한국농약과학회지 제6권 제4호(2002)
The Korean Journal of Pesticide Science
Vol. 6, No. 4. pp.279~286(2002)

제초성 3-Phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들의 정량적인 구조와 생장 저해 활성과의 관계

성낙도* · 이상호[1] · 김형래[1] · 송종환[1]

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, 한국화학연구원 생물의약연구부[1]

요약 : Quinclorac계의 새로운 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 기질 화합물로 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들을 합성하고 정량적인 구조와 벼(*Or-yza sativa L.*) 및 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 생장 저해활성(pI_{50})과의 관계(QSAR)를 분석하였다. 그 결과, 기질물질은 평면성 화합물로서 벼 보다는 논피에 대하여 비교적 높은(논피>벼) 생장 저해활성을 나타내었으며 벼는 전자적 성질(줄기: $\sigma_{opt.}$=0.49 및 뿌리: $R_{opt.}$=-0.15)에 그리고 논피는 줄기와 뿌리, 두 부위 모두 소수성($\pi_{opt.}$=0.37~2.40)에 의존적이었다. QSAR 모델로부터 논피에 대한 선택성 조건은 ortho-치환된 전자 밀게로서 소수성(π)이 2.40인 치환체가 phenyl 고리상에 도입되는 경우이었다. 그리고 고활성 분자로서 예측된 2-tolyl 또는 3-tolyl 치환체($\triangle pI_{50}$=1.26) 등은 선택성 징후가 엿보이는 화합물이었다.(2002년 10월 12일 접수, 2002년 12월 13일 수리)

Key words : QSAR, Quinclorac, herbicidal acrivity, 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazoles, Free-Wilson & Hansch-Fujita method.

서 론

Auxin 생장 조절제인 quinclorac(BASF, 1986)은 주로 직파답과 이앙답의 화본과 잡초인 논피를 폭 넓은 시기에 방제할 수 있는 quinolinecarboxylic acid 형의 제초제(Grossmann 등, 2000)로 작물에는 우수한 안전성을 가지며 외떡잎과 쌍떡잎 잡초를 효과적으로 조절하는 선택성이 큰 제초제이다.

최근에 논피에서의 효능은 quinclorac에 자극된 ethylene 등의 합성이 일어나는 동안, 특히 줄기 조직에서 cyanide의 축적으로(Mito 등, 1995; Koo 등, 1996) ACC synthase 활성을 자극하여 생장 저해증상이 유발된다고(Lopez-Martinez 등, 1998; Grossmann 등, 1995; 2000) 알려졌다. 그러나 quinclorac은 후작물 원예 채소에 대한 잔류문제로 인하여 처리량을 축소시키거나(구 등, 1993) sulfonylurea계 제초제와 같은 다른 제초제와의 혼합 처리나 토양 개량제 등을 이용하여 후작물에 대한 약해 발생을 억제시키려는 연구가 진행되고 있으며(국 등, 1992) 논 조건에서 quinclorac 유도체인 새로운 *O*-Quinolinylamidoxime 유도체들의 제초활성에 대하여(송 등, 1999) 보고되기도 하였다.

근래에는 저자들은 cyclohexenedione계 화합물들의 정량적인 구조와 제초 활성관계(2D QSAR)에 대하여 논의한 바 있으나(성 등, 2000a; 2000b; 2001; 2002), 본 연구에서는 auxin 계열의 새로운 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들을 합성하고(그림 1), Free-Wilson (Kubinyi, 1990) 및 Hansch-Fujita 방법(Broka 등, 1986)으로 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리에 대한 생장 저해활성에 미치는 정량적인 구조-활성관계(2D QSAR)를 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 사용된 시약들은 Aldrich, Acros 그리고 Fluka 제의 1급 시약들이었으며 대조물질로 quinclorac (BASF, 1986)을 사용하였다. 합성물의 구조는 주로 deu-

*연락저자

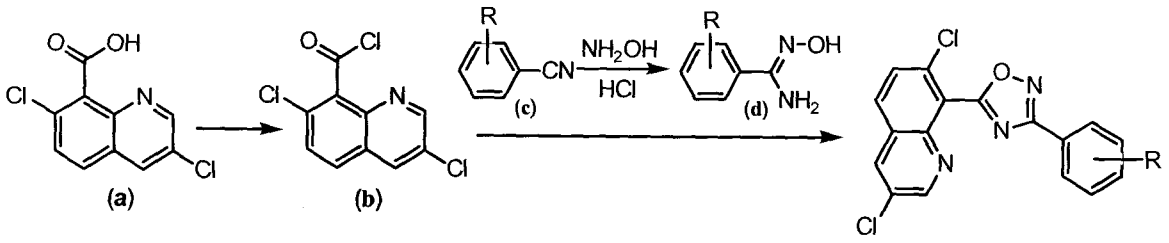

Fig. 1. General synthetic process of 3-substituted phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives as substrate.

terochloroform, deuteroacetone 및 deuterodimethylsulfoxide 등을 용매로 한 실온에서 tetramethylsilane을 내부 표준물질로 하여 Varian EM 360 모델(200 MHz)의 ^{1}H NMR spectrometer로 얻은 스팩트라로 확인하였다. 반응의 진행여부는 thin layer chromatography(TLC)를 이용하였으며 합성시 혼합물의 분리는 Merck사의 silica gel(75~230 mesh)이 채워진 column chromatography로 분리 정제하였다.

기질 유도체들의 합성

3,7-Dichloro-8-quinoline carboxylic acid (**a**)을 출발 물질로 3,7-dichloro-8-quinolinecarboxylic acid chloride, (**b**)를 만들었다. 그리고 다른 한편으로는 염기 촉매하에서 hydroxylamine hydrochloride를 R-치환-benzonitrile, (**c**)들과 반응시켜 amidoxim, (**d**)를 합성하였다. 이어서 다시 (**b**)와 (**d**)를 염기 존재 하에서 반응시켜 일련의 3-치환-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체를 합성(그림 1)하였다. 화합물, **1**~**17**은 치환 (R)-benzonitrile, (**c**)를 hydroxylamine hydrochloride와 반응시켜 얻은 *N*-hydroxy-R-치환-benzamidine, (**d**)를 (**b**)와 반응시켜 합성(유 등, 1997; 이, 2001)하고 표 2에는 이들의 녹는점(℃)을 정리하였다.

생장 저해활성 검정

생장 저해활성 검정대상 시료는 한국화학연구원 농약 활성 스크리닝 센터에서 분양 받은 동진벼(*Oryza sativa* L.)와 잡초인 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 종자를 사용하였다. 볍씨는 최아전에 종자 소독제인 스포탁 수화제에 24시간 침전 처리하고 1시간 동안 물로 씻어낸 후, petri dish(지름 약 90 mm)에 여과지를 깔고 증류수 10 mL를 넣어 채종하여 2 일간 발아시켰으며 피는 3 일간 발아시킨 것을 사용하였다. 약제처리는 petri dish에 여과지를 깔고 시약용 acetone에 녹인 일정 농도의 기질 화합물, 10 mL씩을 가하고 24시간 정도 방치한 후에 3% tween 20 용액을 첨가시켰다. 자엽초가 0.2 mm 정도 발아 된 것만을 골라서 petri dish 당, 6 개씩 채종하여 무 처리구(control)의 벼 종자가 2 엽기가 될 때까지 conviron II germinator(30~25 ℃, 습도 75%)에서 10일간 발아 생장시킨 후에 줄기와 뿌리의 생장길이(mm)를 각 각 측정하였으며, 이와 같은 실험을 3반복 완전 임의 배치 방법으로 수행하였다.

벼와 피 종자를 발아시킨 다음에 대조구와 약제 처리구에서 발아 10일 후에 줄기와 뿌리의 생장량(mm)의 측정값을 식(저해율 (%)={100-(시료 저해량/control의 저해량)}×100)에 적용하여 생장 저해율(%)을 구하였다. 관측된 생장 저해율(%)로부터 50% 저해율을 나타내는 농도(ppm)를 몰(M) 농도로 환산하고 몰 농도의 역의 대수(-log) 값을 취하여 다음 식(pI_{50}=-log {EC_{50}(ppm)/(분자량×1000)})에 따라 생장 저해활성값(pI_{50})을 구하였으며 50% 생장 저해율의 농도는 10^{-4}M~10^{-5}M 범위이었다.

구조-활성 관계식의 유도

기질 유도체들의 치환기 변화에 따르는 물리-화학 상수들과 제초활성과의 관계(QSAR) 식을 유도하기 위하여 먼저 Sybyl (Tripos associates) 프로그램(Ver. 6.8)으로 각 화합물들을 최적화하고 가장 안정한 형태를 simulated annealing 방법(Kerr 등, 1994)으로 탐색하였다. 그리고 탐색된 형태에 대하여 치환기와 기질분자 전체를 대상으로 한 물리-화학 상수들을 계산하였다. 계산에 사용된 물리-화학 상수들은 소수성 (Bodor 등, 1989; Ghose 등, 1987, 1988), 전자적 성질(Kenneth 등, 1990) 및 입체적인 성질(Gavezzotti, 1983)들을 나타내는 모든 가능한 50여개의 상수들을 상관 매트릭스를 통하여 선발하였다. 그리고 SAR식의 유도에 이

Table 1. Used physicochemical parameters as descriptors in this study

Symbols	Definitions
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital energy by MOPAC AM1 calculation. Measure the electrophilicity of a molecule as Lewis acid.
HOMO	Highest occupied molecular orbital energy by MOPAC AM1 calculation. Measure the nucleophilicity of a molecule as Lewis base.
R	Resonance constant by Swain-Lupton, $R=\sigma_p-0.921F$
Sigma (σ)	Measures the polar effect relative to hydrogen of a substituent in the *meta* or *para*-position. $\sigma=\log K_X-\log K_H$, $\sigma=\sigma_I+\sigma_R$
L & $B_1 \sim B_5$	STERIMOL parameters (Å) by Verloop-Hoogenstraaten multidimensional steric parameters.
DM	Dipole moment (Debye). The strength and orientation behavior of a molecule in an electrostatic field.
Pi (π)	Partition coefficient (log *P*) by desolvation free energy of water and n-octanol. $\pi_x=\log P_{R\text{-}X}-\log P_{R\text{-}H}$

용된 기질 물질들의 설명 인자로서 물리-화학 파라미터들은 표 1과 같다. 또한, 이들의 계산은 CLOGP (Ver.3.53), Hyper Chem.(Ver. 4.0) 및 MOL2MOL 프로그램(Compu. Chem)들을 각각 사용하여 얻었다. 치환체 별, 관찰된 생장 저해활성 값(pI_{50})들과 계산된 물리-화학 파라미터들은 Hansch-Fujita 및 Free-Wilson 방법에 따라 SAS program(Ver. 6.12)으로 SAR식을 유도하고 관련 통계값들을 구 하였다.

결과 및 고찰

기질분자의 구조와 활성

분자의 3D-구조와 관련된 설명인자에 관한 물리-화학 파라미터를 계산하기 위하여 분자 역학적인 방법으로 최적화 한 결과, 가장 안정한 형태는 평면성 구조이었다. 이는 기질분자 내 결합들이 짝 지은 이중결합(conjugate)으로 이루어져 단일결합의 회전이 억제된 때문이다. 그림 2에는 최적화 된 기질, **1**(최적화 에너지: 19.34 Kcal/mol, 위치 에너지: 41.65 kcal/mol 및 운동 에너지: 27.84 kcal/mol)의 중심분자로서 8-quinolinyl-1,2,4-oxadiazole 고리를 중심으로 3차원 공간상에 정렬된 정면(A)과 측면(B) 구조를 제시한 것인데 phenyl 고리상 치환기(R)가 변화하여 상이하게 중첩되는 양상에 따라 주로 정 전기성, 입체성 및 소수성 등, 3가지의 물리-화학적인 성질이 달라지게 된다.

표 2에는 합성된 기질 화합물, (**1**)~(**17**)의 녹는점과 두 초종에 대한 줄기와 뿌리 별, 생장 저해활성(pI_{50})에 관한 관측값(Obs.), 계산값(Cal.) 및 이 두 값의 차이(Dev.)를 각각 정리하였다. 이 자료로부터 두 초종의 부위별 생장 저해활성(pI_{50})은 벼(줄기=4.84~5.41 및 뿌리=4.19~5.81)는 평균 4.73~5.58 그리고 논 피(줄기=5.38~5.88 및 뿌리=5.02~6.64)는 평균 5.20~6.13 범위의 값을 나타내어 벼 보다는 논피에 대한 생장 저해활성이 비교적 높게 나타남을 알 수 있었다. 대조 물질로 사용한 quinclorac은 벼보다 논피에 대하여 현저하게 강한 저해활성을 보였으나 전반적으로

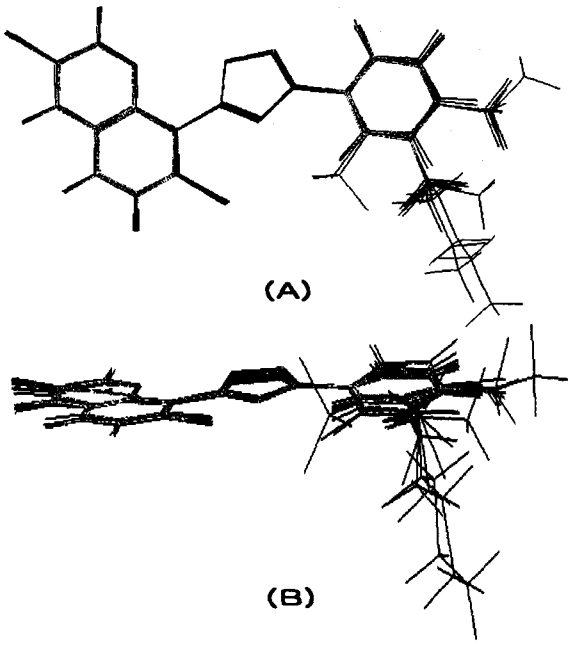

Fig.2. Alignment (A : front view & B : side view) of the potential energy minimized structure of substrate.

Table 2. Observed, calculated and deviation values of growth inhibition activities (pI_{50}) against shoot and root of rice plant and barnyard grass

No.	Substituents(R)	M.P.(℃)	*Oryza. sativa* L.						*E. crus-galli.*					
			Shoot			Root			Shoot			Root		
			Obs.	Cal.[a)]	Dev.	Obs.	Cal.[b)]	Dev.	Obs.	Cal.[c)]	Dev.	Obs.	Cal[d)]	Dev.
1	H	liq.	5.21	5.22	-0.01	5.44	5.33	0.10	5.77	5.75	0.02	5.51	5.57	-0.06
2	2-Trifluoromethyl	182	5.33	5.34	-0.01	4.84	4.97	-0.14	5.59	5.56	0.03	5.55	5.74	-0.19
3	2-Chloro-6-fluoro	185	4.84	4.84	0.01	5.00	4.96	0.05	5.62	5.64	-0.02	6.64	6.59	0.06
4	3-Hydroxy	197	5.26	5.28	-0.02	4.19	4.22	-0.03	5.38	5.38	-0.01	5.02	5.18	-0.16
5	3-Methyl	163	5.12	5.18	-0.06	5.17	5.37	-0.20	5.62	5.58	0.04	5.53	5.67	-0.15
6	3-Methoxy	213	5.36	5.29	0.08	4.93	4.96	-0.03	5.51	5.59	-0.08	5.57	5.24	0.33
7	3-n-Propoxy[e)]	202	5.29	-	-	5.10	-	-	5.43	-	-	5.57	-	-
8	3-n-Butoxy[e)]	182	5.41	-	-	5.34	-	-	5.44	-	-	5.54	-	-
9	3-Acetyl[e)]	195	5.36	-	-	5.81	-	-	5.55	-	-	5.65	-	-
10	3-Chloro	151	5.40	5.36	0.04	5.51	5.50	0.01	5.78	5.68	0.11	6.25	5.93	0.33
11	3-Trifluoromethyl	208	5.30	5.34	-0.05	5.37	5.13	0.24	5.46	5.56	-0.10	5.53	5.50	0.03
12	3-Nitro	226	5.31	5.34	-0.03	5.11	5.31	-0.20	5.39	5.52	-0.13	5.71	5.96	-0.25
13	3-Nitro-4-Bromo	211	5.33	5.34	-0.01	5.42	5.65	-0.22	5.88	5.91	-0.02	6.04	6.05	-0.01
14	4-Methyl	liq.	5.14	5.10	0.04	5.31	5.29	0.02	5.52	5.57	-0.05	5.53	5.61	-0.08
15	4-Acetyl[e)]	220	5.35	-	-	5.38	-	-	5.77	-	-	5.55	-	-
16	4-Bromo	199	5.28	5.28	0.00	5.72	5.49	0.23	5.63	5.60	0.03	5.61	5.53	0.09
17	4-Nitro	168	5.38	5.32	0.06	5.55	5.43	0.12	5.66	5.48	0.18	6.07	6.01	0.06
	Quinclorac[f)]		2.58						4.00					

[a)~d)]Calculated pI_{50} value from equations (1)~(4)., [e)]Outlier. [f)]Compared substance (Upland & Pre-emergence).

기질 물질은 quinclorac보다 큰 저해활성을 나타내는 경향이었다.

가장 높은 생장 저해활성(pI_{50})을 나타낸 화합물들을 살펴보면, 벼의 줄기는 3-butoxy-치환체, **8**(5.41) 그리고 벼 뿌리는 3-acetyl-치환체, **9**(5.81)로서 평균적으로 벼에 대한 생장 저해활성은 3-acetyl-치환체, **9**(5.58)가 제일 높았다. 또한, 논피 줄기에 있어서는 3-nitro-4-bromo-치환체, **13**(5.88) 그리고 논피 뿌리에 있어서는 2-chloro-6-fluoro-치환체, **3**(6.64)이 제일 높은 생장 저해활성을 나타내었다.

Hansch-Fujita 분석

먼저, 벼 줄기에 대한 생장 저해활성과 물리-화학 파라미터들과의 정량적인 상관 관계를 분석하기 위하여 유도된 (1)식에 따라 기질 화합물의 생장 저해활성은 전자적 성질(σ)과 입체효과(B_3)에 의존적이었으며 주로 적정값$(\sigma)_{opt.}$=0.49 수준의 비교적 강한 전자 끌게가 도입 될 경우에 높은 생장 저해활성이 예상된다. (1)식은 저해활성의 변이 중 92%($100r^2$)을 설명하는 상관식으로 벼 줄기에 대한 약해를 절감할 수 있는 즉, 생장 저해활성을 줄일 수 있는 조건은 σ상수의 적정값 보다 크거나 작은 값을 가지는 치환체가 도입되었을 경우이다.

$$pI_{50}(Ory.\ \text{shoot})=-0.58(\sigma-0.49)^2+0.32(\pm0.21)B_3 +4.23(\pm0.68)$$

(n=13, s=0.08, F=37.57, r=0.96) ····· (1)

벼 뿌리의 생장 저해활성을 설명하는 (2)식에 의하면, 활성은 공명(R) 상수와 εHOMO 에너지에 의존적이며 공명상수의 적정값이 $(R)_{opt.}$=-0.15로서 약한 전자밀게에 의하여 저해활성의 개선이 기대된다. 그리고 활성이 εHOMO 에너지에 의존적이므로 이온화 포텐셜에 영향을 받으며 이들 값이 음(εHOMO<0)의 값으로 증가 할 수록 분자의 친핵성도에 의존적으로 저해활성이 높아질 것으로 예상된다. 또한, 기질분자는 Lewis 염기인 전자쌍 주게로 작용하여 기질-효소간 착 화합물 형성반응에서 기질 분자중의 음하전 부분이 반응점으로 생장 저해활성 반응이 진행됨을 시사한다. 그러므로 기질분자의 oxadiazole 고리상 헤테로 원자들이 반응점으로 작용 할 것이다. 이 경우에 활성은 HOMO에너지 뿐만 아니라, 치환기의 공명상수

에 의존적이므로 약해를 감소하기 위한 조건은 R 상수의 적정값 보다 크거나 작은 값을 갖는 치환체 이어야 한다. (2)식에서 소수성 상수가 상관식에 포함되지 않은 이유는 기질분자가 생장 저해활성을 발현하는데 있어서 충분한 정도의 소수성을 이미 유지하고 있기 때문으로 설명된다(Hansch 등, 1964). 위와 같은 검토결과, 벼에 대한 약해를 감소시킬 수 있는 조건은 공명 상수로서 R=-0.15 이상의 강한 전자 밀게가 치환되어야 할 것이다.

pI_{50}(*Ory.* root)=-3.73(R+0.15)^2-1.46(±0.55)ε
HOMO-8.58(±5.28)
(n=13, s=0.541, F=17.09, r=0.92) ····· (2)

한편, 피의 줄기에 대한 (3)식은 상관성이 비교적 낮은 경향이나 생장 저해활성은 주로 소수성, π상수(π_x=log$P_{R\text{-}X}$-log$P_{R\text{-}H}$)의 적정값, $(\pi_2)_{opt.}$=0.37을 유지하는 치환기로서 쌍극자 능율(debye)도 생장 저해활성의 개선에 기여 할 것으로 기대된다. 특히, 약물의 생체내 흡수와 이행에 직접적으로 관여하는 소수성 상수와 생장 저해활성과의 포물선 관계는 기질 분자가 세포내 lipoidalaqueous phase를 통과하는 과정에서 반복되는 분배 평형과정으로 작용점에 이르는 확률에 관련된 자유 에너지의 척도인 소수성과 기질 농도와의 관계를 나타낸 것으로 기질분자가 50%의 생장 저해활성을 나타내는데 요구되는 소수성 값이 0.37임을 시사(Fujita, 1979) 한다.

pI_{50}(*Ech.* shoot)=-0.22(π_2-0.37)^2+0.24(±0.07)*DM*
+5.54(±0.06)
(n=13, s=0.06, F=7.14, r=0.84) ····· (3)

피 뿌리에 대한 (4)식으로부터 소수성 상수의 적정값은 $\pi_{opt.}$=2.40을 유지하는 치환기로서 전자 끌게의 세기가 클수록(σ〉 0) 높은 생장 저해활성이 예상되며 줄기에 비하여 뿌리의 경우에 더 큰 소수성이 요구($\pi_{opt.}$=줄기 〈뿌리)되고 있다. 따라서 피의 뿌리와 줄기 두 경우 공히, 생장 저해활성을 증가시킬 수 있는 조건은 소수성 상수의 적정치를 가지는 전자 끌게로서 쌍극자 능율이 큰 치환기가 도입되는 경우이다. 이 같은 조건을 만족하려면 Craig plot로부터(Silver- man, 1992) 전자 끌게(σ>0)이면서 소수성이 큰(π>0) 치환체 예컨데, 할로겐과 같은 치환기들이 도입되어야 할 것으로 생각된다.

pI_{50}(*Ech.* root)=-1.707(π-2.40)^2+0.64(±0.13)σ
-3.87(±2.64)
(n=13, s=0.56, F=12.97, r=0.90) ····· (4)

Carbamide와 *N*-methylcarbamoyl oxine 유도체들에 의한 보리의 줄기와 뿌리에 대한 생장 저해활성에 미치는 QSAR에 관한 보고에 의하면(Hansch 등, 1995), 뿌리에서 줄기로 이행하는데 있어서 소수성이 가장 중요한 요소로 작용하였으며 적정치는 $(\log P)_{opt.}$=1.90으로 알려진 바 있다.

결국, 벼의 약해 경감조건은 치환기(R)가 전자 밀게이어야 하는 반면에 논피의 생장저해 활성 증가조건은 적정한 소수성(π=0.37～2.40)을 유지하여야 하므로 대체로 이러한 조건들이 두 초종간의 선택성 요소로 판단된다.

Free-Wilson 분석

비 치환체, **1**을 기준으로 한 structural data matrix (이, 2001)를 근거로 Free-Wilson 분석(Kubinyi, 1988)을 실시한 결과에 따르면 생장 저해활성에 기여하는 치환기로서 전자 끌게인 fluoro, chloro 및 bromo 등, 할로겐 원자들을 위시하여 nitro-치환체들은 대부분 두 초종의 생장 저해활성에 기여하였다. 그러나 전자 주게인 methyl, methoxy, propoxy 및 butoxy-치환체들은 벼에 대해서 활성 감소를, 그리고 논피에 대해서는 활성에 기여하는 상반된 경향을 보이므로 선택성 징후를 보이는 작용기들로 판단되었다.

Methyl 및 hydroxyl-치환체는 두 초종의 활성에 상반된 기여(평균치) 효과를 나타냄으로써 특히, 논피의 생장 저해활성에 선택성을 나타낼 것으로 기대되었다. 그리고 치환체의 위치에 따라 ortho 및 meta-치환체는 활성에 기여를 하지 않았으며 두 초종 모두, ortho-치환체가 meta-치환체보다 활성에 크게(ortho> meta) 영향을 미치는 경향이었다.

고활성 분자의 예측

SAR식, (1)～(4)들을 이용하여 외삽(extrapolate)법으로 여기에서 다루지 않은 최적의 생장 저해활성을 갖는 새로운 화합물들을 예측하여 표 3에 정리하였다. 두 초종간 선택성 요건을 갖추고 있는 치환기들을 선발하기 위하여 벼에 대하여는 약해를 줄여야 하므로 예측된 생장 저해활성 값이 낮은 후보 화합물이 있는지를 검색하였다. 그 결과, 2-biphenyl 치환체의 경우, 가장 큰 제초활성 값과 선택성 징후를 보였다. 그 이유는 논피의 뿌리에 대한 (4)식으로부터 2-biphenyl 치

환체의 π값이 2.20으로 적정값($\pi_{opt.}$=2.37)에 가까운 값을 가지기 때문이다.

Table 3. The predicted growth inhibition activities[a] (pI_{50}) of unknown compounds.

No.	Substituents(R)	Shoot		Root	
		Ory.	*Ech.*	*Ory.*	*Ech.*
U1	2-Et, 4-CH_3CO_2-	5.64	5.77		
U2	2-Ethoxy, 4-Cl	5.38	5.58		
U3	3-Et, 4-Cl	5.52	5.29		
U4	4(2-CH_3)ph-			4.48	5.74
U5	4(3-CH_3)ph-			4.45	5.70
U6	3-ph[b]			4.52	5.73

Ech.: Barnyard grass, *Ory:* Rice plant. [a]The values were according to the equations, 1~4. [b]σ=0.06.

2-biphenyl 치환체의 고리상에 여러가지 치환체들을 도입한 결과, 줄기에 대하여는 좋은 치환체를 찾을 수 없었으나 뿌리의 경우에는 두 초종간 제초활성의 차이($\triangle pI_{50}$)가 나타나 논피에 대하여 선택성 징후가 향상 될 것으로 예상되는 약한 전자 끌게인 3-tolyl 치환체(σ=0.01), U5($\triangle pI_{50}$=1.26) 등을 선발할 수 있었다. 그러나 이들 화합물들은 초종간 활성의 차이가 크지 않으므로 높은 생장 저해활성과 선택성을 기대하기는 어려울 것이다.

인용문헌

BASF (1986) BAS 514H, Selective experimental herbicide for control of *Echinocloa, Ceschynomene, sesbaria,* and *Denanthe* in rice, BASF AF, Limbugerhof, FRG.

Bodor, N., Z. Gabanyi and C. K. Wong, (1989) A new method for the estimation of partition coefficient, J. Am. Chem. Soc., 111:3783~3786.

Broka J. B. and M. Randic, (1986) Application of string comparision techniques in QSAR studies, J. Comp. Chem., 7:176~188.

CLOGP program (Ver. 3.53), LogP, Calculation algorithm, Pomona College, Medicine Chemistry Project, Claremont, CA. U.S.A.

MOL2MOL program (Ver. 3.4), Compu. Chem, Software for chemistry, Vogtherrstr, 10 D-74676, Niedemhall, Germany.

Fujita, T. (1979) The significance in drug design and mode of action studies. Ch.3, pp.227. *In Structure*-Activity Relationships: Quantitative Approaches. Nankodo, Tokyo.

Gavezzotti A (1983) The calculation of molecular volumes and the use of volume analysis in the investigation of structure media and of solid-state organic reactivity, J. Am. Chem. Soc., 105:5220~5225.

Ghose A. K., G. M. Crippen and A. Ann (1987) Atomic physicochemical parameters for three demensional-structure-directed quantitative structure-activity ralationships. 2, Modeling dispersive interactions, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 27:21~35.

Ghose A. K., A. Pritchett and G. M. Crippen and A, Ann (1988) Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity ralationships III, Modeling hydrophobic interactions, J. Comp. Chem., 9:80~90.

Grossmann K. and J. Kwiatkowski, (1995) Evidence for a causative role of cyanide, derived from ethylene biosynthesis, in the herbicidal mode of action of quinclorac in barnyard grass, Pestic. Biochem. Physio., 51:150~160.

Grossmann K. and J. Kwiatkowski, (2000) The mechanism of quinclorac selectivity in grasses, Pestic. Biochem. Physiol., 66:83~91.

Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure activity relationship in pennicillin derivatives. J. Med. Chem., 1:691~694.

Hansch, C. and A. Leo (1995) Pesticides QSAR. Ch. 12, 484, *In* Exploring QSAR; Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC.

HyperChem (1993) HyperChem for windows (Ver. 6.5), Ch. 7. Chemical calculation, Hyper Cube Inc., Ontario, Canada.

Kenneth, J. M. (1990) Additivity methods in molecular polarizability, J. Am. Chem. Soc. 112:8533~8542.

Kerr, I. D., R. Sankararamakrishnan, O. S. Smart and

M. S. P. Sansom (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modelling via simulated annealing and restrained molecular dynamics, Biophysical Journal, 67:1501～1515.

Koo, S. J., J. C. Neal and J. M. DiTomaso, (1996) 3,7-Dichloroquinolinecarboxylic acid inhibits cell-wall biosynthesis in maize roots, Plant Physiol. 112:1383～1389.

Kubinyi, H. (1988) Free Wilson analysis. Theory, applications and its relationship to Hansch analysis, Quant. Struct-.Act. Relat. 7:121～126.

Kubinyi, H. (1990) The Free-Wilson method and its relationship to the extrathermodynamic appproach (eds. Sammes, P. G. and J. B. Taylor), *In* Comprehensive Medicinal Chemistry, 4, Pergamon Press., Oxford.

Lopez-Martinez, N., R. H. Shimabukuro and R. De-Prado (1998) Effect of quinclorac on auxininduced growth transmembrane proton gradient and ethylene biosynthesis in *Echinochloa* spp., Aust. J. Plant Physiol, 25:851～861.

Mito N. and B. Bennett, (1995) The diageotropica mutation and synthetic auxines differentially affect the expression of auxin-regulated genes in tomato, Plant Physiol, 109:293～297.

SAS (1966) SAS(r) Property Software (Ver. 6.12), SAS Institute Inc., Cary, NC. U.S.A.

Silverman, R. B. (1992) The organic chemistry of drug design and drug action, Ch. 2, p.41. Academic Press, Inc. Toronto.

Tripos associates; Sybyl program (Ver. 6.8), 1699 S. Hanely Rd., Suite 303, St. Louis, MO. 63144, U.S.A.

구자옥, 한성욱, 천상욱, (1993) Quinclorac 함량 감소를 위한 혼합처방의 가능성 연구, 한국잡초학회지 13(1):14～18.

국용인, 한성욱, 구자옥, (1992) 답후작의 quinclorac 잔류 피해에 대한 경감대책 연구, 한국잡초학회지 12(4):387～392.

성낙도, 송종환, 김경만 (2000a) 5-benzofuryl-2-[1-(alkyl-imino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,6-tetrame-thylbenzofuran-5-yl 치환체들의 제초활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지 4(3):34～39.

성낙도, 송종환, 김형래 (2000b) 5-benzofuryl-2-[1-(alkyl-imino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체중 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 제초 활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지 4(3):47～51.

성낙도, 송종환, 전동주 (2001) 5-benzofuryl-2-[1-(alkyl-imino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체중 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 제초 활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지 5(3):12～17.

성낙도, 송종환, 김형래 (2002) 광역동 6-benzofuryl-2-[1-alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycy-clohex-2-en-1-one 유도체의 제초활성에 미치는 N-alkoxy기의 영향, 한국농약과학회지 6(2):58～63.

송종환, 이수영, 홍경식, 성낙도, 유응걸 (1999) 새로운 *O*-Quinolinylamidoxime 유도체의 합성과 제초활성, 한국농약과학회지, 3(3):1～5.

이상호 (2001) 3-치환-5-quinolinyl-1,2,4-oxadiazole 유도체들의 제초활성에 관한 비교분자장 분석(Co-MFA), 충남대학교 대학원, 박사학위논문.

유응걸, 정근희, 이원희, 김재녕, 홍경식 (1997) 제초성 퀴놀리닐옥사디아졸 유도체, 대한민국 특허: 97-11302.

Quantitative structure-activity relationships for the growth inhibition activity of the herbicidal 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives

Nack-Do Sung*, Sang-Ho Lee[1], Jong-Hwan Song[1] and Hyoung-Rae Kim[1] (*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Daejon 305-764, Korea. and* [1]*Medicinal Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Daejon 305-606, Korea*)

Abstract : To improve the growth inhibition activities and selectivities for quinclorac family, novel 3-substituted phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives as the substrate were synthesized and their the activities (pI_{50}) against shoot and root of rice plant (*Oryza sativa* L.) and barn-yard grass (*Echinochloa crus-galli*) were measured. And the quantitative structure-activity relationships (QSARs) between physicochemical parameters of the substitutents (R) on phenyl group and the activities (pI_{50}) were analyzed quantitatively. According to the SAR analyses, the substrates of planar conformation showed higher herbicidal activities against barnyard grass than rice plant. The activities against rice plant depend on the electronic effect (shoots: $\sigma_{opt.}$=0.49 & root: $R_{opt.}$=-0.15) of substituents, whereas the activities against shoots and roots of barnyard grass depend on hydrophobicity ($\pi_{opt.}$=0.37~2.40). There were conditions of selective growth inhibition activity against barnyard grass when such a ortho-substituted electron donating substituents showing the hydrophobicity value, π=2.40 were introduced on the phenyl ring. The 2-tolyl substituent predicted from SAR equations was expected to have better growth inhibition activity and selectivity ($\triangle pI_{50}$=1.26) for barnyard grass.

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