

고추 역병균에 대한 3-phenylisoxazole과 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one 유도체들의 살균 활성에 관한 비교 분자장 분석 (CoMFA)

성낙도* · 이희철¹

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, 동부정밀화학 (주) 충청기술보급센터¹

요약: 일련의 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one(A)과 3-phenylisoxazole(B) 유도체 중, 치환-phenyl기가 변화함에 따라 metalaxyl 살균제에 대하여 감수성(SPC:95C C7105)이나 저항성(RPC: 95CC7303)을 나타내는 고추역병균(*Phytophthora capsici*)의 살균활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA) 결과를 검토하였다. 살균활성은 (A)가 (B)보다 큰 경향이었으며 활성을 나타내는 가장 안정한 기질 분자의 형태는 평면성에 가까운 구조이었다. 두 균주를 대상으로 살균 활성에 미치는 CoMFA 장을 계산한 바, 상대적인 기여도는 공히, 정전기장이 가장 우세하였고 소수성장 및 입체장은 비슷한 정도로 기여하였다. 또한, CoMFA 모델은 좋은 상관성과 높은 예측성($q^2 > 0.570$ 및 $r^2 > 0.968$)을 나타내었다. 등고도 분석으로부터 RPC에 대한 살균활성의 선택성 요소는 benzoyl-기의 ortho, meta(C14 및 C15) 위치에는 부피가 큰 치환체를 그리고 meta, para(C15 및 C16) 위치 부근에는 음하전을 생성하는 전자끌개가 도입되어야 할 것으로 판단된다 (2002년 6월 3일 접수, 2002년 6월 25일 수리).

Key words : 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-ones & 3-phenylisoxazoles, Fungicidal activity, Resistant (RPC) & sensitive (SPC), *Phytophthora capsici*, Comparative molecular field analysis (CoMFA), Partial least squares regression (PLS).

서 론

양성자성 호변 이성질체(prototropic tautomer)로 존재하는 isoxazole 유도체들은 제초제로서 뿐만 아니라 살충제 및 살균제 등의 광범위한 용도로 활용되고 (Lang 등, 1984) 있다. 특히, isoxazole을 모체로 하는 대부분의 3-isoxazolin-5-one 유도체들의 3-alkyl 치환체들은(Summers, 1968) 살균활성을 위시하여 다양한 생물활성(Sakhaikar 등, 1995)을 나타낸다.

최근에는 isoxazole 유도체인 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one 및 3-phenylisoxazole 유도체들의 합성과 metalaxyl 살균제(Gerritsms 등, 1988)에 대하여 감수성 및 저항성을 나타내는 고추역병균(*Phytophthora capsici*)의 살균활성에 관한 2D-QSAR(Kubinyi, 1993)이 검토된(성 등, 2001) 바 있다.

본 연구에서는 metalaxyl 살균제에 대하여 저항성

을 나타내는 고추역병균(*Phytophthora capsici*)을 방제할 수 있는 새로운 농업용 살균제를 탐색하고 개발하기 위하여 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one (A)와 3-phenylisoxazole (B) 유도체들이 metalaxyl 저항성(RPC)(Georgopoulos 등, 1981)이나 또는 감수성(SPC) 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 미치는 살균활성에 관한 3차원 구조-활성관계(3D QSAR)를 분석하는 방법중의 하나인 비교 분자장 분석(CoMFA)(Cramer 등, 1993)을 실시하고 그 결과를 검토하였다.

재료 및 방법

기질 물질로는 20종의 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one (A)와 3-phenylisoxazole (B) 유도체(이, 2001)를 사용하였다. 그리고 고추역병균(*Phytophthora capsici*) (Erwin 등, 1996)에 있어서 metalaxyl 살균제 저항성

*연락처

균(Georgopoulos 등, 1981)(RPC, 95CC 7303)과 metalaxyl 살균제 감수성 균(SPC, 95CC7105)(Gerritsms 등, 1988)에 대한 살균활성(pl_{50})은 소정의 방법으로 측정된(성 등, 2001) 값들을 활용하였다.

비교분자장 계산

비 치환체인 A1과 B13의 가장 안정한 형태를 찾기 위하여 분자 역학적 방법으로 forces field(Sorrento 등, 1991)와 Gasteiger-Huckel charge(Gasteiger 등, 1980)를 사용하여 증감 수렴 기준이 0.001 Kcal/mol 이 되도록 정하고 분자 내 단일결합이 15도 간격으로 회전된 24개의 형태들에 대한 전체 에너지(Kcal/mol)를 계산하여 최적화 된 주형분자와 모든 구조를 3D 격자 중에 정렬하였다.

CoMFA(Cramer 등, 1993)를 검토하기 위하여 리간드를 3D 격자 안에 놓은 다음에 격자의 다양한 격자점에서 리간드의 입체장과 정전기장을 계산한다. 입체장(Lennard - Jons potential)과 정전기장(Gasteiger-Huckel charge로부터 Coulomb potential은 1~2Å 간격으로 전하 +1의 Csp^3+ probe atom이 배열된 공간에 3D 격자를 18x20x22 Å 크기로 놓은 다음에 입체적이고 정전기적인 상호작용에 대하여 default truncation cutoff를 30Kcal/mol로 설정하여 입체장과 정전기장에 대한 CoMFA field를 Sybyl-CoMFA module로 계산하였다. 또한, 소수성장(Kellog 등, 1992)은 HINT(hydrophatic interaction technique) 프로그램으로 GRID 프로그램(Goodford, 1985) 중에 물 분자 probe를 사용하여 구하게 되는데 여기에서는 소수성(logP) 값을 부가독립변수로 대입하여 얻었으며 TOPKAT(HDI) 프로그램(Ver. 5.0)으로 계산한 값을 사용하였다.

부분최소제곱 분석

CoMFA식을 유도하기 위하여 입체장과 정전기장 등, CoMFA field matrix를 부분최소제곱(PLS) (Stahle 등, 1988) 방법으로 분석하였으며 잠재하는 변수인 조성의 적정한 수는 가장 작은 표준편차와 가장 높은 leave-one-out 교차확인(cross validate)된 q^2 값에 기초하여 선택된다. 여기에서 q^2 는 $q^2=1-PRESS/SSD$ 로서 PRESS(Predictive residual sum of squares)는 실측된 것과 예측된 독립변수의 제곱편차의 합이며 SSD(Sum of the squared deviations)는 모든 독립변수의 평균

치로부터 각 독립변수의 제곱편차의 합이다. 이와 같은 방법에 의하여 CoMFA식이 얻어지고 각 격자점(Grid point)에 관한 계수들의 CoMFA 장 별로 등고도(contour map)를 얻게 된다. 그리고 통계치 중, r^2 는 관측 값과 계산 값 간의 Pearson 상관성 이고(Cramer 등, 1988) q^2 는 교차 확인방법에 기초한 예측 값이다. 모든 계산은 Sybyl(Ver. 6.5) 분자 모델링 프로그램으로 Silicon Graphic O₂ R1000Sc Work station을 이용하였다.

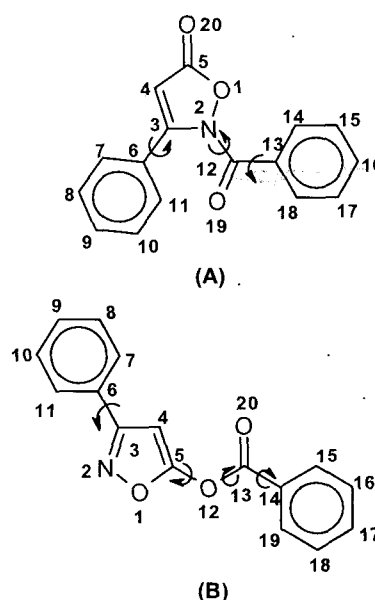


Fig. 1 . Numbering scheme of heavy atoms and torsion angles in (A) and (B) as substrates (S).

결과 및 고찰

기질분자의 형태

3D-QSAR 의 한 방법인 비교 분자장 분석(CoMFA)은 실질적인 활성 구조를 찾아내는 과정이 쉽지 않고 분자의 배열에 따라 그 결과가 크게 좌우될 수 있다는 단점을 가지고 있다. 그러나 분자의 공통된 특성을 입체장과 정전기장의 도식화를 통하여 가시적으로 보여줌으로서 pharmacophore를 규명하는데 도움을 주며 CoMFA 모델의 가장 중요한 역할은 CoMFA field의 특성을 이해함으로써 새로이 제시되는 화합물에 대한 생물활성 예측이 목적이다. 이러한 3D-QSAR 방법은 새로운 약제의 개발과 생물활성 물질을 탐색

하는 데는 물론이고 생물활성 물질의 성질을 최적화하고자 하는 여러 분야에서 특히, 중요한 도구로 사용되는 가장 유용한(Cramer 등, 1993) 방법이다.

살균활성을 발현하는 A, B 기질분자의 안정한 형태를 알아보기 위하여 그림 1에는 두 분자의 구조식과 분자 내 원자들의 번호를 나타내었다. 비 치환체, A1 및 B13 분자내 단일결합을 15도 간격으로 회전 한, 24개의 형태들에 대한 전체 에너지(Kcal/mol)를 계산하여 최적화하였으며 가장 낮은 에너지를 나타내는 이면각과 에너지는 각각 다음과 같다.

즉, A는 isoxazole 고리와 3-phenyl 고리간의 이면각, $\angle C4-C3-C6-C7=47.607^\circ(32.30 \text{ Kcal/M})$ 그리고 isoxazole 고리와 benzoyl-기 사이의 이면각이 각각 $\angle O1-N2-C12-C13=6.685^\circ(10.70 \text{ Kcal/M})$ 및 $\angle N2-C12-C13-C14=30.299^\circ(74.63 \text{ Kcal/M})$ 로 약간 비틀린 형태이었다. 그러나 B는 isoxazole 고리와 3-phenyl 고리간의 이면각, $\angle C4-C3-C6-C7=0.145^\circ(32.30 \text{ Kcal/M})$ 그리고 isoxazole 고리와 benzoyl-기 사이의 이면각이 각각, $\angle C4-C5-O12-C13=2.249^\circ(22.30 \text{ Kcal/M})$, $\angle O12-C13-C14-C15=0.813^\circ(7.30 \text{ Kcal/M})$ 및 $\angle C5-O12-C13-C14=-181.518^\circ(21.33 \text{ Kcal/M})$ 로 평면성 형태이었다. 따라서 A, B 두 기질분자는 isoxazole과 3-phenyl 고리가 콘쥬게이트 되어 평면성에 가까운 형태를 유지함으로써 활성을 나타내는 것으로 예상된다.

기질분자의 정렬

가장 안정한 형태의 A, B 분자에 대한 포개짐을 시도하여 정렬하였다(Klebe, 1993). 분자의 정렬은 비 치환체를 기준으로 phenyl 보다 benzoyl-기의 겹침 정도가 크므로 그림 2에는 표준 CoMFA 분석에서 사용된 CoMFA grid(18x20x22 Å) 범위에서 겹침 법칙에

따라 atom-by-atom fit로 정렬된 구조를 제시하였다. 최적화 된 비치환 주형 분자와 모든 구조는 benzoyl-기를 중심으로 두 구조가 잘 겹쳐짐을 확인하였으며 3-phenyl isoxazole은 부분적으로는 겹쳐진다. 그러나 A, B 분자 중 어느 것 하나와 완전히 중첩되지 않으므로 A와 B는 독자적으로 활성을 나타낼 것이라는 사실을 예측할 수 있었다. 이는 A, B 각 경우에 대하여 유도된 전보(성 등, 2001) 의 2D-QSAR 식에서 확인된 바가 있다. 그러나 CoMFA에서는 2D-QSAR의 경우와 달리 같은 유형의 분자가 아니라 하여도 적용이 가능하므로(Kim, 1993) 문제될 소지가 없다.

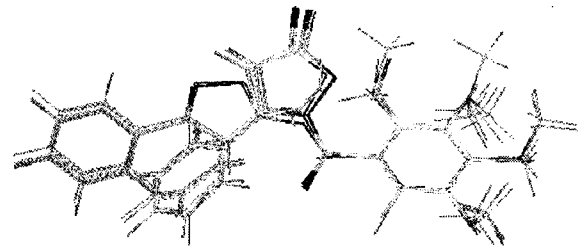


Fig. 2. Stereodiagram of the structural superposition of 18 potential energy minimized structures, according to a least-squares atom-by-atom fit. In this alignment the structures were used as training set to perform CoMFA analyses.

표 1에는 같은 조건에서 정렬된(n=20 및 outlier=2) A, B 유도체들의 RPC와 SPC에 미치는 살균활성(Gerrius 등, 1988)에 대하여 상대적으로 기여하는 입체장(steric)과 정전기장(electrostatic) 및 소수성장(logP)의 백분율(%)과 PLS 결과를 정리하였다.

Table 1. Summary of CoMFA correlation statistics between substrates and their fungicidal activities against metalaxyl-resistant (RPC) or metalaxyl-sensitive isolate of *P. capsici* (SPC)

Fungi.	CN ^{a)}	O ^{b)}	C ^{c)}	Conventional		Crossvalidated ^{d)}		RC ^{e)} (%)		
				s	r ²	s	q ²	Steric	Electro.	logP
RPC	19	1	6	0.027	0.968	0.123	0.571	28.3	48.2	23.4
SPC	18	2	8	0.014	0.995	0.158	0.634	29.8	53.7	16.5

^{a)}Number of compounds in data set, ^{b)}Outlier (RPC; 17, SPC; 9 & 18), ^{c)}Number of component, ^{d)}Obtained from the leave-one-out cross-validation, ^{e)}Relative contribution. s;Standard error, r²:Conventional correlation coefficient.

Table 2. Melting points, hydrophobicity (logP), observed and predicted fungicidal activity (pI₅₀) values *in vitro* against two fungi, and deviation from experimental values

No.	Substituents	Mp.(°C)	logP ^c	RPC			SPC		
				Obs.	Pred. ^{d)}	Dev.	Obs.	Pred. ^{e)}	Dev.
1 ^{a)}	H	156~157	3.48	3.67	3.67	0.00	3.70	3.70	-0.00
2 ^{a)}	4-Chloro	128~129	4.57	3.90	3.91	-0.01	3.98	3.98	0.00
3 ^{a)}	3,4-Dichloro	102~103	5.05	4.09	4.08	0.01	4.09	4.08	0.01
4 ^{a)}	3,5-Dichloro	158~159	5.05	3.94	3.97	-0.03	3.91	3.94	-0.03
5 ^{a)}	2,4-Dichloro	76~77	4.97	3.98	3.98	0.00	3.89	3.88	0.01
6 ^{a)}	4-Cyano	138~139	3.57	3.75	3.73	0.02	3.91	3.91	0.00
7 ^{a)}	2,3-Dimethoxy	94~95	3.70	3.95	3.95	0.00	3.77	3.78	-0.01
8 ^{a)}	3,4-Dimethoxy	109~110	3.79	3.92	3.90	-0.02	3.85	3.84	0.01
9 ^{a)}	3,5-Dimethoxy	124~125	3.87	3.78	3.78	0.00	3.82	-	-
10 ^{a)}	3-methoxy-4-methyl	123~124	4.12	3.79	3.82	-0.03	3.87	3.87	0.00
11 ^{a)}	4-Bromo-2-methyl	109~110	4.94	4.16	4.14	0.02	4.04	4.04	0.00
12 ^{a)}	2-Acetyl	115~116	3.44	3.97	3.97	0.00	3.97	3.97	0.00
13 ^{b)}	H	104~105	2.44	3.78	3.76	0.02	3.63	3.63	0.00
14 ^{b)}	4-Chloro	73~74	3.19	3.87	3.92	-0.05	3.79	3.81	-0.03
15 ^{b)}	3,5-Dichloro	114~115	3.68	4.01	3.99	-0.02	3.80	3.79	0.01
16 ^{b)}	2,4-Dichloro	99~100	3.61	3.96	3.95	0.01	3.80	3.80	0.00
17 ^{b)}	2,3-Dimethoxy	72~73	2.47	3.93	-	-	3.76	3.76	0.00
18 ^{b)}	3,4-Dimethoxy	148~149	2.53	3.92	3.94	-0.02	3.85	-	-
19 ^{b)}	3,5-Dimethoxy	93~94	2.61	4.04	4.06	-0.02	4.17	4.17	-0.00
20 ^{b)}	3-methoxy-4-methyl	105~106	2.83	3.94	3.90	0.04	4.09	4.09	0.00
	Metalaxyl	71~72		3.61			6.75		

RPC : Metalaxyl-resistant isolate of *P. capsici* (95CC7303), SPC: Metalaxyl-sensitive isolate of *P. capsici* (95CC7105), Dev.; Deviation. ^{a)}A, ^{b)}B, ^{c)}The values were calculated according to TOPKAT program (Ver. 5.0), ^{d),e)}Calculated pI₅₀ from eq. (1)^{d)} & (2)^{e)}.

CoMFA 모델의 상관성은 각각 RPC: $q^2=0.571$, $r^2=0.968$ (outlier : 17) 및 SPC: $q^2=0.634$, $r^2=0.995$ (outlier : 9 및 18) 이었고 잠재변수인 조성의 수는 각각 6과 8 이었다. 여기에서 q^2 는 외면 예측성을 의미하는 값이며 leave-one-out 교차확인 값으로 0.50 이상의 값을 나타내므로 매우 양호한 통계치를 보이고 있다. 또한, r^2 은 결정계수로서 내면 예측성을 암시하는 값으로 역시 0.95 이상을 상회하는 좋은 모델임을 증명하고 있으나 q^2 값 보다 r^2 값

이 크므로 이 모델은 안정성이 비교적 낮은 test set 임을 알 수 있다. 그리고 두 균주에 대한 살균 활성에는 공통적으로 정진기장이 가장 우세하였고 그 다음으로는 입체장 및 소수성장의 순서이었다.

살균활성과 비교분자장

기질 물질인 A, B 유도체 별로 치환기가 변화함에 따라 관측된 살균활성(Obs.)과 비교 분자장을 PLS분석하여 얻은 CoMFA식으로 계산하여 예측된 살균

활성(Pred.) 및 그들 값의 차이(Dev.) 그리고 같은 조건에서 대조 약제인 metalaxyl의 살균 활성 값을 위시하여 소수성 값(logP)을 표 2에 각각 정리하였다. 대체적으로 두 균주에 대한 살균활성은 A가 B보다 약간 컸으나(A>B) metalaxyl은 서로 다른 경향을 보였다. 즉, metalaxyl 감수성 균, SPC에는 기질 물질보다 현저히 높은 활성을 보이는 반면에 metalaxyl 저항성 균, RPC에는 기질 물질보다 오히려 낮은 활성을 보임으로서 저항성을 나타내고 있음을 알 수 있다. 이는 앞서 논의된(성 등, 2001) 바와 같이 metalaxyl과 기질물질의 구조와 반응성이 다르기 때문이다. 또한, 표 2에서 관측값(Obs.)과 (1) 및 (2) 식으로 계산하여 예측된 값(Pred.)과의 편차(Dev.)가 작은 값을 나타내므로 이들 식들은 살균활성을 잘 설명하고 있다. 그리고 기질 물질은 농업용 살균제가 가지는 가장 보편적인 logP=3.0 내외의 소수성 값을 갖는(Tanaka 등, 1995) 이상적인 화합물됨을 알 수 있다.

먼저, RPC 균의 살균활성에 관한 PLS 분석 결과로부터 얻은 CoMFA식은 다음 (1) 식과 같다.

$$pI_{50}(RPC)=1.099(\log P)+[\text{Steric}]+[\text{Electrostatic}]+3.368$$

$$(n=19, s=0.027, F=61.086 \text{ 및 } r^2=0.968) \quad (1)$$

(1) 식은 살균활성의 변이 중 96.8%(100r²)를 설명하는 식으로서 계산된 살균활성에 미치는 CoMFA 장은 가장 기여도가 작은 소수성장을 기준으로 입체장은 1.2배 정전기장은 2배정도 큰 경향을 나타내었다.

SPC균의 살균활성에 대한 PLS 분석결과 얻은 CoMFA 식은 다음 (2) 식과 같다.

$$pI_{50}(SPC)=0.651(\log P)+[\text{Steric}]+[\text{Electrostatic}]+3.501$$

$$(n=18, s=0.014, F=234.020 \text{ 및 } r^2=0.995) \quad (2)$$

(2) 식 역시, (1) 식과 더불어 살균활성의 변이 중 99.5% (100r²)를 설명하는 식으로 그림 3은 (2) 식에 의하여 계산된 예측값(Pred.)과 측정값(Obs.)과의 관계를 그래프로 나타낸 것인데 두 값들이 일직선상에 일치하므로 예측된 결과가 고추 역병균의 살균 활성 관계를 잘 설명하고 있다. (2) 식으로부터 CoMFA 장은, 가장 기여도가 작은 소수성장을 기준으로 입체장은 1.8배 정전기장은 3.2배정도 컸으며 RPC의 경우에

비하여 다소 작은 소수성장이 살균활성에 영향을 미치는 경향을 나타내었다.

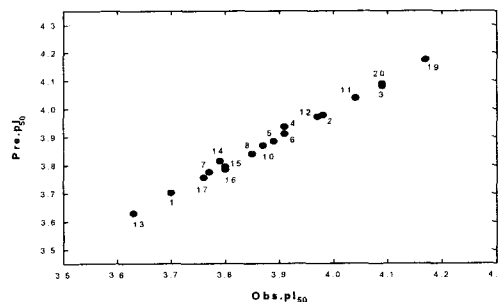


Fig. 3. Relationships between predicted for the CoMFA and observed pI₅₀ (SPC) values of substrates (eq. 2).

Table 3. Observed fungicidal activity (pI₅₀) values *in vitro* against *P. capsici* and predicted values of out-liers and unknown compounds

Fungi No.	Substituents	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev.
17 ^{b)}	2,3-(CH ₃ O) ₂	3.93	3.92	0.01
RPC	U 2-CH ₃ -3-(CH ₃) ₃ CO-4-Br		4.17	
	U 2-C ₆ H ₅ -3-(CH ₃) ₂ CHO-4-Br		4.15	
9 ^{b)}	3,5-(CH ₃ O) ₂	3.82	3.84	-0.02
SPC	18 ^{b)} 3,4-(CH ₃ O) ₂	3.85	3.91	-0.06
	U 3,4-(Cl) ₂ -5-C ₆ H ₅ CH ₂		4.02	

RPC:95CC7303, SPC:95CC7105, U: Unknown, Dev.; Deviation. ^{a)}Calculated using CoMFA model with atom fit alignment, ^{b)}Outlier.

등고도 분석

살균활성이 A가 B보다 컸으므로 A의 비치환체, 1을 택하여 그림 4에는 두 균주에 대한 살균활성에 관한 CoMFA 등고도를 나타내었다.

먼저, RPC에 대하여는 benzoyl-기상 carbonyl 기반대편의 ortho, meta(C14 및 C15)에는 부피가 큰 치환체가, isoxazole 고리상 C4와 phenyl-기의 meta(C8)에는 부피가 작은 치환기가 도입되어야 할 것이다. 그리고 isoxazole 고리상 carbonyl 탄소원자(C5)와 benzoyl-기의 ortho, meta(C14 및 C15) 위치는 양하전이, meta, para(C15 및 C16)에는 음 하전이 생성되

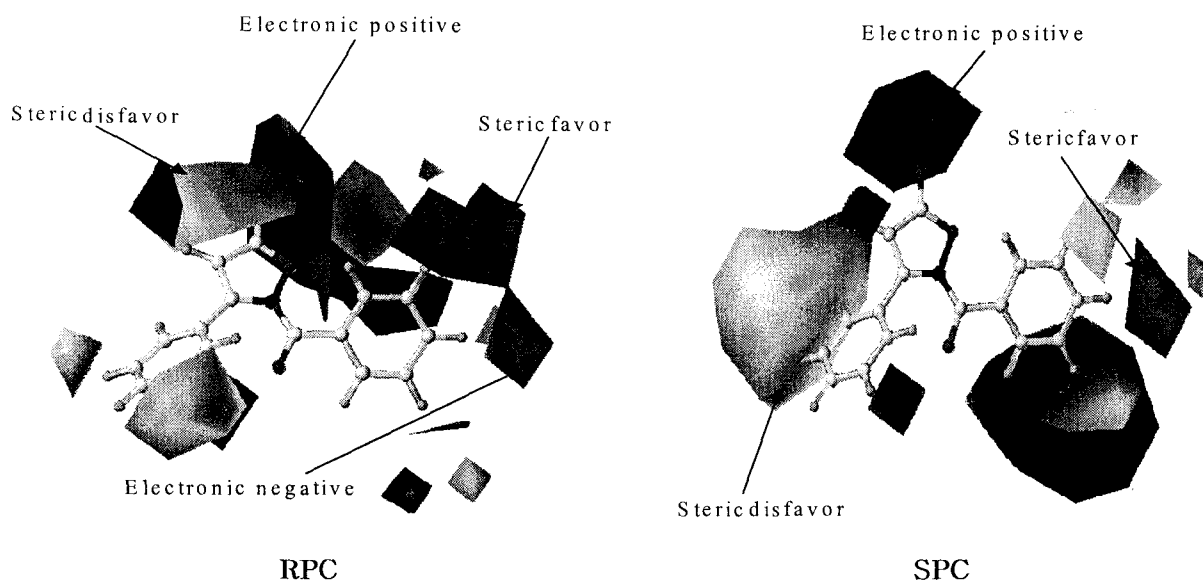


Fig. 4. Steric and electrostatic contour map from CoMFA model for the fungicidal activators of RPC and SPC. Favoring activity: green, steric favor: yellow, steric disfavor: blue, electronic positive; red, electronic negative.

있을 경우에 활성이 증가할 것이다. 또한, SPC에 대하여 benzoyl-기의 meta(C15 및 C17)와 isoxazole 고리 상 탄소원자(C4)와 phenyl-기의 ortho, meta(C7 및 C8)에는 부피가 작은 치환기가, 반면에 para(C16)에는 부피가 다소 큰 치환기가 도입되어야 할 것이다. 또한, benzoyl-기의 carbonyl 기와 같은 방향의 ortho, meta(C16 및 C17)에는 전기적으로 양 하전이 생성되는 경우에 활성이 증가할 것이 예상된다. 여기에서 특히, isoxazole 고리 carbonyl 탄소원자(C5)의 양 하전이 살균활성에 기여할 것이라는 사실은 2D QSAR 검토에서도 이미 지적된 바 있다(성 등, 2001).

이상과 같은 검토결과, 두 균주에 대한 살균활성의 요건은 대체로 비슷하나 metalaxyl 저항성 고추역병균, RPC만을 선택적으로 저해하여 그 활성을 증대시킬 수 있는 요소는 다음과 같다. 즉, benzoyl-기상 ortho, meta(C14 및 C15) 위치에는 부피가 큰 치환체가 그리고 meta, para(C15 및 C16) 위치 부근에는 음 하전을 생성하는 전자끌개들이 치환되었을 경우에 선택성과 활성이 증가할 것으로 판단된다. 특히, 정전기장이 CoMFA장 중에서 상대적인 기여도가 제일 큰 경향이였으므로 meta, para(C15 및 C16) 위치에 음하전(red)을 생성하는 조건이 주된 선택성 요소로서 가장 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다.

한편, 표 3에는 PLS 분석 시 leave-one-out 교차확인

값 q^2 과 결정계수, r^2 값에 나쁜 영향을 미치므로 분석 대상에서 제외되었던 화합물(outlier)들과 여기에서 다루지 않은 몇 가지 화합물(U)에 대하여 CoMFA 모델로 예측된 결과를 제시하였다. 여기에서 화합물 U들은 등고도 분석(그림 4)에 따라 제안된 화합물들로서 RPC의 경우에는 4-bromo-2-methyl 치환체, 11(Pred. pl_{50} :4.14) 보다는 약간 상회하거나 비슷한 경향이였으나 SPC의 경우에는 3,5-dimethoxy 치환체, 19(Pred. pl_{50} :4.17) 보다 낮은 값을 보였다. 이들 예측값(Pred)들이 측정치(Obs.)와 매우 가까운 값을 나타내고 있으나 일치하지 않는다고 할지라도 CoMFA 모델을 사용한 예측치는 전체 내에서 알려져 있지 않은 이들 화합물이 나타내는 활성효과와 메카니즘을 이해하는데 중요한 의미를 갖는다.

감사의 글

본 연구는 2002년도 농과계 특성화 대학(인삼, 과채류) 지원 보조금에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

인용문헌

Cramer, R. D. III, J. D. Bunce, D. E. Patterson and I. E. Frank (1988) Cross-validation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies.

- Quantum. Struct. Act. Relat. 7:18~25.
- Cramer, R. D. III, S. A. Deprivers, D. E. Patterson and D. E. P. Hecht (1993) Comparative molecular field analysis. pp. 443-485, *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Erwin, D. C. and O. K. Ribeiro (1996) *Phytophthora* Diseases World-wide. The American Phytopathological Society, APS press, St. Paul.
- Gasteiger, J. and M. Marsili (1980) Iterative partial equalization of orbital electronegativity-A rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*. 36:3219~3228.
- Georgopoulos, S. G. and A. C. Grigoriu (1981) Metalaxyl-resistant strains of *Pseudoperonospora cubensis* in cucumber in green-houses of southern green, *Plant Dis.* 65:72 9~731.
- Gerritsms, O. C. M., J. Ideler, K. Pie and G. C. M. Velthuis (1988) Antifungal modes of action of metalaxyl, cyprofuram, benalaxyl and oxadixyl in phenyl amide-sensitive and phenylamide-resistance strains of *Phytophthora megaspermas* f. sp. *medicaginis* and *Phytophthora infestans*, *Crop. Prot.* 7:347~355.
- Goodford, P. J. (1985) A computational procedure for determining energetically favorable binding site on biologically important macromolecules, *J. Med. Chem.* 28:849~857.
- HDI: Health Design Inc., 183 W. Main St., Rochester, New York, 14604. U.S.A.
- Kim, K. H. (1993) Comparison of classical and 3D QSAR. pp. 619-642, *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Kellog, G. E. and D. J. Abraham (1992) KEY, LOCK, and LOCKSMITH: Complementary hydrophatic map predictions of drug structure from a known receptor-receptor structure from known drugs, *J. Mol. Graph.* 10:212~217.
- Klebe, G. (1993) Structural alignment of molecule. pp.173~199. *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Kubinyi, H. (1993) QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. Ch. 3~5., VCH, New York.
- Lang, S. A. and Y. I. Lin (1984) Isoxazoles and their benzo derivatives, pp. 130, *In* Comprehensive Heterocyclic Chemistry (ed. Katritzky, A. R. and Rees, C. W.), Pergamon Press, New York.
- Sakhaikar, S. S., G. M. Khandekar, S. D. Sahasrabudhe, C. K. Rao and D. C. Lathbury (1995) Herbicidal 3-(hetero)aryl-4-acylisoxazole compositions and compounds. GB. 2,284,600.
- Sorrento, L., C. Silipo and A. Vittoria (1991) Rational approach to the design of bioactive compounds: Proceedings of the European symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships, Vol. 16., New York.
- Stahle, L. and S. Wold. (1988) Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research, *Progr. Med. Chem.* 25:292-334.
- Summers, L. A. (1968) Isoxazolinone fungicides, *Chem. Abst.*, 68: 87,286y.
- Sybyl programe (Ver. 6.5) Tripos Associates, 1699 South Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO 63144, USA.
- Tanaka, S., M. Takahashi, Y. Funaki, K. Izumi, H. Takano and M. Miyakado (1995) Hydrophobicity and systemetic activities of fungicidal triazoles and bleaching herbicidal compounds. Ch. 8., pp. 114, *In* Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry (ed. Hansch, C. and T. Fujita). ACS Symposium Series 606., American Chemical Society, Washington, DC.
- 이희철 (2001) 2-benzoyl-3-phenylisoxazol-5-one 유도체의 합성과 항균활성에 관한 2D 및 3D 구조-활성 관계, 충남대학교 대학원, 석사학위 논문.
- 성낙도, 유성재, 이희철 (2001) 3-phenylisoxazole 및 2-benzoyl-3-phenylisoxazol-5-one 유도체의 합성과 살균활성에 관한 구조-활성 관계, *한국농약과학회지*, 5(4):20~26.

Comparative molecular field analyses (CoMFA) on the antifungal activity against phytophthora blight fungus of 3-phenylisoxazole and 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one derivatives

Nack-Do Sung* and Hee-Chul Lee¹(Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea., Dongbu Fine Chemicals Co., Chungchung Province Technology Diffusion Center, 293-2, Sonchong-Dong, Daedug-Gu, Daejeon 306-040, Korea¹)

Abstract: 3D-QSAR between fungicidal activities (pI_{50}) against metalaxyl-sensitive (SPC: 95CC7105) or metalaxyl-resistant (RPC: 95CC7303) isolate of phytophthora blight fungus (*Phytophthora capsici*), and a set of 3-phenylisoxazole (A) and 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazole (B) derivatives as substrates were conducted using comparative molecular field analyses (CoMFA). The antifungal activities of (A) were generally higher than those of (B). And it is assumed that the most stable conformation of the active substrate was approximately planar from conformational search. The CoMFA models proved a good predictive ability and suggested that the electronic field of substrates were higher than hydrophobic field and steric field requirements for recognition forces of the receptor site. And the factors were strongly correlated (cross-validated $q^2 > 0.570$ & conventional $r^2 > 0.968$) with the fungicidal activities. According to the CoMFA analyses, the selectivity factors for RPC suggested that the sterically bulky groups (C14 & C15) and electron withdrawing groups (C15 & C16) have to be introduced to the ortho, meta and para-position on the benzoyl moiety of substrates.

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