

정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발 II. 자유에너지 직선관계(LFER)와 설명인자들

성 낙 도

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

요약 : 자유 에너지 직선관계(LFER)를 위시하여 약효와 잔류 지속성은 물론, 전이상태 착물을 모방하기 위한 농약들의 가수분해 반응 메카니즘과 그 필요성에 대하여 논의하였다. 또한, 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법을 활용하여 새로운 농약을 탐색하고 개발하는데 있어서 생물활성을 구체적으로 이해하기 위하여 양자 약리학적 파라미터를 포함한 전자효과, 입체효과 및 소수성 효과 등의 설명 인자들과 그 활용 연구 사례 그리고 새로운 농약의 개발 과정에 대하여 간략하게 요약하였다.(2002년 10월 12일 접수, 2002년 12월 13일 수리)

Key words : LFER, Physicochemical descriptors, Quantum pharmacology, Electronic parameters, Steric parameters, Hydrophobic parameters, DSP (dual substituent parameter), Development process.

서 론

앞서, QSAR 기법의 기본개념과 유형에 대하여 언급한(성, 2002a) 바와 같이 새로운 형태의 컴퓨터 화학을 이용한 분자설계 기술(CMC, 1996)이 빠르게 발전됨에 따라 생태계의 복잡성과 불확실성에 관한 난제들은 점차 해결되어 가고 있으나 2D QSAR 기법이 3D QSAR 기법보다 다양하고 많은 정보를 얻게한다. 특히, 새로운 농약개발에 관련한 연구 뿐만 아니라, 기존 상품화된 농약이나 원재를 다루는데 있어서 경시 안정성, 속효성과 지효성, 잔류성, 농약 제조시 제형 및 부재의 선택 등에 폭 넓게 활용하기 위해서는 자유 에너지 직선관계(LFER)(Well, 1963)에 기초한 2D QSAR 기법이 가장 효율적으로 이용될 수 있다.

LFER에 관련한 전자전달 효과는 결합을 통한(through bond) 효과로서 sigma-결합을 경유하는 유도 효과(I; inductive effect)와 pi-결합을 통하여 전달되는 공명효과(R; resonance effect) 그리고 공간을 통한(through space) 장 효과(F; field effect) 등의 3 가지로 구분된다. 저자는 용액 반응에서 LFER이 기질 분자 내 결합을 통한 것 뿐만 아니라, 매질을 구성하는 용매 분자내 원자간 결합의 유형(sigma 또는 pi)에 따라

(through medium) 의존함을 처음으로 밝힌 바(성, 1989a) 있다.

QSAR 기법을 활용하는데 있어서 QSAR 모델(Chapman 등, 1978)은 화합물에 의한 생물활성을 구체적으로 표현할 수 있는 설명 인자들로 구성됨으로서 생물반응의 실제적인 진실을 설명할 수 있는 상관 관계식 이어야 한다. 그러므로 여기에서는 2D QSAR 기법의 기초 개념인 LFER과 농약의 가수분해 반응 메카니즘을 위시하여 2D QSAR 기법을 운영하는데 있어서 약물에 대한 정보의 질에 절대적인 영향을 미치는 양자 약리학(Richards, 1972)적인 설명인자를 포함한 분자의 전자효과, 입체적(또는 구조적)인 효과, 소수성 효과 등의 설명인자(Hansch 등, 1979)들과 그에 따른 활용 사례는 물론, 새로운 농약개발 과정에 대하여 간략하게 알아 보고자 한다.

자유 에너지 직선관계

Hammett 개념($\log k = \rho \sigma$)에 기초한 QSAR 기법의 근간을 이루고 있는(Hansch 등, 1964) 자유 에너지 직선관계(LFER)의 유용성은 무엇인가? 자유에너지 직선관계(Well, 1963)는 반응 메카니즘 연구와 새로운 반응계열에 대한 자료의 상관관계에 있어서 직선관계를 만족하는 모든 다른 계열과 새로운 계열 사이에 유사성을 설정하여 준다. 따라서 직선관계를 만족 함은

*연락저자

상호 관련된 특정 변수의 효과가 규칙적임을 의미하므로 구조 변화에 따른 생물활성 사이의 대응하는 상관성을 QSAR 기법에 의하여 정량적으로 설명할 수 있게 한다. 또한 유기화학적으로는 LFER 변수의 값으로부터 “전이상태의 구조에 대한 추측”이 가능할 뿐만 아니라, “반응속도 상수나 또는 평형상수”를 예상할 수 있는 2가지 유용한 측면이 있다. 이러한 유용성은 다음과 같이 설명된다. 즉, 효소의 활성자리 위치에너지(potential energy)가 바닥상태(ground state)가 아니라 그 반응의 전이상태(transition state)와 상보적이며 효소는 전이상태의 구조와 결합함으로써 전이상태의 구조를 안정화 시킬 뿐 아니라, 활성화 에너지를 감소시켜 반응이 가속된다는 Pauling의 가설 (Schloss, 1988)이 실증됨에 따라 매우 불안정하여 분리 할 수 없는 전이상태의 활성화 착 화합물 구조를 모방한 전이상태 유사체 즉, “구조나 전하 분포상태는 실제의 전이상태 구조와 유사하나 안정하게 존재하는 화합물”을 설계하여 활용(Andrew 등, 1984) 할 수 있게 하였다.

LFER에 관련하여 저자(성, 1989a)는 1-(phenoxymethyl) benzotriazole 유도체(Y=O) 중, 치환기에 의한 methylene proton의 substituent chemical shift(SCS)에 미치는 전자 수순관계가 수소결합을 경유하여 매질에 따라 다르게 전달됨(그림 1)을 설명한 바 있으며 SCS에 관한 Swain-Lupton의 이중 치환 파라미터(DSP; dual substituent parameter) 식, $SCS=rR+fF$ (Swain 등, 1968)은 다음($r \geq 0.96$)과 같다. 여기에서 R은 conjugate system을 통한 공명(resonance) 효과이고 F는 공간을 통한 전자 전달효과인 장(field) 효과를 나타내는 상수이다.

$$CDCl_3: SCS=0.14F+0.21R+C$$

$$CD_3COCD_3: SCS=0.08F+0.32R+C$$

위 식에 기초하여 아래의 식으로 LFER의 조성(%)을 계산한 결과, 각각 $CDCl_3$; %R= 52.27 및 %F=47.73 그리고 CD_3COCD_3 ; %R=71.61 및 %F=28.39 이었다. 그러므로 용매에 따른 R:F 비율은, $CDCl_3$ 에서 R:F=1:1 인 반면에 CD_3COCD_3 에서는 R:F=2.5:1 이었다. 따라서 CD_3COCD_3 의 경우에는 $CDCl_3$ 에 비하여 R-효과가 2.5배 이상으로 현저하게 증가한다는 사실을 알았다. 여기서 ϕ 와 ψ 상수는 F와 R상수의 수리적인 범위를 보정하기 위한 값이다. 이 같은 결과로부터 LFER은 분자내 결합을 통한 것 뿐만 아니라, 매질을 구성하는 용매 분자내 원자간 결합의 유형

(sigma 또는 pi)에 따라 의존성임을 처음으로 밝힌 바(성, 1989a) 있다.

$$\begin{aligned} \%R &= 100\phi | r/\psi f + \phi | r | \\ \%F &= 100 - \%R \end{aligned}$$

살충성 유기인계 화합물과 carbamate 유도체에 의한 acetylcholinesterase(Ach. E)의 phosphorylation(성, 1984)과 carbamylation(성, 1989c) 그리고 N-benzylideneaniline 유도체 중 imidoyl proton의 chemical shift(성 등, 1985)에 미치는 자유 에너지 관계가 분자내 치환기 변화에 따라 규칙성임을 설명한 바 있다. 또한, N-(p-chlorobenzoyl)-C-phenoxyimidoyl chloride 유도체 중 작용기들의 적외선 신축진동 흡수(성 등, 1988)는 Brockthurt model과 같은 구조적인 특성으로 인하여 F-효과(F_D)가 R-효과(R_N) 보다 약간 크게 영향을 미치며 LFER식으로부터 치환기 변화에 따른 특정 작용기의 신축 진동수(ν_{Cm}^{-1})를 예측할 수 있었다.

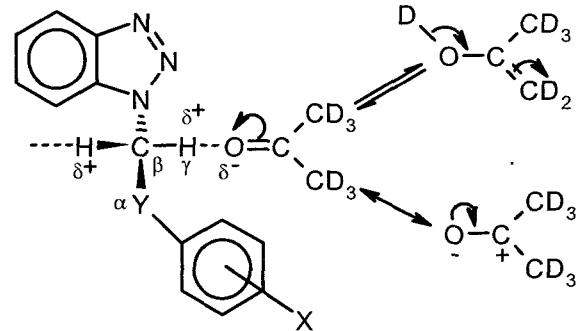


Fig. 1. Intermolecular association (B type H-bond) between 1-(phenoxymethyl) benzotriazole (Y=O) and deuterio acetone.

가수분해 반응 메커니즘

Hammett식을 이용한 치환기 효과를 검토하여 다루어 진 바 없는 유기 화합물들의 반응 메커니즘을 규명한 저자의 연구 사례들을 살펴보면 다음과 같다. 예컨대, N-(p-nitrophenyl)benzohydrazonyl azides (Shorter, 1981), N-phenylbenzohydrazonyl bromide (Shorter, 1982), aryl N-benzenesulphonylchloroformimidates (Cox, 1987) 및 phenyl N-benzenesulphonylchloroformimidates (Shorter, 1987) 유도체 등은 pH 변화에 따라 산성용액 중에서는 카르보 양이온(SN1) 중간체($\rho < 0$)를, 그리고 염기성에서는 전이상태(SN2) ($\rho > 0$)를 경유하는 반응으로 진행됨을 보고하였다. 또한, 2 분자적 친전자성 첨가

반응(Ad_E2) 메카니즘 (Lowry 등, 1981)으로 진행되는 1-phenyl-2-phenylthioethynes (Knipe, 1987) 유도체의 산-촉매 가수분해 반응, Michael-형의 친전자성 첨가반응(Denny, 1969)으로 사면체(sp³) 중간체를 경유하는 cinnamonnitrile (Spillane, 1987; Knipe, 1987)과 제조성 styrylphenylsulfones(성 등, 1989d; 1995b) 유도체 등을 비롯하여 수 많은 화합물들의 가수분해 반응 메카니즘을 규명한 바(Sung, 2002) 있다.

한편, 농약들의 가수분해 반응 메카니즘을 이해하여야 하는 이유는 위에서 언급한 전이상태를 모방한 개발대상 약제의 구조에 대한 정보를 얻기위함은 물론, 치환기의 전자 수수관계에 따른 반응속도 상수와 의 관계로부터 속도 결정단계(rate determining step)를 이해 함으로서 약효 지속성과 잔류성을 확인하고 조절하기 위함이다. 이와 관련하여 중성 수용액 중에서 온도와 반응 속도와의 관계인 Arrhenius 식($k_r = A \exp(-E^{\ddagger}/RT)$)으로부터 열역학적인 파라미터(ΔS^{\ddagger} 및 ΔH^{\ddagger})와 생성물 분석 및 Grunwald-Weinstein 식($\log k = mY + lN$)으로부터 용매효과 등을 검토하여 메카니즘이 규명된 사례들을 살펴보면 다음과 같다.

먼저, 유기인계 화합물인 살충제, volaton(성 등, 1994)은 입체 장애보다는 P 원자의 양하전 크기에 의존적으로 친핵체인 물 분자가 P 원자를 공격하는 polarity rule(Dugas, 1989)에 따라 생성된 trigonal bipyramidal 중간체(sp³d²)를 경유하여 pseudorotation process (Westheimer, 1968)를 거치는 전형적인 인산화물의 반응성을 보이며 2 분자적인 특정 산-촉매에 따른 A_{AC}2 반응 메카니즘으로 가수분해 반응이 진행된다. Vinyl-phosphate계 화합물인 DDVP(성 등, 1983)와 gardona(성 등, 1990) 중에서 DDVP는 P 원자가 아닌 vinyl-기에 대한 친핵성 반응으로 진행되는 Michael-형의 반응이 그리고 gardona는 카르보 음 이온성 사면체 중간체를 경유하는 2 분자적 친핵성 첨가-제거(Ad_{N-E}) 반응이 일어남을 알았다.

Sulfonyl urea계 제조성 화합물(성 등, 1995a)인 flazasulfuron은 특정 산-촉매에 의한 A_{AC}2 메카니즘과 pK_a 값으로 인한 (E1)_{anion} 메카니즘으로 5 원자 중간체를 지나는 Smile rearrangement 반응(성 등, 1996)을 제안하였다. 또한, imidacloprid(성 등, 1997)는 Ad_{N-E} 반응으로 그리고 buprofezin(성 등, 1998)은 carbonyl oxygen에 대한 양성자화 반응으로 3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazin-2,4-dione 중간체(그림 2)를 지나는

A_{AC}2 반응 메카니즘을 제안하고 검토한 바 있다. 특히, buprofezin의 가수분해 반응 메카니즘에 관한 연구는 알려져 있지 않으나 중간체와 유사하거나 이를 모방하여 수식한 제조제로 보아지는 uracil이나 triazine 고리로 구성된 bromacil, terbacil 및 hexazinone 등(Tomilin, 1997)이 개발되어 실용화 되었다. 최근에는 국내에서 처음 개발된 유기 인계 살충제인 flupyrazofos의 가수분해 반응이 pseudorotation process를 거치는 A_{AC}2 반응 메카니즘으로 진행되는 일련의 가수분해 반응 메카니즘에 관하여 보고한 바 있다(성, 2002b).

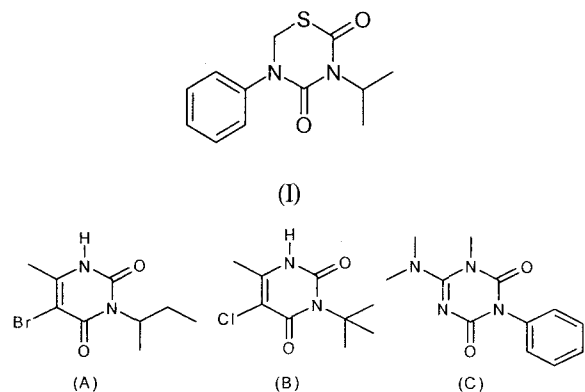


Fig. 2. 3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazin-2,4-dione intermediate (I) in hydrolysis of buprofezin and their modified molecules, bromacil (A), terbacil (B) and hexazinone (C).

LFER에 기초한 QSAR 기법으로 화합물들의 생물활성을 깊이 있게 이해하려면 실로 다양한 설명인자들이 요구된다. 이들 설명 인자들을 세분하면 분자 형태가 가지는 구조적 및 에너지적인 인자, 전자적인 인자 등, 양자 역학적인(Richards, 1972) 이론 화학적 인자, 위상학적 분자 모양에 관한 분석인자, 열역학적인 인자(Hansch 등, 1979) 등, 실로 매우 다양하다.

그러나 여기에서는 가장 보편적으로 이용하는 전자효과, 입체효과, 소수성 효과 및 양자 약리학적인 설명인자 등과 활용 사례들을 간략하게 소개하고자 한다.

전자효과에 관한 설명인자

Hansch는 생물활성을 입체효과, 전자효과 및 소수성 효과의 3가지 물리-화학적인 성질의 선형 대수의 합으로 설명하였다. 그후, Hansch는 Fujita와 더불어 소수성에 전자효과를 도입하여 생물활성의 크기는 분

배계수와 직선관계가 아닌 포물선 관계로 생각하였다. 왜냐하면, 약물의 분배계수가 증가하면 생물활성 또한 더불어 증가하지만 어떤 임계지점에 도달하면 오히려 감소하여 나중에는 영이 될 것이라는 판단이었다. 이를 설명하기 위하여 약물이 수용체에 도달하는 과정을 무작위 과정(random walk process)으로 취급하여 다음 식을 유도하였다.

$$\text{생물 반응속도} = d(\text{BR})/dt = \text{ACKx}$$

이 식에서 BR은 생물활성(biological response)을 나타내며 A는 약물이 단위시간 동안에 수용체에 도달하는 확률이고 C는 세포밖의 약물 농도이며 AC는 수용체 주위 약물의 유효농도 그리고 Kx는 반응 속도 상수이다. 따라서 A와 분배계수, P와의 관계를 Gauss형의 분포도로 표시하여 대수를 취하고 약물의 입체효과를 포함시켜 Hammett식을 대입하여 정리하면 생물활성이 약물의 소수성에 대하여 포물선 관계를 나타내는 Hansch 식 ($\log I/C = a\pi^2 + b\pi + \rho\sigma + cEs + d$)이 유도된다(Hansch 등, 1964).

결국, 좋은 QSAR 모델을 얻기 위하여는 위 식 중의 파라미터는 물론, 다양하고 깊이 있는 설명 인자들이 필요하며 분자가 가질 수 있는 가능한 설명인자로는 전자적, 입체적, 물리적 즉, 소수성적인 것 이외에 에너지 및 구조적인 설명인자 등, 대략 5가지가 있다.

전자적인 파라미터는 pi(π)-전자계에 결합한 치환기의 전자적인 효과를 정량화한 Hammett 식이며 그 확장식 등에 의한 유사 sigma(σ) 상수들을 정리(표 1)하였다. 그리고 치환기를 구성하는 원자가 전자를 주고 받음에 의하여 결합 전자쌍을 당기는 전기음성도 크기에 따라 전자가 모여지는 결합의 분극(polarization)의 정도가 좌우된다. 이와 같이 치환기의 전기음성도는 크기에 따라 단일결합의 분극 정도를 유도효과(I; Inductive effect)로 설명한다. 즉, 전자끌개 효과는 “-I 효과”로 그리고 전자밀개 효과를 “+I 효과”로 나타내지만, 치환기의 전자 수수관계에 있어서 전자끌개 성질은 “+” ($\sigma > 0$), 그리고 전자 주개 성질을 “-” ($\sigma < 0$) 부호로 각각 나타낸다. 또한, 전자쌍 이동 효과는 공명효과(R; Resonance effect 또는 M; mesomeric effect)로 불리운다. 따라서 치환기로부터 반응 중심으로 전자를 줌으로서 전자밀개에 의한 공명 효과는 “+R(또는 +M) 효과” 그리고 전자 끌개에 의한 것은 “-R(또는, -M) 효과”로 각각 표현한다.

Hammett식에서 σ 상수는 방향족 화합물에 제한적

Table 1. Electronic Parameters and it's comments

| Symbol | Comments |
|----------------|--|
| σ_m | Hammett constant for meta-substituent derived from ionisation of benzoic acid |
| σ_p | Hammett constant for para-substituent derived from ionisation of benzoic acid |
| σ_p^- | Hammett constant used when there is direct conjugation between substituent and reaction center; derived from anilines and phenols. |
| σ_p^+ | Brown constant derived from solvolysis of dimethylphenyl carbonyl chlorides |
| σ_I | Constant describing solely polar effects |
| σ_R | Constant describing solely mesomeric effects |
| σ^* | Taft's polar substituent constant derived from hydrolysis of aliphatic esters |
| σ^\cdot | Homolytic constant for substituent interacting with a free radical reaction ^{a)} |
| F, R | Field and Resonance components derived from linear combinations of σ_m and σ_p values |

^{a)}ER.

으로 사용할 수 있는 meta(σ_m) 및 para-치환기 상수(σ_p)이며 ortho-치환기 상수(Fujita 등, 1976)는 ortho effect로 인하여 LFER이 성립되지 않을 뿐 아니라 (Johnson, 1980) 특히, 지방족 탄화수소 계 화합물의 반응에는 적용되지 않는다. 그 한 이유는 치환기와 반응위치 사이에 보통 약간의 입체적인 간섭이 있기 때문인데 Taft는 지방족 화합물의 반응에 잘 적용되는 식을 제안하였다.

$$\log k = \log k_0 + \rho^* \sigma^*$$

여기서 ρ^* 는 Hammett 식중의 ρ 와 유사하나 σ^* 는 극성 치환기 상수(polar substitution constant)로서 치환기의 전자 흡인력의 척도이며 그 효과는 탄소사슬을 통하여 전달되므로 순수한 분극(또는 유발) 효과를 의미한다. 그림 3에는 한 예로 ethylbenzoate 유도체의 알카리 가수분해 반응에서 ortho-치환체들이 직선관계에서 벗어남을 제시하였다. 그리고 표 2에는 흔히 쓰이는 전자효과에 대한 설명인자들을 정리하였다.

또한, Okamoto-Brown 식($\log K/K_0 = \rho^+ \sigma^+$)에 의하여 치환기와 직접적인 공명 상호작용을 할 수 있는 위치에 생성되는 하전의 유형에 따른 σ^+ 상수와 σ^\cdot 상수도 있다. 예컨대, 치환기가 반응 중심의 비공유 전

Table 2. Electronic descriptors and its symbol

| Parameters | Symbol |
|--|------------------------------|
| Hammett constants | $\sigma, \sigma^-, \sigma^+$ |
| Taft's inductive (polar) constants | σ^*, σ_I |
| Field & resonance parameter | $F^a), R^a), \sigma_R$ |
| Dipole moment (Debye) | D.M |
| Ionization constant | pKa, ΔpKa |
| NMR chemical shifts (^{13}C & 1H) | $\delta^b)$ |
| IR frequency (cm^{-1}) | ν |

^{a)}DSP parameter of Swain and Lupton., ^{b)}ppm.

자쌍이나 또는 음전하와 직접 공명관계가 있을 경우에는 σ^- 상수를 사용하며 양전하와 관계시에는 σ^+ 상수를 활용한다. 또한, 치환된 방향족 화합물에 있어서 반응계가 다름에 따른 치환기 효과의 차이는 대부분의 경우, I-효과 보다 R-효과가 크게 영향을 미친다. 그러므로 I-효과가 일정하다는 조건에서 식, $\sigma^+ = \sigma_I + \sigma_R^*$ 으로 표현될 수 있다(Isaacs, 1987).

전자효과로 설명되는 사례 중, 라디칼(radical)이 관여하는 한 예로 benzotriazole 유도체들의 제조성은 자유 라디칼 상수(E_R)의 적정값이 $(R^*)_{opt} = 0.5$ 이었을 경우에 광합성 반응(PS-II)에서 전자 전달을 효과적으로 차단하는 결과로 설명된 바 있다(성 등, 1991).

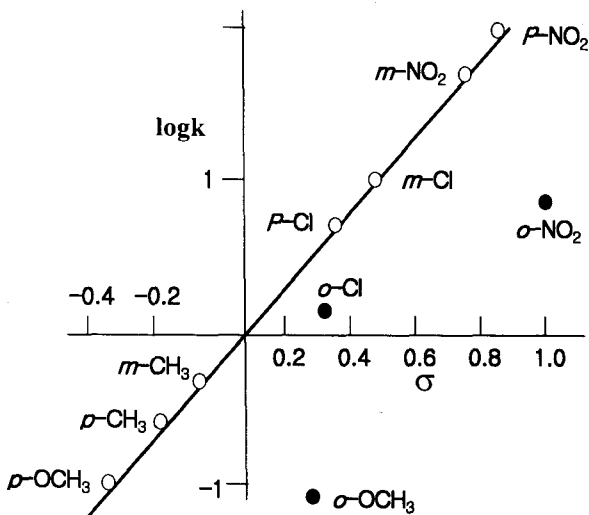


Fig. 3. Deviation of ortho substituents in alkalie hydrolysis of substituted ethyl benzoate derivatives (Johnson, 1980)

이중 치환 파라미터

전술한 바와 같이 전자적인 설명인자(Charton, 1981) 들은 Hammett 등에 의하여 정의 (Johnson, 1980) 되었 으며 sigma 상수(σ) 및 이와 관련된 상수, σ_m, σ_p 을 위치하여 Taft의 이중 치환 파라미터(DSP), σ_I 및 σ_R 상수 등이 있다. 왜냐하면, 모든 치환기 상수는 공명 효과(R)와 유도효과(I)의 두 성분으로 구성되어 있다고 생각하였기 때문이다. 여기에서 σ 는 I-효과에 기초한 σ_I 와 R-효과에 기인한 σ_R 의 합으로 다음 식이 성립($\alpha=0.33$)된다.

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R, \text{ 및 } \sigma_m = \sigma_I + \alpha\sigma_R$$

Taft의 의도와 유사하게 Swain-Lupton은 모든 치환기 상수가 공명효과(R)와 장(F; field) 효과의 두 성분으로 구성되어 있다는 생각에 의하여 유도된 F 및 R 상수(Swain 등, 1968) 들도 많이 사용된다. 그리고 생물 활성이 전자 효과만으로 설명되는 예는 흔하지 않으나 전자효과 상수를 사용하면 생체계에 관여하는 반응의 유형을 예상할 수 있다.

$$\sigma = fF + rR$$

이와 같은 이중 파라미터를 활용하여 LFER의 성분을 계산하고 반응의 특성을 검토한 바 있다. 예컨대, Swain-Lupton의 DSP식으로 phenylphosphate와 phenyl carbamate 유도체들의 살충활성에 미치는 LFER를 검토한 결과는 다음과 같다(성, 1984; 1989c). 먼저, 살충성 유기인계 화합물인 *O,O*-diethylphenylphosphate (A)와 3,5-dimethylphenyl-*O,O*-diethylphosphate(B)유도체의 치환기 변화에 따른 acetyl-cholinesterase(Ach.E)의 인산화(phosphorylation)에 미치는 전자 전달효과의 조성(%)은 A($r=0.90$)가 R:F=1:2인 반면에 B($r=0.98$)는 R:F=1:49 이었으므로 B의 3,5-dimethyl기는 field effect로 작용함을 알았다.

$$A: pI_{50} = 4.41\sigma_I + 0.76\sigma_R + 3.38$$

$$B: pI_{50} = 3.34F + 2.68R + 3.28$$

Phenyl *N*-methylcarbamate(A)와 *m*-xylyl *N*-methylcarbamate (B) 유도체가 carbamylation에 미치는 조성(%)은 A가 R:F=1:1.5 그리고 B는 R:F=70:1의 비율이었으며 B의 3,5-dimethyl기는 hyperconjugation을 유발함을 알았다(성, 1989c). 이와 같이 동일한 3,5-dimethyl기에 의한 LFER의 조성이 서로 상이함은 효소-기질 착물 형성단계의 반응 메커니즘이 다르기 때문이다. 그리고 살충성이 phenylphosphate가 phenylcarbamate 보다 큰 이유는 phosphate가 carbamate보다 Ach.E의 serine hydroxyl

기와 강한 결합을 형성함에 따라 dephosphorylation 반응이 decarbamylation 반응보다 느리기 때문이다(성, 1989b).

입체효과에 관한 설명인자

입체효과(Gallo, 1983)의 척도는 기질 분자와 수용체간의 분자간에 관한 것과 분자내 입체 효과에 관한 것으로 구별된다. 분자내 입체 효과는 활성 부위가 근접 부위의 돌출한 부위로부터 영향을 받는 경우이므로 적용상에 있어서 어떤 설명 인자를 택하여야 할지를 검토하여야 한다.

입체 상수로 자주 쓰이는 파라미터들을 표 3에 그리고 상수들의 특성을 분류하여 표 4에 정리하였다.

Table 3. Steric descriptors and it's symbol

| Parameters | Symbol |
|--|-------------------|
| Taft's steric parameter | E_s |
| Molar volume | MV |
| Molecular weight | MW |
| Van der Waals radius ^{a)} | r |
| Van der Waals volume ^{b)} | Vw |
| Van der Waals surface area ^{c)} | Aw |
| Molar refractivity ^{d)} | MR |
| Parachor | P_r |
| STERIMOL parameters ^{a)} | L, B ₁ |

Unit; ^{a)} Å, ^{b)} Å³, ^{c)} Å², ^{d)} cm³/mol.

Table 4. Classification of steric substituent constants

| Main characters | Symbol |
|-------------------------|---------------------------------|
| Minimum width | $E_s, E_c, E_{ss}, U_{ef}, B_5$ |
| Maximum width (bulk) | $B_1(\text{Å}), Vw, M.Wt$ |
| Length ^{a)} | L(Å) |
| Asymmetry ^{a)} | $L/B_1, B_4/B_1$ |

^{a)}STERIMOL parameter (Å).

Taft는 반응속도와 입체상수(E_s) 사이의 관계 그리고 지방족 계열 화합물에서만 사용하는 극성 치환기 상수(σ^*)와의 관계를 다음 식과 같이 설명(Taft, 1965) 하였다. 여기에서 E_s 상수는 methyl-기를 기준으로 정한 값이며 QSAR 식 중에서 E_s 변수의 계수가 음($E_s < 0$)의 값이면 치환기가 클수록 활성이 감소 될 것이며 양($E_s > 0$)의 값이면 치환기가 작을수록 기질 분자와 수용체간에 입체 상보성이 좋아져서 활성이 최대를 클 것으로 설명된다.

$$\log(k/k^0) = \delta E_s$$

$$\log(k/k^0) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

Taft의 E_s 상수는 ester의 산-기수분해 반응으로부터 얻어진 E_s 상수와 α -수소 원자에 의한 초공액 효과(hyperconjugation effect)로부터 영향을 E_s 로부터 분리하고 보정 한 Hancock식, $E_s' = E_s + 0.306(nH-3)$ 으로(nH 는 α -수소원자에 결합된 수소원자의 수) 구한 E_s' 상수와 ortho-치환 benzoic acid의 산-기수분해 반응에 기초한 E_s' 상수(Taft, 1965) 등이 있다.

Molar refractivity(MR) 상수는 분자의 분극율(polarizability)에 비례하는 양으로 분산력과 연관성이 있어 이면성(dual property)이 있으므로 그 해석에 주의하여야만 한다. 예컨대, MR 상수는 다음과 같은 Lorentz-Lorenz식으로 표현되는데 n ; 화합물의 굴절율, M ; 분자량, d ; 밀도 그리고 N ; Avogadro number이다. 따라서 MR 상수는 분자의 분극율에 비례하는 온도에는 무관한 양(Cm³/mol)이기도 하다. 변수의 계수가 음(MR < 0)의 값일 경우에는 입체 장애를 그리고 양(MR > 0)의 값은 분산력으로 활성 발현(Dunn, 1977)에 관여함을 의미한다.

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d} = \frac{4}{3} \pi N \alpha$$

구체적인 입체 효과에 관한 설명 인자로는 치환기의 길이(L)와 폭($B_1 \sim B_5$)에 관한 STERIMOL 파라미터(Verloop 등, 1976)를 위치하여 van der Waals 반경과 체적 및 표면적 등이 있다. 그러나 치환기가 확실하지 않고 유동적(flexible)일 경우에는 STERIMOL 파라미터를 사용하지 않아야 하며 B_1, B_4 및 L 등을 쓰는 것이 좋다. 따라서 Taft의 E_s 관련 상수들은 수용체-약물간의 상호작용에 있어서 입체효과의 정도를 그리고 그 이외 상수들은 수용체에 약물의 접합정도에 대한 난이도를 나타내는 것으로 구분된다.

소수성 효과에 관한 설명인자

소수성 파라미터(Fujita, 1983)는 약제의 생체 내 흡수와 이동에 대단히 밀접한 영향을 미치는 자유 에너지의 척도이며 화합물의 분배계수 크기로 규정된다. 분배계수(P ; partition coefficient)는 서로 혼합되지 않는 2가지 용매계 예컨대, 물(W)과 유기용매(O) 계(보통, H₂O/*n*-Octanol) 사이의 평형상태에서 물질의 활동도의 비($P = C_o/C_w$)를 뜻하는데 pH에 의존성을 나타

내며 화합물 전체의 소수성은 $\log P$ 그리고 분자 중 치환기의 소수성(π_x) 값 (McCall, 1975)은 다음 식과 같다.

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

어떤 계(system)에 있어서 특정 물질의 고유한 분배 계수를 바르게 얻으려면 분배계수 값이 용질간의 회합(association)에 의하여 용질 농도에 따라 변화하는가의 여부, 수용액중에서 공존하고 있는 염의 농도와 종류에 영향을 받는지, 용질의 산-해리성이 관여하는 pH에 의한 변화에 영향을 받는지를 이해함으로써 진정한 의미의 분배계수를 알아야 할 필요가 있으며 보통 분배계수는 해리하지 않은 분자에 대한 값으로 얻어지고 있다. 표 5에는 여러가지 소수성 파라미터들을 정리하였다.

Table 5. Hydrophobic Parameters and it's symbol

| Parameters | Symbol |
|---|----------------------------|
| Partition coefficient | $\log P$ |
| Substituent constant | π |
| Hydrophobic fragmental constant | f, f' |
| Distribution coefficient | $\log D$ |
| Apparent partition coefficient (fixed pH) | $\log P'$, $\log P_{app}$ |
| Capacity factor in HPLC | $\log K$, $\log K_w$ |
| Solubility parameter | $\log S$ |

보고된 결과에 의하면, 생물활성은 치환기의 소수성이 적절하게 증가할 수록 증가(+ π 효과) 하고 소수성이 지나치게 크면 감소(- π 효과)하는 경향(Top-liss 등, 1972)을 나타낸다. 그러므로 한 화합물이 생물활성을 발현하는데 필요 이상의 큰 소수성을 유지하고 있을 경우에는 소수성에 관한 변수가 QSAR 식에 포함되지 않는다. 또한, 분자가 극성인지 아닌지에 따라 $\log P$ 와 입체 파라미터 사이에는 상관성이 변화한다. 즉, 극성분자일 경우에는 이들 두 파라미터 간에는 상관성이 없으나 비극성 분자일 경우에는 양호한 상관성을 나타낸다. 그러므로 후자의 경우라 하더라도 그 해석에 주의하지 않으면 안된다(Leo 등, 1976).

치환기의 전자 수수관계와 소수성 상수 사이에는 그림 4에 제시된 Craig plot에서 알 수 있는 바와 같이 상관성이 없으며 활로겐 원자를 포함한 몇몇 전자 끌개($\sigma > 0$)들은 큰 소수성 값(Craig, 1971)을 나타내는 경향임을 설명하고 있다. 또한, 그림 5에는 약

제가 생체내 흡수와 이동 및 약효발현에 관여하는 설명인자들 사이의 상호작용 관계(Kansy, 1996)를 나타내었다. 즉, 화합물의 용해도는 분자의 크기와 이온화에, 이온화는 용해도와 소수성에, 소수성은 이온화와 분자 크기에 그리고 분자 크기는 소수성과 용해도와 연관성이 있어 영향을 받는다. 또한, 수소결합은 용해도와 소수성과 밀접한 관계가 있으며 각각의 성질에 상호간 영향을 미친다.

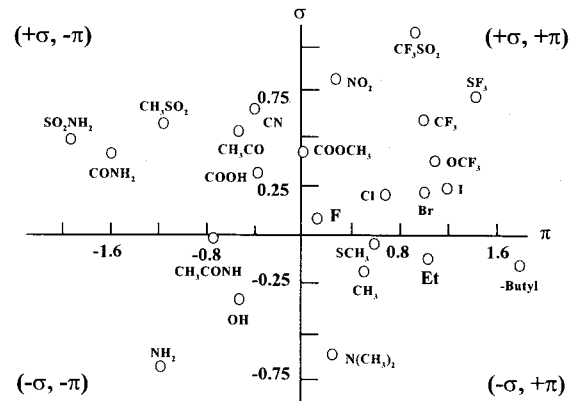


Fig.4. Para-Sigma vs Para-Pi; Craig plot of σ constant versus π value for aromatic substituents (Craig, 1971).

분배계수 값에는 여러가지 요소들이 함축되어 있기 때문에 계산값을 사용하는 것보다는 실험 측정값을 활용하는 것이 더할 나위없이 좋기는 하지만, 실험 량으로 인하여 이를 충족하기가 어려울 수가 있으므로 측정된 다종 다양한 화합물들의 분배 계수로부터 실측치에 가까운 명확한 값을 얻고자 하는 노

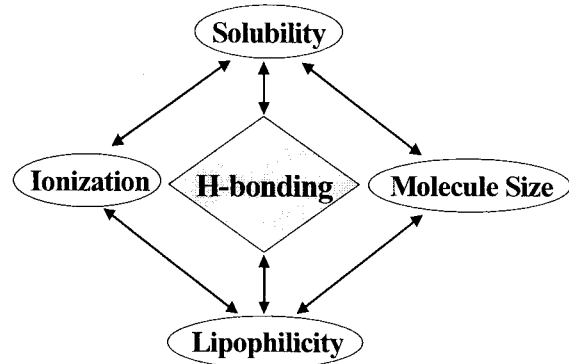


Fig.5. Properties influencing transport process through biological barriers. Potency and selectivity are key issues in drug discovery (Kansy, 1996).

력으로 큰 진전이 이루어 지고 있다. 소수성값을 계산하는 프로그램으로는 여러 종류가 있으나 그 중에서 CLO-GP 프로그램(Ver. 4.0)은 실측치와 가장 가까운 접근성(88.9~94.8%)을 나타내는 것으로 알려져 많이 활용하고 있다.

양자화학적 설명인자

양자 약리학(Richards, 1972)은 약물의 반응성을 양자화학적인 전자의 존재 확률에 기초한 전자 반응지표를 이용하여 약리작용을 이해하려는 분야이다. 이론적인 설명인자로 알려져 널리 쓰이는 반응지표(Wohl, 1971)로 궤도 에너지 중에서 LUMO(Lowest unoccupied molecular orbital)는 전자 친화력에 대응하는 전자 받게 능력의 척도이고 HOMO(Highest occupied molecular orbital) 에너지는 ionization potential 즉, 분자의 친핵성에 대응하는 전자 주개 능력의 척도이다, 표 6에는 분자의 다양한 이론적인 설명 인자들을 정리하였다.

Table 6. Theoretical descriptors and it's symbol

| Parameters | Symbol |
|--|-----------------------|
| Atomic net charge | q^{δ}, q^{π} |
| Superdelocalizability | S^N, S^E, S^R |
| Energy of highest occupied molecular orbital ^{a)} | E_{HOMO} |
| Energy of lowest occupied molecular orbital ^{a)} | E_{LUMO} |
| Electrostatic potential | $V(r)$ |
| Total energy ^{a)} | T.E. |
| Electrophilic frontier electron density | f_A^E |

^{a)}Energy unit; Kcal/mol or electron volt (1 e.v.=23.06 Kcal/mol).

비국재화 에너지(Sr; Superlocalizability)는 conjugation에 의하여 계가 안정화되는 에너지로서 계의 안정화가 반응의 활성화 에너지를 저하시켜 비국재화 에너지가 클수록 반응은 진행하기 용이하다. 따라서 Sr 에너지는 일련의 방향족 화합물의 친전자성 치환반응에 관여하는 분자들에 있어서 상대적인 반응성을 예측하는데 사용된다. 전체 에너지(total energy)는 총 전자 에너지와 핵 사이의 반발력을 합한 것으로 작은 값을 갖는 경우가 큰 값을 나타낼 때보다 더욱 안정함을 나타낸다. 그리고 친전자성 치환반응과 상관성이 있는 원자와 회합된 HOMO 내 전자들의 전

하를 나타내는 경계전자 밀도(f_e^E) 양하전 및 음하전과 전자밀도 등의 양자화학적인 파라미터들이 있다. 따라서 약물의 생물활성과 이론적인 설명인자들과 대응하는 관계를 알아내므로써 수용체의 반응성을 이해할 수 있다. 뿐만 아니라, 양자화학적인 방법은 앞서 설명된 설명 인자들과는 다른 약물의 전자구조에 대한 해석을 통하여 구조 활성 상관에 새로운 정보를 알수 있다.

양자화학적인 변수들을 설명인자로 활용하여 약리작용을 설명한 연구로는 acetylcholinesterase의 phosphorylation에 관한 양자 약리학적 연구(성 등, 1989b)에서 살충활성 반응은 *O,O*-diethylphenylphosphate(DPP)의 LUMO와 수용체(Ach. E)의 HOMO 사이의 경계 분자 궤도함수(FMO; Frontier molecular orbitals) 상호작용(Fleming, 1976) 관계(그림 6)로부터 soft-soft한 orbital-control 반응이 주로 일어나며 P 원자의 electrophilic frontier electron density(f_A^E) 보다 conjugation에 의하여 계의 안정화 에너지인 electrophilic superdelocalizability (S_A^E)가 더 큰 영향을 미치며 S_A^E 와 P 원자의 하전(Q/P)이 중요한 요소임을 알았다.

$$pI_{50} = 7050.5Q_P + 62267S_A^E + 3.54$$

(n=8, s=1.08, F=10.0 및 r=0.90)

또한, 이들 phosphate 유도체들의 형태와 반응성에 관한 분자 궤도론적인 연구(성 등, 1986)에서 가수분해 반응은 경계 궤도함수(FMO) 상호 작용으로부터 SN2 형의 반응이 일어 날 것임을 알았다.

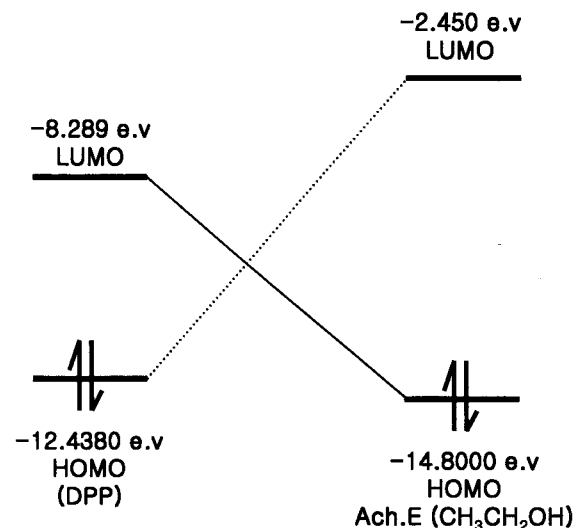


Fig. 6. Frontier molecular orbital (FMO) interaction between substrate *O,O*-diethylphenylphosphate(DPP) and model compound of acetylcholinesterase.

이러한 양자화학적인 파라미터들은 모두 고립 분자계(isolated system)의 조건에서 계산 된 것이므로 약물이 세포내 물 분자가 존재하는 조건에서 활성을 발현하는데 있어서 특히, 용매효과와 엔트로피(entropy)를 무시하여 약물의 흡수와 이동에 관련한 보정이 이루어져 있지 않기 때문에 이러한 문제점과 한계가 있음을 간과하지 않으면 안된다. 그러하다 하더라도 양자화학적인 파라미터들을 설명인자로 활용하여 구조-활성 상관성을 탐색하려는 방법은 앞으로 더욱 발전되어 효율적으로 활용하게 될 것이다.

이상과 같이 생체 내에서의 반응에 관여하는 수많은 설명인자(Hansch 등, 1995b)들 중에서 어떤 인자들을 선택하여 QSAR 식을 유도하는가에 따라 생물 활성을 보다 구체적으로 설명할 수 있기도 하고 그렇지 못할 수도 있으며 2D QSAR 기법이 3D QSAR 기법에 비하여 많은 정보를 얻을 수 있다. 이렇게 다양한 설명 인자들은 목적과 주제에 따라 선택될 수 있을 뿐 아니라, 화합물에 의한 생물반응을 표현하는데 있어서 그 수준을 질적으로 향상시키는데 많은 영향을 미친다. 따라서 약물과 수용체 사이의 상호작용을 분명히 하려면 약물의 구조에 대하여는 물론, 수용체의 본질에 대한 이해가 필요하나 수용체의 성질을 모두 알 수는 없다. 그러므로 수용체는 일정하다는 조건에서 생물활성 변화는 바로 약물의 구조변화에 의한 것으로 이해할 수밖에 없기 때문에 상술한 바와 같은 여러 유형의 설명 인자들(Accelrys)이 필요한 것이다.

그밖에 지시변수(indicator variable)를 특정한 목적으로 편리하고 유용하게 활용하기도 한다. 지시변수는 QSAR식을 적절하게 해석함에 있어서 이미 사용한 파라미터로는 해석이 미흡한 경우에 사용한다. 예컨대, 수소결합(Fujita 등, 1977), 특정위치 및 특정 결합이나 작용기 등에 의한 영향력 여부를 알고자 할 경우에는 지시변수를 활용하여 해결할 수 있으며 지시 변수만을 사용하는 방법은 Free-Wilson 법(Kubinyi, 1988)에 따른 일종의 변법이라 할 수 있다.

결론적으로 QSAR 기법은 통계적으로 귀납한 회귀식 즉, QSAR 모델을 산출하여 통계적인 폭과 확률의 범위내에서 성립되었음을 전제로 하며 생물 활성을 물리-화학적인 성질로 정량화한 것이다.

새로운 농약의 개발과정

새로운 약제의 개발은 일반적으로, (1) 우연한 발견(random approach), (2) 천연물로부터 유효성분 추출, (3) 생화학적 방법에 기초한 화합물 탐색, (4) 기존 약제의 변형(me too approach) 및 (5) 이론적 배경에 기초한 화합물의 고안(rational approach), 등 5가지 유형의 방법으로 탐색되고 개발된다.

이러한 방법들 중에서 가장 합리적인 방법은 앞서 언급한 설명인자들과 생물활성 사이의 상관 관계식을 사용하는 모델로서 QSAR(Chapman 등, 1978) 기법을 활용하는 방법이며 그에 관한 연구 결과들로부터 lead generation이 이루어 지고 예측을 통하여 생물 활성이 가장 우수한 물질을 도출하는 lead optimization 과정을 거치는 일련의 작업을 반복함으로써 먼저 유기화학적인 화합물로서의 범주를 벗어나지 못한 유효 화합물(hit compound)을 얻게된다. 이 과정에서 QSAR의 단점들을 보완하는 수단으로 Hansch식에 기초한 화합물의 생물활성 향상 방향을 제시하는 방향지표(decision-tree) 방법(Topliss, 1972)을 사용한다. 한 예로, 방향족 화합물의 치환기와 결 사슬을 수식하는 2가지 방법중에서 phenyl 고리상 치환기 변환 방법을 그림 7에 제시(M=more active, E=equiactive 및 L=less active) 하였다.

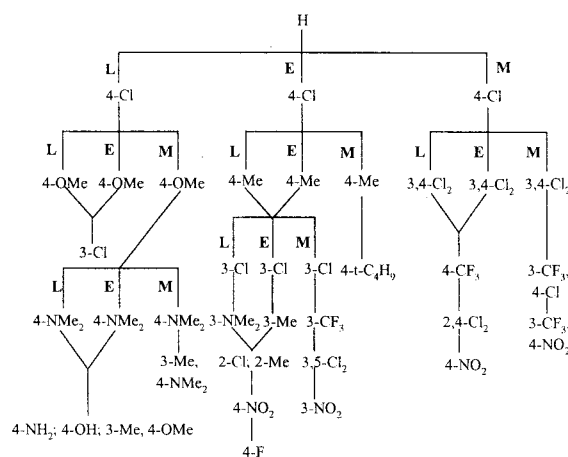


Fig. 7. Operational scheme in aromatic substitution (Topliss, 1972).

출발 물질로 비치환(H) phenyl-기에 먼저, 4-chloro-기를 도입한 치환체의 활성 정도를 확인한 다음에 방향 지표방법에 따라 단계적으로 치환기를 도입한다. 만약, 활성이 양호하였다면 Craig-plot(그림 4)에

따라 + π 와 + σ 효과에 의한 결과로 판단하여 3,4-dichloro-기를 도입하여 활성 정도를 점검한다. 점검 결과가 양호하였다면 $\Sigma\sigma$ 와 $\Sigma\pi$ 로 인한 결과이므로 이들 파라미터들의 값이 더 큰 치환기, 4-trifluoromethyl-기 등을 도입하여 앞서와 같은 절차를 따르게 되면 더 이상 많은 화합물을 합성할 필요성이 없이 가장 높은 활성을 가지는 화합물을 찾을 수 있게 된다.

이렇게 얻어진 유효한 화합물에 대하여 약 화학적인 검증을 거쳐서 선도 화합물(lead compound)을 얻게되며 다시 안정성과 유효성 등 약제로서 구비하여야 할 제반 요소들의 확인과정을 거쳐 최종적으로 목적하는 개발대상 후보 화합물(candidate drug)이 선정된다. 따라서 거의 전 과정을 거치는 동안에 물리-유기화학과 합성 유기화학은 물론, 통계학과 컴퓨터 화학 등의 역할이 대단히 중요하며 특히, QSAR 기법은 이들 3가지 유형의 화합물에 관련된 모든 정보들을 얻을 수 있는 가장 유용한 수단이다.

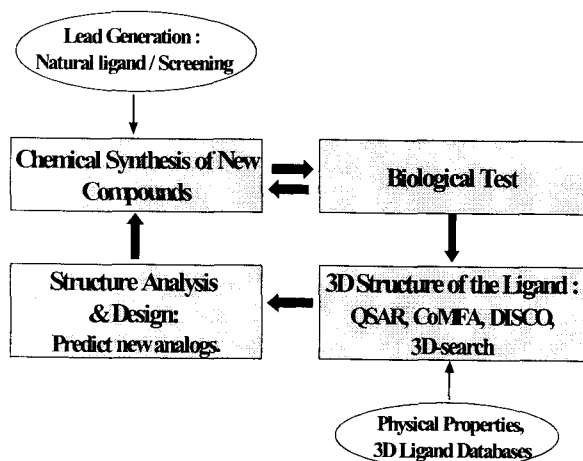


Fig. 8. Flow diagram of ligand-based drug design for hit and lead compounds.

이상과 같은 수직적인 탐색과 개발 과정은 그림 8에 제시된 바와 같이 화합물을 합성한 다음에 생물 활성 검증을 실시하고 그 결과를 토대로 QSAR을 분석하여 그 결과를 만족하는 화합물을 다시 합성하는 일련의 순환과정을 거치게 된다. 그러므로 새로운 농약을 개발하려면 어떠한 선도 물질이 발견되었을 경우, 그 물질 분자의 화학 구조식 중에서 약리 작용의 최적화 작업을 추진하는 과정을 분자 구조와 생리 활성간의 상관관계를 통하여 효과적으로 수행한다.

그러나 고효율 유기합성(HTOS; high throughput organic synthesis) 기술 (Gallop 등, 1994)과 고효율 검색(HTS; high throughput screening) 기술(Wexler 등, 1996)이 발전되므로서 새로운 약제의 개발과정이 기술 집약형으로 변화하고 있다.

인용문헌

- Accelrys: Cerius² QSAR+, Insight II, Catalyst program package (Imagene). Molecular Simulations Inc. & www.sinica.edu.tw
- Andrew, P. R. and D. A. Winkler (1984) The design and medical applications of transition state analogues, pp. 147., *In Drug Design; Fact or Fantasy?* (ed. Jolles, J. and K. R. H. Wooldbridge, ed.), Academic Press, London.
- Chapman, N. B. and J. Shorter (1978) *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*. Plenum Press, New York and London.
- Charton, M. (1981) Electrical effect substituent constants for correlation analysis., pp.119~251. Vol. 13. *In Progress in Physical Organic Chemistry*. (ed. R. W. Taft), John Wiley & Sons. Inc., Toronto.
- CMC (1996) *Computational medicinal chemistry; CMC modeling guid, computer aided molecular design, QSAR*. Faculty of pharmacy Utrecht university; www.cmc.pharma.un.nl, Netherland.
- Craig, P. N. (1971) Interdependence between physical parameters and selection of substituent groups for correlation studies, *J. Med. Chem.* 14:680~684.
- Cox, R. A. (1987) Carbocation, Ch. 9. pp. 292, *In Organic Reaction Mechanisms 1984* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Denney, R. C. (1969) *Named Organic Reactions*, pp.43, Butterworths & Co. Ltd., London.
- Dugas, H. (1989) *Bioorganic Chemistry*, Ch.3, pp.128. Springer-Verlag, New York.
- Dunn, W. J. III (1977) Molar refractivity as an independent variable in quantitative structure-activity studies. *Eur. J. Med. Chem.*12;109~127.
- Fleming, I. (1976) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Ch. 3., p.37. John Wiley & Sons,

- Toronto.
- Fujita, T. and T. Nishioka (1976) The analysis of the ortho effects. pp.49~89. Vol. 12. *In Progress Physical Organic Chemistry* (ed. R. W. Taft), John Wiley & Sons., Toronto.
- Fujita, T. (1983) Substitution effects in the partition coefficient of disubstituted benzenes: Bidirectional Hammett-type relationships. pp. 75~113, Vol. 14, *In Progress in Physical Organic Chemistry* (ed. Taft. R. W.). John Wiley & Sons., Toronto.
- Fujita, T., T. Nishioka and M. Nakajima (1977) Hydrogen-bonding parameter and its significance in quantitative structure-activity studies, *J. Med. Chem.*, 20;1071~1081.
- Gallo, R. (1983) Treatment of steric effect, pp.115~163. Vo. 14., *In Progress in Physical Organic Chemistry* (ed. Taft. R. W.). John Wiley & Sons., Toronto.
- Gallop, M. A., R. W. Barrett, W. J. Dower., S. P. A. Fodor and E. M. Gordn (1994) Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 1. Background and peptide combinatorial libraries, *J. Med. Chem.* 37:1233~1251.
- Hansch, C. and T. Fujita (1964) Rho-sigma-pi analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure, *J. Am. Chem. Soc.* 86:1616~1626.
- Hansch, C. and A. J. Leo (1979) *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. John Wiley & Sons, New York.
- Hansch, C. and A. Leo (1995b) *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. ACS Professional Reference Book, American Chemistry Society, Washington, DC.
- Isaacs, N. S. (1987) *Physical Organic Chemistry*, Ch. 4, Longman Scientific & Technical, New York, U.S.A.
- Johnson, C. D. (1980) *The Hammett Equation*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Kansy, M. (1996) Molecular properties, Ch.2., *In Structure-Property Correlations in Drug Research* (ed. Waterbeemd, H. V. D.). Academic Press, R. G. Landes Co. Austin.
- Knipe A. C. (1987) Addition reactions: Polar addition, Ch. 13. pp. 309 & pp. 400., *In Organic Reaction Mechanisms 1984* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Kubinyi, H. (1988) Free Wilson analysis. Theory, applications and its relationship to Hansch analysis, *Quant. Struct.-Act. Relat.* 7:121~133.
- Leo, A., C. Hansch and P. Y. C. Jow (1976) Dependence of hydrophobicity of a polar molecules on their molecular volume, *J. Med. Chem.* 19:611~615.
- Lowry, T. H. and K. S. Richardson (1981) *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Ch. 7, pp.508, Harper & Row Pub., New York.
- McCall, J. M. (1975) Liquid-liquid partition coefficients by high-pressure liquid chromatography, *J. Med. Chem.* 18:549~552.
- Richards, W. G. (1972) *Quantum Pharmacology*, Ch. 11., Butterworths. London, Boston.
- Schloss, J. V. (1988) Significance of slow binding enzyme inhibition and its relationship to reaction intermediate analogs, *Acc. Chem. Res.* 21:348~353.
- Shorter, J. (1981) Nucleophilic aliphatic substitution. Ch. 9. p.344. *In Organic Reaction Mechanisms 1979* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Shorter, J. (1982) Nucleophilic aliphatic substitution. Ch. 9. p. 344. *In Organic Reaction Mechanisms 1981* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Shorter, J. (1987) Nucleophilic aliphatic substitution. Ch. 10. p.319, *In Organic Reaction Mechanisms 1984* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Spillane, W. J. (1987) Reactions of acids and their derivatives. etc., Ch. 2. p.46, *In Organic Reaction Mechanisms 1984* (Knipe, A. C. and W. E. Watts ed.). John Wiley & Sons, Toronto.
- Sung, N. D. (2000) *Collected Works. Reaction Kinetics & Mechanism; Exploring QSARs.* pp.305~640, OB Planning Co.
- Swain, C. G. and E. C. Lupton, Jr. (1968) Field and resonance components of substituent effects, *J. Am. Chem. Soc.* 90:4328~4337.
- Taft, R. W. Jr (1965) *Steric Effects in Organic Che-*

- mistry (ed. Newman, M. S.). pp.556~675, Wiley & Sons, New York.
- Tomlin, C. ed., (1997) *The Pesticides Manual*, (11th ed.), p.140, p.677 & p.1163, Crop Protection Publications, Surrey, U. K.
- Topliss, J. G. (1972) Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design., *J. Med. Chem.* 15:1006~1011.
- Verloop, A., W. Hoogenstraaten and J. Tipker (1976) Development and application of new steric substituent parameters in drug design, Vol. 7., pp. 165~207. *In Drug Design* (ed. E. J. Ariens). Academic Press, New York.
- Westheimer, F. H. (1968) Pseudo-rotation in the hydrolysis of phosphate esters, *Acc. Chem. Res.* 1:70~78.
- Wells, P. R. (1963) Linear free energy relationships, *Chem. Rev.* 63:171~219.
- Wexler, R. R., W. J. Greenlee, J. D. Irvin, M. R. Goldberg, K. Prendergast, R. D. Smith and P. B. Timmermans (1996) Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy, *J. Med. Chem.* 39:625~656.
- Wohl, A. J. (1971) A molecular orbital approach to quantitative drug design, Ch.4, pp.381~449. Vol. 3., *In Drug Design* (ed. E. J. Ariens), Academic Press, New York and London.
- 성낙도, 박승희 (1983) Dimethyl-2,2-dichlorovinylphosphate (DDVP)의 분해반응에 관한 연구. *한국농화학회지* 26(2):125~131.
- 성낙도 (1984) 살충성, O,O-Diethylphenylphosphate 유도체들에 의한 acetylcholinesterase의 phosphorylation에 미치는 자유에너지 관계. *충남대 농업과학연구* 11(1):176~181.
- 성낙도, 박천규, 박문규, 권기성, 김태린 (1985) 핵자기 공명 분광법에 의한 *N*-benzylidene aniline 유도체중 imidoyl proton의 chemical shift에 미치는 자유 에너지 관계. *대한화학회지* 29(3):277~282..
- 성낙도, 박승희, 명평근, 전용구, 이천배 (1986) 살충성 O,O-diethylphenylphosphate 유도체의 형태와 반응성에 관한 분자 궤도론적 연구. *한국식물보호학회지* 24(4):231~238.
- 성낙도, 이숙주, 윤세중, 권기성, 김태린 (1988) *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*C*-phenoxyimidoyl chloride 유도체중 작용기들의 신축 흡수에 미치는 자유 에너지 관계. *대한화학회지* 32(5):507~509.
- 성낙도 (1989a) 1-(phenoxyethyl)benzotriazole 유도체중 methylene 양성자의 chemical shift에 관한 자유에너지 관계의 조성과 용매 의존성. *대한화학회지* 33(5):538~544.
- 성낙도, 명평근, 이천배, 유병태 (1989b) 살충성, O,O-dimethylphenylphosphate 유도체들에 의한 acetylcholinesterase의 phosphorylation에 관한 양자 약리학적 연구. *충남대 약학논문집* 2:21~26.
- 성낙도 (1989c) 왜, *m*-methyl 치환 살충제들은 강한 살충작용을 나타낼까? Phenyl *N*-methylcarbamate와 *m*-xylyl-*N*-methylcarbamate 유도체들에 관하여. *한국농화학회지* 32(2):170~177.
- 성낙도, 권기성, 김태린 (1989d) Strylylphenylsulfone 유도체의 가수분해 반응 메카니즘과 반응속도론. *대한화학회지* 33:120~126.
- 성낙도, 윤태용, 권기성, 김태린 (1990) 살충성 2-chloro-1-(2,4,5-trichlorophenyl)vinyl dimethylphosphate (Gardona)의 가수분해 반응메카니즘. *대한화학회지* 34(5):483~489
- 성낙도, 박현주, 박승희, 변종영 (1991) Benzotriazole계 유도체의 제조활성과 분자설계. *한국농화학회지* 34(3):287~294..
- 성낙도, 김현이, 박천규 (1994) 살충성 O,O-diethyl- α -cyanobenzylideneaminoxyphosphorothioate (Volaton)의 가수분해 반응메카니즘. *한국농화학회지* 37(2): 124~129
- 성낙도, 이찬복, 류재욱, 김대황 (1995a) 제조성 *N*-(2,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl-2-치환(Z)-6-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)benzenesulfonamide 유도체의 가수분해 반응 메카니즘. *한국농화학회지* 38(5):455~462..
- 성낙도, 유성재, 전동주, 김대황 (1995b) Phenylvinyl sulfone 유도체의 제조활성. *한국농화학회지*, 38:90~94.
- 성낙도, 이광재, 김용집, 김대황 (1996) 제조성 Flaza sulfuron의 Smile 자리옮김 반응. *한국농화학회지* 39(1):455~462.
- 성낙도, 유성재, 강문성 (1997) 살충성 imidacloprid의

- 가수분해 반응 메카니즘. 한국농화학회지 40(1):53~57.
- 성낙도, 유성재, 최경섭, 권기성 (1998) 살충제, Buprofezin의 가수분해 반응 메카니즘. 한국농약과학회지 2(1):45~52.
- 성낙도 (2002a) 정량적인 구조-활성상관 (QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발. I. 기본개념과 QSAR 기법의 유형. 한국농약과학회지 6(3):166~174.
- 성낙도 (2002b) 살충제, *O,O*-diethyl-*O*-(1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl)phospho-rothioate (Flupyrzofos)의 가수분해 반응 메카니즘. 한국농약과학회지 6(3):218~223.

Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. II. The linear free energy relationship (LFER) and descriptors

Nack-Do Sung* (*Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.*)

Abstract : Starting with linear free energy relationships (LFER), drug design to mimic of the activated complexes at transition state, and hydrolysis mechanisms to control the potency and residual properties of pesticides were introduced and summarized for the necessity. In order to understand the searching or development of new agrochemicals by two dimensional quantitative structure-activity relationship (2D QSAR) methodology, a series of the various descriptors, steric constants, electronic constants including quantum pharmacological parameters and hydrophobic constants were classified and discussed for results of the several studied cases. In addition, the processes of development of new agrochemicals by QSAR techniques were introduced simply.

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