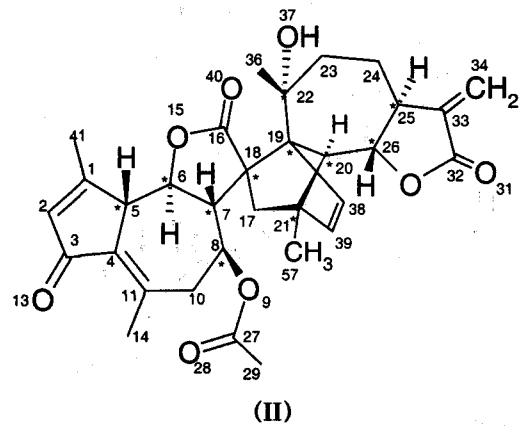
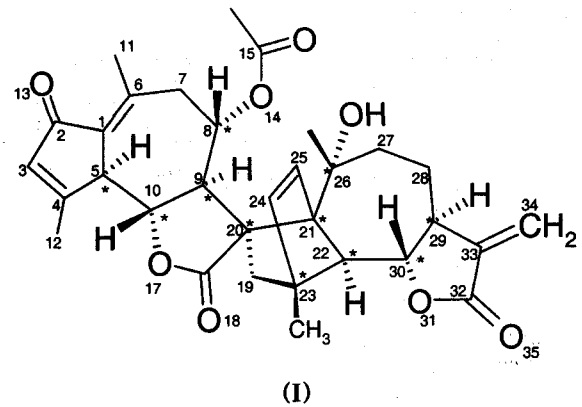


Fig. 5. The hypothesized 2D structure of not separated major product, arteminolide (Up), (I) and artanomaloide (Down), (II).

PI₅₀ = 3.75인 반면에 artanomaloide(Down)는 PI₅₀ = 2.66으로 8-acetylarteminolide가 artanomaloide보다 저해활성이 약간 큰 화합물이었다. 따라서 다음 연구로는 Up-형태가 Down-형태보다 FPTase 저해 활성이 큰 이유를 알아보기 위한 docking analysis¹⁰⁾를 시도하고자 한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 목적기초 연구비(과제번호: R01-2000-000-00153-0)로 이루어진 것으로 지원에 감사드립니다.

참고문헌

1. Kwon, B. M., Cho, Y. K., Lee, S. H., Nam, J. Y., Bok, S. H., Chun, S. K., Kim, J. A. and Lee, I. R. (1996) 2-Hydroxycinnamaldehyde from stem bark *Cinnamoum cassia*. *Planta Med.* **62**, 183-184.
2. Sung, N. D., Kwon, B. M., Lim, C. H. and Cho Y. K. (1998) Inhibition of farnesyl protein transferase by ortho-substituted cinnamaldehyde derivatives. *J. Korean Soc. Agric Chem. Biotechnol.* **41**, 218-221.
3. Kwon, B. M., Lee S. H., Choi, S. U., Park, S. H., Lee, C. O.,

- Cho, Y. K., Sung, N. D. and Bok, S. H. (1998) Synthesis and *in vitro* cytotoxicity of cinnamaldehydes to human solid tumor cells. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 147-152.
4. Lee, H. S., Kang, H. M., Song, H. C., Lee, H., Lee, U. C., Son, K. H., Kim, S. H. and Kwon, B. M. (2000) Sesquiterpene lactones, inhibitors of farnesyl protein transferase, isolated from the flower of *Artemisia sylvatica*. *Tetrahedron* **56**, 4711-4715.
5. Lee, S. H., Kim, M. J., Bok, S. H., Lee, H. and Kwon, B. M. (1998) Arteminolide, an inhibitor of farnesyl transferase from *Artemisia sylvatica*. *J. Org. Chem.* **63**, 7111-7113.
6. Sung, N. D., Yu, S. J., Myung, P. K., Kwon, B. M. and Lee, S. H. (1999) The farnesyl protein transferase inhibition activity of chalcone derivatives. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **42**, 252-255.
7. Sung, N. D., Yu, S. J., Myung, P. K. and Kwon, B. M. (2000) Quantitative structure activity relationship (QSAR) analyses on the farnesyl protein transferase inhibition activity of hetero ring substituted chalcone derivatives by the Hansch and Free-Wilson method. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **43**, 95-99.
8. Kim, J. H., Kim, H. K., Jeon, S. B., Son, K. H., Kim, E. H., Kang, S. K., Sung, N. D. and Kwon, B. M. (2002) New sesquiterpene-monoterpene lactone, artemisolide, isolated from *Artemisia argyi*. *Tetrahedron Letter* **43**, 6205-6208.
9. Pedretti, A., Villa, A. M., Villa, L., Vistoli, G. (1997) Interactions of some PGHS-2 selective inhibitors with the PGHS-1: An automated docking study by BioDock. *Farmaco*, **52**, 487-491.
10. Pedretti, A., Villa, L. and Vistoli, G. (2002) Modeling of binding modes and inhibition mechanism of some natural ligands of farnesyl transferase using molecular docking. *J. Med. Chem.* **45**, 1460-1465.
11. Hansch, C. and Leo, A. (1995) In *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology* ACS Professional Reference Book, ACS, Washington, D.C.
12. Houk, K. N. (1975) The frontier molecular orbital theory of cycloaddition reaction. *Acc. Chem. Res.* **8**, 361-369.
13. Fleming, I. (1976) In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* John Wiley & Sons, Toronto. pp. 34-37.
14. SYBYL: Tripos, Inc., S. Hanley Road, St. Louis, MO. 63144-2913, USA.
15. David, R. and Hopfinger, A. J. (1994) Application of benetic function approximation to quantitative structure-activity relationships and quantitative structure-property relationships. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **34**, 854-866.
16. Pople, J. A. and Beveridge, P. L. (1970) In *Approximate Molecular Orbital Theory* McGraw-Hill Book Co., New York. p. 77.
17. Auclair, K., Sutherland, A., Kennedy, J., Witter, D. J., Van den Heever, J. P., Hutchinson, C. R. and Vederas, J. C. (2000) Luvastatin Nonaketide Synthase Catalyzes an Intramolecular Diels-Alder Reaction of a Substrate Analogue. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11519-11520.
18. Fujita, T. (1983) In *Progress in Physical Organic Chemistry* Vol. 14, *Substitution Effects in the Partition Coefficient of Disubstituted Benzenes: Bidirectional Hammett-Type Relationships*. John Wiley & Sons, Toronto. pp. 75-113.

Characteristic Stereostructures and Regioselectivity of Biogenic Pathway of FPTase Inhibition Materials Isolated from *Artemisia sylvatica*

Nack-Do Sung* and Byung-Mok Kwon¹ (Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea*; ¹Korea research Institute of Bioscience and Biotechnology, P.O. Box 115, Yusong, Daejeon 305-600, Korea)

Abstract: Characteristic stereostructures of farnesyl protein transferase (FPTase) inhibition materials isolated from *Artemisia sylvatica* and regioselectivity of biogenic Diels-Alder reactions between dehydromatricarin molecules A and B were examined quantitatively. Results revealed that the major reaction of frontier molecular orbital (FMO) interaction proceeds through charge-control reaction between LUMO of A16, dienophile and HOMO of B1, diene, and the isolated 8-acetylarteminolide and artanomaloide were minor products. FPTase inhibition activity and hydrophobicity of 8-acetylarteminolide were $pI_{50} = 3.75$ and $\log P = 2.62$, respectively. FPTase inhibition activity of 8-acetylarteminolide was higher than those of artanomaloide and dehydromatricarin.

Key words: FPTase inhibition materials, *Artemisia sylvatica* Max., biogenic Diels-Alder reaction, frontier molecular orbital (FMO) interaction, regioselectivity.

*Corresponding author