

# 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발

## IV. 국내의 연구 동향과 전망

심 낙 도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

(2003년 6월 19일 접수, 2003년 8월 4일 수리)

Biological Hammett Equation에 기초하여 Hansch-Fujita식으로 제안된 정량적인 구조 활성상관(QSAR) 기법 (Sung, Nack-Do (2002) Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. *Kor. J. Pestic. Sci.* 6: 166-174, 231-243 및 7: 1-11)에 따른 새로운 농약의 탐색과 개발에 관련하여 1990년도를 전후한 국내에서 이루어진 QSAR 기법중 주로 2D QSAR기법의 활용연구 현황에 대하여 조명하였다.

**Key words:** Hansch-Fujita식, 구조활성 상관(QSAR)기법, 국내 2D-QSAR 활용 연구현황

### 서 론

새로운 농약을 탐색하고 개발하는데 있어서 필수적인 수단으로 활용되는 Hammett의 자유 에너지 관계(LFER)식에 기초한<sup>1)</sup> 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법<sup>2)</sup>들은 저자의 3회에 걸친 2D-QSAR<sup>3,4)</sup> 및 3D-QSAR<sup>5)</sup> 기법과 그 활용에 관한 총설에서 언급한 바와 같이, 새로운 데이터 분석 방법과 분자설계(CAMD)<sup>6)</sup> 방법으로서 매우 빠른 속도로 발전을 거듭하고 있다. 더욱이 이들 기법은 농약개발 분야에 있어서 응용 범위의 확대와 기법상의 효율성 제고에 크게 기여하고 있기 때문에<sup>7)</sup> 물리-유기화학에 기초한 QSAR 기법에 대한 의존도는 앞으로 더욱 증대 될 것으로 믿어 의심치 않는다.<sup>8)</sup>

주지하는 바와 같이, 선진국들의 약품개발 산업은 비약적인 발전을 거듭하여 자국의 국력 신장에 크게 기여하고 있는 반면에 국내의 농약산업은 선진 외국의 기술력과 자본으로 잠식되어 황폐화 되어 있을 뿐만 아니라,<sup>9)</sup> 농약 개발에 관련한 학문적인 기반마저 매우 열악하다. 그럼에도 불구하고 국내 농약산업 현장과 농약학 분야는, 농약의 탐색과 개발에 관련한 연구보다는 거의 전량 수입된 원제를 제제화하거나 이미 상용화된 농약에 연루된 연구들만이 이루어지고 있는 현실이다. 그러나 존재의 기로에 선 국내 농약산업이 처한 위기가 시급히 극복될 수 있도록 선도하고 노력하는 가운데 미래의 핵심 산업인 생물산업(BT: Biotechnology)과 정보산업(IT: Information technology) 그리고 나노산업(NT: Nanotechnology)이 통합된 지식기술 집약 형태로 더욱 발전하는 과정에서 신약개발을 위시한 정밀화학 분야의 근간을 이루는 QSAR 기법은 그 중추적인 역할을 다 할 것이며 국가 경쟁력 또한, 진일보 향상 될 것이다.

앞서 QSAR기법에 관한 총설에서 논의한 바와 같이, ligand-

based approach 방법인 2D 및 3D-QSAR 기법들은 비교 우위적이지 아니라 상호 보완적이다.<sup>3,5)</sup> 따라서 기질분자와 수용체사이의 반응인 생물활성의 본질을 이해하고 기질분자를 설계(molecular design)하는데 있어서는 기질분자의 물리-화학적 성질에 관련한 여러 가지의 다양한 설명 인자들을 활용함에 따라<sup>4)</sup> 2D-QSAR기법이 3D-QSAR기법 보다 기질분자에 대한 더욱 구체적인 정보들을 얻을 수 있다. 그러므로 본 총설(IV)에서는 1990년대를 전후하여 국내에서 이루어진 2D-QSAR<sup>2)</sup> 기법의 활용에 관한 연구들을 돌아보고<sup>10)</sup> 또한, 전망하므로써 “새로운 농약의 탐색과 개발”에 관련한 연구가 나아갈 바 전환점이 되었으면 한다.

### Hansch 이후 1980년대 까지

1932년 Hammett 이론이 제안되어 30년이 지난 1962년, Hansch에 의하여 근대적인 QSAR 기법이 알려졌으며 유기 화합물의 구조와 반응성에 대한 자유에너지 관계(LFER)<sup>11)</sup>를 설명하는 다음과 같은 Hammett<sup>12)</sup>식이 그 광범위한 활용성에도 불구하고 이론 제안자인 Hammett가 노벨상 수상자가 되지 못하였던 불운(?)을 안타깝게 생각한 적이 많았다.

$$\sigma = \log K_x - \log K_H, \log k_x = \rho\sigma + \log k_H$$

1960년대 초, Hansch 박사에 의하여 Biological Hammett Equation ( $\log(1/C) = \rho\sigma$ )에 대한 접근이 이루어지던 시기에 Fujita 교수가 함유하여 화합물의 소수성(hydrophobicity)이 생물활성을 설명하는 변수(설명인자)에 연관되었음을 암시하여( $\log(1/C) = \rho\sigma + \pi$ ) 크게 보완되었다. 이후, 세포내 lipid 막의 통과에 따르는 소수성( $\log P$ )의 “random walk” 이론에 기초하여 비로서 QSAR 기법의 토대가 되는 다음과 같은 Hansch식이 제안되어 주로 생물활성은 전자효과( $\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R$  및  $\sigma = fF + rR$ ), 소수성 효과( $\pi_x = \log P_x - \log P_H$ ) 및 입체효과( $Es^c = Es + 0.306(n-3)$ )의 선형 대수의 합으로 설명되기에 이르렀다.<sup>4)</sup>

\*연락처

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

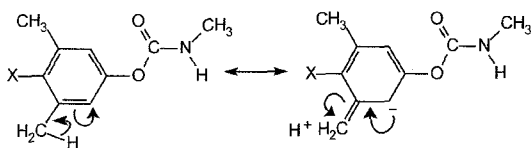
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

$$\log(1/C) = a(\pi) - b(\pi)^2 + \rho\sigma + E_s + C$$

1984년 저자에 의하여 국내 농화학계에 맨 처음 소개된 QSAR 관련 연구로는 살충성 organo phosphate 유도체들에 의한 acetylcholinesterase의 활성저해 반응에서 *m*-methyl 치환체들은 공명(resonance)효과가 장(field)효과 보다 현저히 크게 나타낸다는(R) F 사실을 보고한 것이었다.<sup>13)</sup> 또한, 분자 궤도론(MO)적인 연구로부터 이러한 반응은 경계 궤도함수 이론(frontier orbital theory)에 따라 charge-control 반응과 orbital-control 반응이 같은 경향으로 일어나는 SN<sub>2</sub>형의 반응성을 나타낸다는 사실을 알았다.<sup>14,15)</sup> 그 이전에는 Hammett 식에 기초한 치환기 효과로부터 알려지지 않은 유기반응 중, 가수분해 반응 메커니즘을 규명하는 연구들을 위시하여 azomethine 결합의 적외선(IR) 신축진동과 가용매 분해반응(solvolysis)에 관한 연구들에 국한되었다.<sup>10)</sup> 그러나 앞서의 acetylcholinesterase의 활성저해 반응에 기초하여<sup>16)</sup> 왜, *m*-methyl 치환 살충제들은 강한 활성을 나타낼까? 라는 주제의 연구에서 phenylcarbamate 유도체 중, *m*-methyl 치환체들은 앞서 phenylphosphate의 경우와 같이 이들 두 효과의 비율인 blending coefficient(λ 및 λ')로부터 장 효과 보다 공명 효과가 크게 영향을 미친다는(R) F 결론을 얻었다.

$$\lambda = (\rho_R/\rho_I) \text{ 및 } \lambda' = (r/f)$$

이 같은 사실로부터 정량적으로 다루어 진바 없는 이들 phenylphosphate와 phenylcarbamate, 두 살충성 유도체들의 phenyl-치환기(X)가 다양하게 변화함에 따른 살충 활성과의 관계에 대한 LFER은 물론, 확장 Huckel 이론(EHT) 방법으로 분자 궤도함수(MO)를 계산하고<sup>18)</sup> *m*-methyl 치환기의 영향들을 검토하였다. 그 결과, 이들 2가지 살충제 분자 중 양하전을 띄는 phosphoryl group과 carbonyl group이 acetylcholinesterase의 serine hydroxyl group과의 반응에서 주로 electronic effect에 의하여 decarbamylation과 dephosphorylation에 따른 acetylcholinesterase의 재생성 반응이 상이함에 따라 서로 다른 활성 메커니즘으로 살충작용이 일어남을 알았다. 특히, phenylcarbamate 유도체에서 *m*-methyl 치환기는 no bond resonance로 인한 hyperconjugation effect<sup>19)</sup>에 기인하여 acetylcholinesterase의 anionic site와 상호작용을 촉진하므로써 강한 살충성을 발현하는 carbamylation 반응을 설명한 바 있다.<sup>17)</sup> 그러나 이 같은 결과가 보고되기 이전에는 *m*-methyl 치환기의 도입으로 인한 활성 발현 요인으로 lipophilicity나 hydrophobic binding 및 conformation의 변화와 *p*-치환기들의 mesomeric effect 그리고 *m*-methyl 치환기의 steric interference 등이 그 원인으로 이해되고 있을 뿐이었다.<sup>16)</sup>



뿐만 아니라, 오래전에 보고된 phenyl *N*-methylcarbamates의 acetylcholinesterase에 대한 carbamylation 반응이 “biphasic

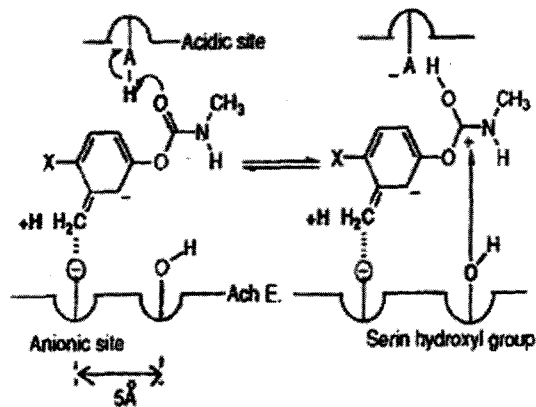


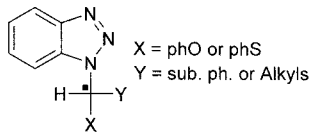
Fig. 1. Proposed carbamylation mechanism on the interaction between Ach.E. and *m*-methylphenyl *N*-methylcarbamate as inhibitor.

mechanism”이라는 내용에 대하여<sup>20)</sup> “carbamylation 반응의 1단계 평형반응은 thermodynamically control 반응이기 때문에 carbonyl oxygen에 대한 acidic group(Ach.E)의 양성자화 반응과 serine hydroxyl group의 carbamate 중 carbonyl carbon 원자에 대한 친핵성 첨가반응<sup>21)</sup> 그리고 *m*-methyl group의 hyperconjugation effect에 의하여 anionic site(Ach.E)와의 상호작용으로 carbamylation 반응이 진행될 것”이라는 부분적인 수정안을 Fig. 1과 같이 제안하기도 하였다.<sup>22)</sup>

### 1990년대 이후 현재까지

Hansch식이 제안된 2년후인 1965년 이후, 지금에 이르기 까지 2D QSAR<sup>1)</sup> 기법이 컴퓨터 화학과 이론 의약화학 분야는 물론, 제약산업 분야의 발전을 위시하여 국가 경쟁력에 기여한 바는 헤아리기 어려울 정도로 크다.<sup>23)</sup>

1990년대 초기에 시도된 2D QSAR<sup>1)</sup> 기법에 관련한 연구는 ligand-based approach 방식에 따른 것들로서 이들 연구중의 하나는 ergosterol biosynthesis inhibitor(EBI)로 작용하는 triazole계 항균제로서 1-(phenoxyethyl)benzotriazole 유도체들을 합성하고<sup>24)</sup> 치환기(X 및 Y) 변화에 따른 벼 도열병균(*Pyricularia oryzae*)과 잣빛곰팡이균(*Botrytis cineria*) 등의 살균활성<sup>25,26)</sup>과 발아 후, 벼(*Oryzae sativa* L.)와 논벼(*Echinochloa crus-galli*) 등에 대한 제초활성(*in vitro*) 관계를 이해하기 위하여 Hansch 식에 적용한 것이었는데 두 경우 모두, 치환기(X 및 Y)의 전자효과(σ<sub>opt</sub>)와 라디칼 파라미터의 적정값((E<sub>R</sub>)<sub>opt</sub> = 0.52)에 의존적이었다.<sup>27)</sup> 이어서 합성된 *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]arylamine 유도체들은 참깨 시들음병균(*Fusarium oxysporum f. sp. sesame*) 등의 항균활성을 검토한 것으로<sup>28)</sup> 중성 pH에서 가수분해 반응의 반감기(T<sub>1/2</sub>)는 1.5일이었다고 benzotriazolyl group의 이탈로 인하여 dissociation-recombination process로 진행되는 A-SN<sub>2</sub> 형으로 반응 메커니즘이 진행됨을 알았으며<sup>29)</sup> X-ray 결정구조를 분석한 바, chiral성 단상정계로서 S형의 절대배열을 유지하고 있었다.<sup>30)</sup>



이어서, imazethapyr 유도체인 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-3-(N-methyl-N(X)-phenylaminooxoacetyl)-5-methylpyridine의 논피에 대한 제초활성은 다음 식에 따라 발아 전 보다 발아 후에 전자 밀도에 의한 전자효과( $\sigma < 0$ )와 입체효과( $E_s$ )에 의존적이었다. 그러므로 가장 큰 제초활성을 나타내는 화합물은 입체적으로 크고( $E_s < 0$ ) 전자 밀도가 치환된 화합물이어야 함을 알 수 있었으며 비로서 QSAR 기법에 관한 형식과 내용이 갖추어 진 시기가 지금부터 10여년 전의 일이다.<sup>31)</sup>

$$pI_{50} = -0.250E_s (\pm 0.019) - 0.225\sigma (\pm 0.029) + 3.920 (\pm 0.028)$$

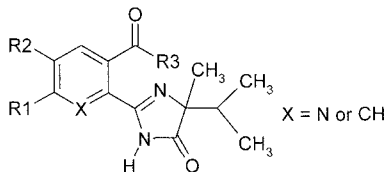
(n = 22, s = 0.525, F = 103.58 및 r = 0.957)

Imazapyr 유도체, 3-(N-methyl-N(X)-phenylaminooxoacetyl)-2-(4-isopropyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)pyridine이 옥수수(*Zea mays* L.)와 참비듬(*Amaranyhus viridis* L.)에 미치는 제초활성을 검토한 바, 옥수수에 있어서 치환기(X)는 MR 상수의 적정값 ( $(MR)_{opt} = 5.56 \text{ cm}^3/\text{mol}$ ) 그리고 참비듬에는 길이의 적정값 ( $(L_1)_{opt} = 3.34 \text{ \AA}$ )에 의존적인 제초활성을 나타내었고 특히, 2,5-difluoro 치환체는 참비듬에만 제초활성을 나타내는 선택성을 보였다.<sup>32)</sup>

*Amaranyhus viridis* L.:

$$pI_{50} = -0.051L_1^2 (\pm 0.009) + 0.338L_1 (\pm 0.090) + 4.023 (\pm 0.197)$$

(n = 17, s = 0.08, F = 47.7 및 r = 0.910)



제초성, phenylvinylsulfone<sup>33)</sup> 유도체의 섭동 반응성을 검토한 바, 논 피에서는 orbital-control 반응으로  $\beta$ -탄소원자의 양 전하와 수용체의 친핵체가 그리고 물달개비에서는 charge-control 반응으로  $\alpha$ -탄소원자의 음 전하와 수용체의 친 전자체 사이의 반응으로 제초활성 반응이 일어나며(Fig. 2) 벼 이외의 논 피와 물달개비(*Monochoria vaginalis Presl*) 등, 잡초에 대하여는 소수성에 의존적인( $\pi_{opt} = 1.10$ ) 속효성을 나타내는 것으로 설명되었다. 또한, 중성 용액중에서 이들 유도체의 가수분해 반응은 속도식과 치환기 효과( $\rho = 1.85$ )로부터 vinyl group의  $\beta$ -탄소원자에 대한 물 분자의 Michael-형 첨가반응과 일반 염기-촉매 반응(general-base catalysis)으로 진행되며 pH = 7.0의 중성용액에서 반감기가 약 70일( $\log k = 1.15 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ ) 가량이었다.<sup>34)</sup>

$$pI_{50} = -0.719\pi^2 (\pm 0.149) + 1.594\pi (\pm 0.213) + 1.815 (\pm 0.073)$$

(n = 15, s = 0.133, F = 47.97 및 r = 0.937)

살충제, buprofezine의 구조를 변형한 일련의 2-(n-octyl)-3-(n-

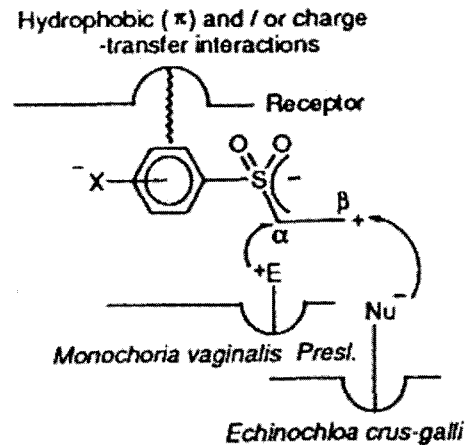


Fig. 2. Schematic illustration of the mechanism on the herbicidal action of phenylvinylsulfone derivatives.

propyl)isothioureia 유도체를 합성하고 N-amino group의 치환기(Z)가 변화함에 따른 정량적인 구조와 살충 활성관계를 검토한 바, 배추좀나방(*Plutella Xylostella Limmaeus*)에 대하여 살충활성을 발현할 수 있는 치환기의 조건은 아래의 식(Fig. 3)에 따라 탄소원자 3개로 구성된 Z = iso-propyl 기이어야 할 것으로 판단되었다.<sup>35)</sup> 앞서 연구에 기초하여 Z = iso-propyl 기로 고정하고 amide group의 X-치환기 변화에 대한 SAR을 검토한 결과, 가장 큰 활성을 보인 치환기로는 n-butyl 치환기의 경우이었으므로 일련의 2-(n-octyl)-3-(n-propyl)isothioureia 유도체는 Z = iso-propyl과 X = n-butyl 기가 치환되었을 경우에 살충활성이 가장 클 것으로 예상되었다.<sup>36)</sup>

$$pI_{50} = -0.068C^2 + 0.460C + 2.342$$

(n = 20, s = 0.178, F = 34.61 및 r = 0.901)

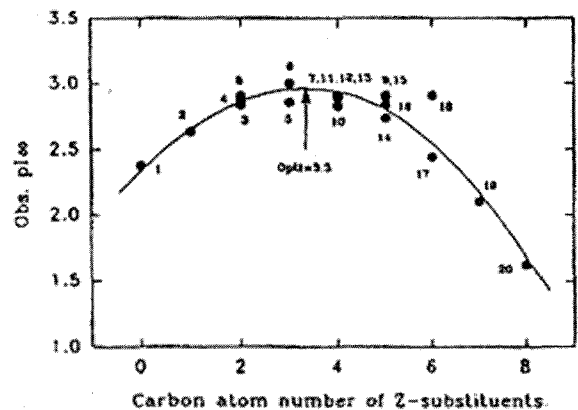
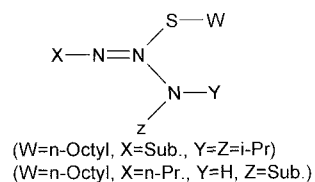
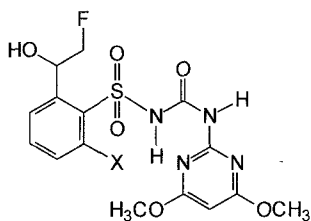
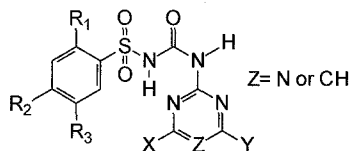


Fig. 3. Relationship between obs.  $pI_{50}$  in vitro against Diamond-back moth and number of carbon atom of Z-group. The points are experimental and the solid line is drawn by the equation.

새로운 16종의 *ortho*-치환 benzene sulfonylurea계 재초성 화합물인 *N*-2-(1-hydroxy-2-fluoroethyl)-6-치환(X)-benzenesulfonyl-*N'*-4,6-dimethoxypyrimidinyl-2-yl urea 유도체를 합성하고 강피에 대한 재초활성과 가수분해 반응속도 상수와 직선성의 상관관계식 ( $pI_{50} = 0.963 \log k + 4.132$ ,  $r = 0.75$ )으로부터 활성화와 가수분해 두 반응이 유사한 과정으로 초기단계는 기질분자의 bridge 중, carbonyl group의 양성자화 반응(A2형 또는 A<sub>AC</sub>2)과 imide group의 pKa상수에 의존적인 탈 양성자화 반응((E<sub>1</sub>)<sub>anion</sub>)에 기인하는 가수분해 반응과 비슷한 반응으로 재초활성이 진행 될 것이라고 예상되었다.<sup>37)</sup> 특히, Flazasulfuron의 가수분해 반응은 pH 9.0이상에서 imide group의 탈 양성자화에 의한 (E<sub>1</sub>CB)<sub>R</sub> 반응으로 Smile rearrangement가 일어나며 45°C의 중성용액에서 반감기가 18.8시간임을 알았다.<sup>38)</sup>



이들 sulfonyl urea 화합물들은 amino group과 pyrimidinyl group의 N 원자 사이의 수소결합에 의하여 회합된 keto-형이 가장 안정한 형태로 가정되었으며 frontier orbital interaction을 검토한 결과, orbital-control 반응에 따른 전형적인 친핵 반응성을 보였다.<sup>39)</sup> 4,6-disub. heterocyclo group의 영향은 소수성 ( $\pi_{opt} = 0.90$ ) 뿐만 아니라, 특히, 강피에 대하여는 pyrimidinyl 치환체가 triazinyl 치환체보다 양호한 재초활성을 나타내었으며 몰라 굴절상수(MR)<sub>opt</sub> = 14.58 cm<sup>3</sup>/mol가 제일 큰 영향을 미치는 요인이었다.<sup>40)</sup>



#### *Echinocalaria crus-galli*:

$$pI_{50} = -0.046MR^2 (\pm 0.012) + 1.342MR (\pm 0.382) - 0.680 \log P (\pm 0.242) - 4.476 (\pm 2.907)$$

$$(n = 13, s = 0.392, F = 33.90 \text{ 및 } r = 0.958)$$

한편, imidacloprid와 그 유도체 중, 3-amino 치환기(R)들이 변화함에 따르는 벼 멸구(*Nilaparvata lugens*)와 복숭아 흑진딧물(*Myzus persicae*)에 미치는 살충활성을 검토한 바, 벼 멸구에서는 소수성의 적정값, ( $\pi_{opt} = 0.52$ , 그리고 복숭아 흑진딧물에 대하여는 Taft의 극성 치환기 상수의 적정값, ( $\sigma^*_{opt} = 1.17$ )를 가지는 전자끌개( $\sigma^* > 0$ )가 치환 될 경우에 살충활성이 개선 될 것으로 예상되었으며 nicotinoid와 유사 구조인 imidacloprid의 살충활성 관계를 Fig. 4에 나타내었다.<sup>41)</sup> 또한, 이들 imidacloprid와 그 유도체들의 가수분해 반응은 열역학적 활성

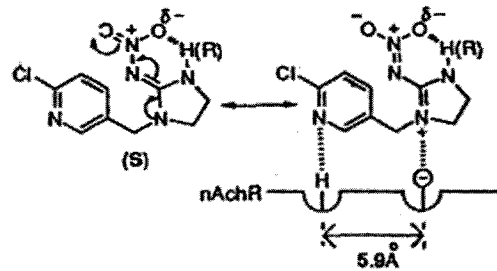


Fig. 4. Schematic illustration on the interaction between nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and intramolecular associated (H-bond) essential structure moieties as neonicotinoids.

화 파라미터( $\Delta S^* = -0.03$  e.u. 및  $\Delta H^* = 16.14$  Kcal/mol)와 용매효과에 근거하여 일련의 친핵성-첨가반응으로 진행되며 pH 8.0과 45°C에서 반감기는 약 4.5개월로 잔류성이 비교적 큰 화합물이었다.<sup>42)</sup>

새로이 합성된 iminothiazole carboxanilide 유도체 중에서 1,3-thiazole 고리상 2-phenylimino group의 치환기 변화에 따른 벼 도열병균에 대한 항균활성(*in vivo*)을 검토한 바, 활성 개선 조건으로 2-phenylimino group 상의 치환기는 다음 식( $pI_{50} = -0.632B_2 (\pm 0.182) - 1.054LUMO (\pm 0.265) - 0.086 (\pm 1.554)$ ,  $n = 13$ ,  $s = 0.117$ ,  $F = 28.25$  및  $r = 0.922$ )에 따라 작은 폭의 치환기 ( $B_2 < 0$ )로서 전자 친화력에 대응하는 큰 음의 LUMO 에너지(e.v.)를 가지는 전자끌개( $\sigma > 0$ )가 도입되므로서 1,3-thiazole 고리의 양하전이 증가할수록 항균활성이 개선될 것으로(Fig. 5) 판단되었다.<sup>43)</sup> 또한, 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiincarboxanilide 유도체의 경우에 X-치환 carbamoyl-기가 변화함에 따른 벼 잎집무늬 마름병균(*Rhizoctonia solani*)과 밀 붉은 녹병균에 대한 항균활성은 *meta*-치환체보다 *para*-치환체가 더 큰 영향을 ( $I_m > I_p$ ) 미치며 전자 밀개( $\sigma < 0$ )로서 소수성이 큰 치환체( $0 < \pi$ )가 개선된 항균활성을 나타내고 있음을 보고한 바 있다.<sup>44)</sup>

#### *Rhizoctonia solani*:

$$pI_{50} = 0.277\pi (\pm 0.102) - 1.750R (\pm 0.240) + 0.664I_m (\pm 0.121) - 0.438I_p (\pm 0.124) + 2.876 (\pm 0.129)$$

$$(n = 25, s = 0.258, F = 27.93 \text{ 및 } r = 0.921)$$

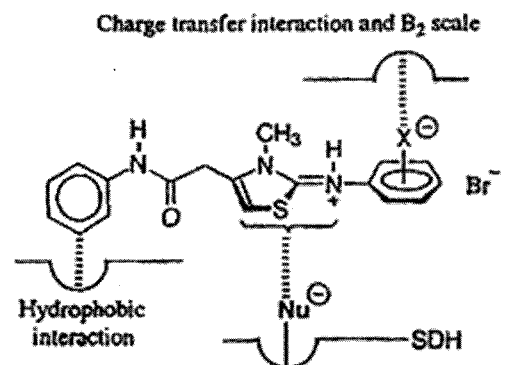


Fig. 5. A two dimensional model of substrate (S) displaying hydrophobic and steric interactions with bonding niche.

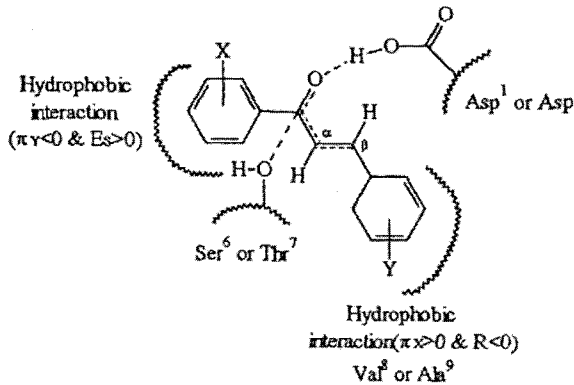
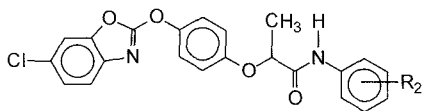


Fig. 6. Hypothesized interaction between  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system of chalcone and carbonyl carboxyl residue of FPTase.

계피의 껍질(*Cinnamomum cassia* Blume)로부터 추출된 *ortho*-cinnamaldehyde가 farneyl protein transferase(FPTase) 활성을 저해한다는 사실에 근거하여<sup>45)</sup> 합성된 *ortho*-cinnamaldehyde 유도체들의 FPTase 저해활성은 *ortho*-치환체가 *meta* 및 *para*-치환체 보다 그리고  $\alpha,\beta$ -불포화 유도체가 포화 된 것보다 활성이 높은 경향을 나타냄을 알았으며 인체 종양 세포에 대한 세포독성도 검토하였다.<sup>46)</sup> 또한, 비스 방향족  $\alpha,\beta$ -불포화 케톤체인 chalcon 유도체들의 방향족 고리로서 2-thienyl, 2-furyl, 2-pyridyl 및 phenyl 치환체들이 벼 도열병균 등에 대한 항균활성<sup>47,48)</sup>과 세포독성<sup>49)</sup> 및 FPTase 저해활성<sup>50,51)</sup>을 검토하기도 하였으며 Fig. 6에는 chalcon과 9개의 peptide 잔기로 구성된 수용체, FPTase와의 상호작용 관계를 가정하여 제안하였다. 1-(2-furyl)-3-phenylpropenone 유도체의 경우, DNA topoisomerase I 에 대한 저해활성에 미치는 치환 phenyl-기의 parameter focusing을 검토한 결과,<sup>52)</sup>  $\beta$ -탄소원자의 양하전에 의존적인 경향을 나타내었고 어느 경우든 비 치환체가 가장 유의성있는 생물활성을 나타내는 공통점을 보였다.<sup>50,51,52)</sup> 이외는 별도로 합성된 일련의 phenylthiocarbamate 유도체들이 benomyl과 metalaxyl 등, 2종의 살균제에 저항성과 감수성을 나타내는 잣빛곰팡이균과 고추 역병균에 대한 항균활성은 *O*-phenyl기보다 *N*-phenyl 치환기가 큰 영향을 미쳤으며 소수성과 전자 끌개에 의한 치환기 효과에 의존적이었다.<sup>53)</sup>



Fenoxaprop-ethyl 계 화합물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolonyloxy)-phenoxy)-*N*-phenyl-propionamide 유도체 중, *N*-phenyl 치환기 ( $R_2$ )의 변화에 따른 발아 후, 논피에 대한 제초활성은 소수성의 적정값( $(\log P)_{opt} = 1.60$ )을 가지는 전자밀개( $\sigma < 0$ )들에 의한 공명 효과( $R < 0$ )가 기여하고 있음을 알았다.<sup>54)</sup> 또한, 이들 유도체들의 논피에 대한 선택적인 제초활성은 논피가 벼 보다 가수분해 생성물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolonyloxy)phenoxy)propionic acid (obs. pKa = 4.35 및 obs.  $\log P = 4.77$ )를 6-chloro-2-benzoxazolone (obs. pKa = 8.40 및 obs.  $\log P = 2.90$ ) 보다 더 잘 흡수하기 때

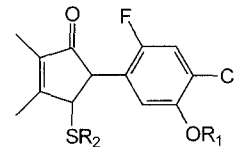
문으로 판단되었으며<sup>55)</sup> 발아 전후에 치환기에 의한 전자 수수 관계의 영향이 제초활성에 서로 다르게 미치는 경향이였다.<sup>56)</sup> 그리고 가수분해 반응 속도상수는 electronic parameter 대신 사용할 수 있기 때문에<sup>57)</sup> 가수분해 속도상수나 반감기( $T_{1/2} = 0.693/k$ )를 설명인자로 사용할 경우에 생물활성은 물론, 약효 지속성과 잔류성의 예측이 가능하여 분자설계에 반영할 수 있다.

*Echinocalaria crus-galli*:

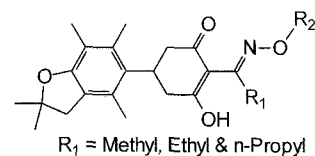
$$pI_{50} = -0.318(\pi - 1.698)^2 - 0.139(\pm 0.042)V_w - 0.528(\pm 0.103)R - 0.345(\pm 0.042)\sigma + 5.784(\pm 0.212)$$

(n = 27, s = 0.148, F = 21.304 및 r = 0.914)

Protoporphyrinogen oxidase에 대한 저해작용으로 제초활성을 나타내는 *N*-phenylimide계 제초제인 *N*-(2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole 유도체들의 pyrrole 고리상 thioalkoxy-기( $SR_2$ )와 2-phenoxy-기( $OR_1$ )가 변화함에 따르는 발아 후, 논피와 올챙이고랭이(*Scriptus jumcoides*)에 대한 제초활성 관계를 검토 한 결과, thioalkoxy-기는 다음 식( $pI_{50} = -0.510(Es - 3.250)^2 + 4.87$ , n = 9, s = 0.070, F = 18.932 및 r = 0.930)에 따라 입체상수의 적정값이 ( $Es$ )<sub>opt</sub> = 3.25일 때 가장 큰 제초활성을 보였으며 올챙이고랭이는  $MR$  상수에 의존적인 경향이였다.<sup>58)</sup>

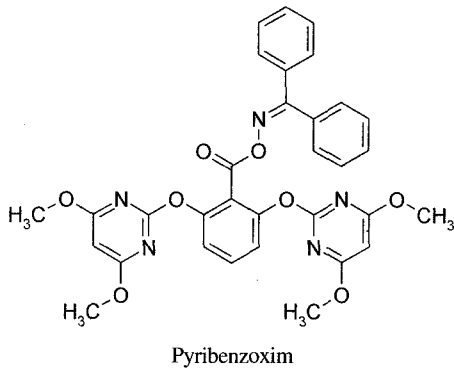


새로운 cyclic imide계 광역동성 제초제 (photodynamic herbicide)로서 일련의 5-benzo-furyl-2-[1-alkoxyimino]alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들 중, azomethine 결합의 *N* 원자상 alkoxy-치환체( $R_2O$ )가 변화함에 따른 구조와 벼와 논피 사이의 제초활성 관계를 검토한 결과, benzofuryl-기로서 2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체들은 적정한 소수성 ( $(\log P)_{opt} = 6.0$ )을 가지며 치환기의 길이는 길고 폭은 작아야 할 것으로 설명되었다.<sup>59)</sup> 그리고 2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 경우에는 적정한 소수성보다 치환기의 폭( $B_2$ )에 의존적이었으며<sup>60)</sup> 2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 경우에는 비 대칭성의 적정값,  $(L/B_1)_{opt} = 3.96\text{\AA}$ 에 의존적이었다.<sup>61)</sup> 또한, 2,3,4,5,7-pentamethyl- benzofuran-5-yl 및 2,4,5,7-tetramethylbenzofuran-5-yl 치환체들의 경우에는 폭에 관한  $B_3$  상수의 적정값( $(B_3)_{opt} = 4.41\text{\AA}$ 을 벗어난 치환기로서 쌍극자능력이 큰 치환체이어야 선택성이 클 것으로 각각 예상되었다.<sup>62)</sup>

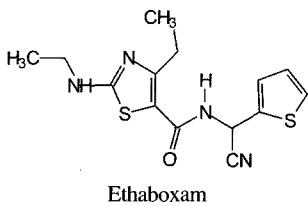


이와 같은 검토로부터 알 수 있듯이 QSAR 기법은 새로운 농약을 탐색하고 개발하는데 있어서 생물활성을 예측하고 정량

적인 구조와 활성과의 관계로부터 기질분자를 설계하는 수단으로서 필수 불가결한 방법이다.<sup>63)</sup> Table 1에는 2D QSAR 기법의 활용에 관련한 저자의 연구에서 다루어진 화합물들과 해당 문헌을 그리고 Table 2에는 방제 대상인 잡초와 식물병원성 균류 그리고 해충들에 관한 목록을 정리하였다. 이에 따르면 다루어진 화합물들은 제초성, 항균성 및 살충성 화합물들의 순으로 많았고 제초성 화합물중에서는 sulfonyl urea, cyclic imide 및 fenoxaprop-ethyl계 화합물의 순이었다. 또한, 방제 대상은 잡초, 식물성 병원균 및 해충의 순이었으며 잡초중에서는 논피(또는 강피)에 대한 제초활성을 가장 많이 다루었다. QSAR 기법을 활용한 저자 이외의 보고들로는 *N*-치환-phenyl-1,3,5-trimethyl-pyrazole-4-carboxamides에 의한 succinate dehydrogenase (SDH)의 저해활성에 관한 보고를 위시하여<sup>64)</sup> α-glucosidase inhibitor<sup>65)</sup>와 anti-asthmatic drug<sup>36)</sup> 및 LTD4 antagonist의 구조와 활성과의 관계에 관련한 연구<sup>67)</sup> 등이 있을 뿐이다.



근래, 국내 기술진에 의하여 개발된 농약은 몇가지에 지나지 않으나 그 내용을 살펴보면 다음과 같다. 1996년에 LG화학(주)에서는 광엽 잡초나 수도용 제초제 용도로 Pyribenzoxim (상표명: Pyanchor)을 개발한 바 있으며<sup>68)</sup> 또한, 1999년에는 성보화학(주)에서 배추좀나방을 방제 목적으로 한 살충제 Flupyrazofos를<sup>69)</sup> 그리고 같은 해, LG화학(주)에서는 자체 연구로 감자역병(*P. infestans*)이나 포도 노균병(*P. viticola*) 등의 방제 목적으로 살균제 Ethaboxam(상표명: Guardian)을 개발하였고 그 구조는 아래와 같다.<sup>68)</sup> 또한, 한국화학연구원 생리분자합성연구팀에서는 sulfonylurea계 밀 제초제, K12060을 개발하여 영국 제네카에 특허권 이전계약을 체결한 바 있고 벼 제초제인 metamifos(DBH-129)를 개발하여 동부한농(주)에 물질 특허권을 이양하는 등, 활발한 연구를 계속하고 있다.



현재, 농약개발 선진국에서는 3D-QSAR 기법을 보편적으로 활용하는 추세에 이르렀으나 국내에서 이 기법의 활용은 아직도 미미한 형편이며 1998년도에 들어서면서 CoMFA, CoMSIA

**Table 1. The type and name of used compounds as propesticides**

Types	Common name & References No.
Herb	Benzenesulfonyl ureas: 37, 38 <sup>1)</sup> , 39, 40
	Benzotriazoles: 24, 29 <sup>1)</sup>
	Imidazolinones: 31, 32
	Phenylvinylsulfones: 33, 34 <sup>1)</sup>
	Fenoxaprop-ethyls: 54, 55, 56
	Phenylimide: 58
Insect	Cyclic imides: 59, 60, 61, 62.
	O,O-diethylphenylphosphates: 13, 14, 15
	N-methylphenylcarbamates: 17, 22
	Isothioureas: 35, 36,
Fungi	Imidacloprid: 41, 42 <sup>1)</sup>
	Benzotriazoles: 25, 26, 28, 30
	Chalcones: 45 <sup>2)</sup> , 46 <sup>3)</sup> , 47, 48, 49 <sup>3)</sup> , 50 <sup>2)</sup> , 51 <sup>2)</sup> , 52 <sup>3)</sup>
	Iminothiazole carboxanilides: 43, 44
	Phenylthionocarbamates: 53

Herb: Herbicides, Insect: Insecticides, Fungi: Fungicides, <sup>1)</sup>Hydrolysis mechanism, <sup>2)</sup>FPTase inhibitory activity, <sup>3)</sup>Cytotoxicity & topoisomerase-I inhibitor.

**Table 2. The handled species such as weeds, fungi and insects**

Species	Name (Scientific name)
Weeds	Pickerel weed ( <i>Monochoria vaginalis prest</i> )
	Barnyard grass ( <i>Echinochloa crus-galli</i> )
	Pigweed ( <i>Amaranthus viridis</i> )
	Bulrush ( <i>Scirpus juncooides</i> )
	Rice plant ( <i>Oryza sativa</i> L.)
Fungi	Rice Blast ( <i>Pyricularia oryzae</i> )
	Cucumber gray mold ( <i>Botrytis cinerea</i> )
	Phytophthora blight ( <i>Rhizoctonia capsici</i> )
	Rice sheath blight ( <i>Rhizoctonia solani</i> )
	Valsa canker ( <i>Valsa ceratosperma</i> )
	Tomato late blight ( <i>Phytophthora infestans</i> )
Insects	Diamond back moth ( <i>Plutella Xylostella Linnaeus</i> )
	Brown plant hopper ( <i>Nilaparvata lugens</i> )
	Green peach aphid ( <i>Myzus persicae</i> )

및 HQSAR 등, 3D-QSAR 기법에 의한 연구들이 저자에 의하여 국내 농약학회지에 처음으로 보고된 바 있다.<sup>5)</sup> 또한, 기질 분자들과 반응하는 여러가지 수용체들에 관한 정보들이 알려지면서 receptor-based approach 방식에 의한 분자설계가 활성화되고 있으며 최근에는 이에 따른 연구의 일환으로 anticancer drug design의 표적으로 farnesyl protein transferase (FPTase)와 천연물 유래의 화합물들에 대한<sup>70)</sup> molecular docking 연구를 수행중이다.<sup>71)</sup>

### 앞으로의 전망

20세기말 까지 QSAR 기법중에서 특히, 2D QSAR 기법이<sup>1)</sup> 이룩한 학문적 및 산업적인 공헌은 실로 높이 평가할 만 하였다.<sup>72)</sup> 뿐만 아니라, 1988년 이후 CoMFA와 CoMSIA 등, 3D QSAR 기법들이 2D QSAR 기법의 단점을 보완하여 보편적으로 활용하게 된 이래 학문적으로는 물론, 제약 산업을 한층 발

전시키는 계기가 되었다.

앞으로 QSAR 기법을 활용하는데 있어서 해결되어야 할 현안 문제는 ligand-based approach 및 receptor-based approach 방법에서 실험적인 한계로 인하여 제한되므로서 이해하지 못하는 부분이다. 예컨대, 단백질과 리간드 사이의 상호 작용에 관한 정보들 뿐만 아니라, 더 나아가 실제 반응에서 중요한 요인으로 작용하는 용매효과를 무시하여 결합의 생성과 파괴에 관련된 파라미터들은 물론, 유기(또는 무기) 금속 착 화합물 등에 대하여 활용할 수 있는 새로운 물리-화학 파라미터들을 필요로 한다. 그러나 이러한 유형의 설명인자(descriptor)들은 몇 지않은 장래에 발굴되므로서 컴퓨터 화학을 이용하여 새로운 차원의 높은 해상도를 겸비한 QSAR 기법들이 출현 될 것이라 기대한다.

생물산업(BT)과 같은 21세기의 핵심 산업들이 통합된 지식 기술 집약 형태로 더욱 발전하는 과정에서 현재 진행되고 있는 고효율 유기합성(HTOS) 기술,<sup>73)</sup> 고효율 검색(HTS) 기술,<sup>74)</sup> 단백질체학(Proteomics)<sup>75)</sup> 및 화합물 유전학(Chemical genomics)적인 기술<sup>76)</sup> 등, 유전체나 단백질체에 관한 연구는 물론, 나노화학(Nano-chemistry)의 발전과 더불어 새로운 약제개발 관련 산업을 주도하는 “분자의 전성시대”를 맞아 “QSAR 기법”은 가장 비중있는 기술중의 하나로 더욱 견고하게 그 역할을 다 할 것이다. 특히, 부존 자원이 부족한 국내 현실에서 황폐화 된 국내 농약산업을 선진국 수준으로 회생시키기 위하여는 기술 집약적이고 고부가가치를 창출할 수 있는 QSAR 기법에 관련한 새로운 농약개발 분야의 연구가 활성화 될 것으로 전망된다.

## 감사의 글

QSAR 기법에 관련한 4번째의 총설이 마무리 되기까지 충남대학교 농업생명과학대학 농화학과 “유기합성 및 생물활성 제어 실험실”을 거쳐 간 많은 대학원 학생들은 물론, STERIMOL 파라미터를 제공해 준 Kyoto 대학의 T. Fujita 교수와 한국화학연구원 김대황, 송종환 그리고 이상호 박사의 후의를 고맙게 생각합니다. 또한, 본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 지원금(No. R11-2002-100-03002-2)의 일부로 이루어진 것으로 지원에 감사드립니다

## 참고문헌

- Chapman, N. B. and Shorter, J. (1978) In *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*, Plenum Press, New York and London.
- Hansch, C. and A. Leo (1995) In *Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology*, ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC. USA.
- Sung, N. D. (2002) Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. I. The basic concepts and type of QSAR methodology. *Kor. J. Pestic. Sci.* **6**, 166-174.
- Sung, N. D. (2002) Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. II. The linear free energy relationship (LFER) and descriptors. *Kor. J. Pestic. Sci.* **6**, 231-243.
- Sung, N. D. (2003) Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. III. 3D QSAR methodologies and computer-assisted molecular design (CAMD). *Kor. J. Pestic. Sci.* **7**, 1-11.
- CMC (1996) *Computational Medicinal Chemistry: Modeling guide, computer aided molecular design*, QSAR. Faculty of Pharmacy, Utrecht University, www.cmc.pharma.un.nl, Netherland.
- Hansch, C. (1993) Quantitative structure-activity relationships and the unname science. *Acc. Chem. Res.* **6**, 147-153.
- Waterbeemd, H. V. D. (1992) The history of drug research: From Hansch to the present, *Quant. Struct. Act. Relat.* **11**, 200-204.
- KACIA: Korea Agrochemical Industry Association. <http://www.kacia.or.kr>
- Sung, N. D. (2000) In *Collected Works. Reaction Kinetics and Mechanism: Exploring QSARs*. OB Planning Co. pp. 305-640.
- Well, P. R. (1963) Linear free energy relationships. *Chem. Rev.* **63**, 171-219.
- Johnson, C. D. (1980) *The Hammett Equation*. Cambridge University Press, Cambridge, U.K.
- Sung, N. D. (1984) Linear free energy relationships on the phosphorylation of acetylcholinesterase by insecticidal *O,O*-diethylphenylphosphate derivatives. *Res. Rep. Agri. Sci. Tech. Chungnam National University*, **11**, 176-181.
- Sung, N. D., Myung, P. K., Yoo, B. T. and Lee, C. B. (1986) The quantum pharmacological study on the phosphorylation of acetylcholinesterase with insecticidal *O,O*-diethylphenylphosphate derivatives. *J. Pharm. Sci. (C.N.U.)*, **2**, 7-15.
- Sung, N. D., Park, S. H., Myung, P. K., Jeon, Y. K. and Lee, C. B. (1986) Molecular orbital theoretical study on the conformation and chemical reactivity of insecticidal *O,O*-diethylphenylphosphate derivatives. *Kor. J. Plant. Prot.* **24**, 231-238.
- Eto, M. (1974) In *Organophosphorus Pesticide, Organic and Biological Chemistry*, Ch. 4., CRC Press, Cleveland, Ohio, USA, p. 167.
- Sung, N. D. (1989) Why does *m*-methyl substituted pesticides show higher insecticidal activity? On the phenyl *N*-methylcarbamate and *m*-xylyl-methyl carbamate derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **32**, 170-177.
- Yates, K. (1978) In *Hukel Molecular Orbital Theory*, Academic Press, New York.
- March, J. (1985) In *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure*, (3rd ed.), John Wiley & Sons, New York. pp. 64-66.
- Nishioka, T., Fujita, T., Kamoshita, K. and Nakajima, M. (1977) Mechanism of inhibition of acetylcholinesterase by phenyl *N*-methylcarbamates. *Pesti. Biochem. Physiol.* **7**, 107-121.
- Nam, S. K. (1987) Studies on the insecticidal activity of phenyl-*N*-methylcarbamate derivatives. MS Thesis, Chungnam National University, Daejeon, Korea.
- Park, S. H., Nam, S. G. and Sung, N. D. (1995) Insecticidal activation mechanism of *m*-methylphenyl-*N*-methylcarbamate

- derivatives. *J. Agri. Sci. Chungnam National University*. 22, 127-133.
23. Tute, M. S. (1990) In *History and Objectives of Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry; The rational Design, Mechanistic Study & Therapeutic Applications of Chemical Compounds* Corwin, C., Sammes, P. G. and Taylor, J. B. (eds.), Pergamon Press, Toronto, pp. 1-27.
  24. Kim, S. Y., Sung, N. D., Choi, J. K. and Kim, S. S. (1999) 1H-Benzotriazol-1-yl methanesulfonate: A regioselective *N*-mesylating reagent. *Tetrah. Lett.* **40**, 117-120.
  25. Sung, N. D., Lim, C. H., Choi, W. Y., Ko, T. S. and Kwon, K. S. (1990) A synthesis and quantitative structure-activity relationships (QSAR) analysis of 1-(phenoxy- methyl)benzotriazole derivatives as new fungicide. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **33**, 231-238.
  26. Sung, N. D., Yu, S. J., Seong, M. K. and Kim, D. H. (1997) Substitution effect on the fungicidal activity of new *N*-substituted benzotriazol-1-yl derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **40**, 80-84.
  27. Sung, N. D., Park, H. J., Park, S. H. and Pyon, J. Y. (1991) Herbicidal activity and molecular design of benzotriazole derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **34**, 287-294.
  28. Sung, N. D., Kim, K. H., Choi, W. Y. and Kim, H. K. (1992) Antifungal activity of *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]arylamine derivatives and quantitative structure-activity relationships (QSAR). *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **35**, 14-22.
  29. Sung, N. D., Park, C. K., Kwon, K. S. and Kim, T. R. (1993) Synthesis and hydrolysis mechanism of *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)benzyl]aniline derivatives. *J. Kor. Chem. Soc.* **37**, 1060-1067.
  30. Sung, N. D., Lim, C. H. and Yi, K. J. (1995) Crystal structure and fungicidal activity of *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)aryl]aniline derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **38**, 359-363.
  31. Sung, N. D., Kim, H. J., Chang, H. S. and Kim, D. W. (1993) Influence of 3-(*N*-methyl-*N*-X-(sub.)-phenylamino)oxacetyl group on the herbicidal activity of imazethapyr derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **36**, 381-386.
  32. Sung, N. D., Ryu, T. S., Chang, H. S. and Kim, D. W. (1993) Influence of 3-(*N*-methyl-*N*-X-(sub.)-phenylamino)oxacetyl group on the herbicidal activity of imazapyr derivatives. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* **37**, 5161-521.
  33. Sung, N. D., Yu, S. J., Jeon, D. J. and Kim, D. H. (1995) Herbicidal activity of phenylvinylsulfone derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **38**, 90-94.
  34. Sung, N. D., Kwon, K. S. and Kim, T. R. (1989) The kinetics and mechanism of hydrolysis of styrylphenylsulfone derivatives. *J. Kor. Chem. Soc.* **33**, 120-126.
  35. Sung, N. D., Jeong, K. C., Jeon, D. J. and Kim, D. H. (1995) Influence of *N*-substituted amino group on the insecticidal activity of 2-(*n*-octyl)-3-(*n*-propyl)isothio urea derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **38**, 163-167.
  36. Sung, N. D., Yu, S. J., Jeon, D. J., Kim, D. H. and Cho, K. Y. (1995) Influence of 1-substituted imino group on the insecticidal activity of 1-sub-2-(*n*-octyl)-3,3-diisopropylpseudothiourea derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **1**, 1-6.
  37. Sung, N. D., Yu, S. J., Jeon, D. J. and Kim, D. H. (1995) Herbicidal activity and persistency in aqueous solution of ortho disubstituted benzene sulfonyl urea derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **38**, 570-576.
  38. Sung, N. D., Lee, G. J., Kim, Y. J. and Kim, D. W. (1996) Smile rearrangement of herbicidal Flazasulfuron. *Agric. Chem. Biotechnol.* **39**, 70-76.
  39. Sung, N. D., Yu, S. J., Lee, S. H. and Ko, Y. K. (1996) Conformation and reactivity of herbicidal benzenesulfonyl urea compounds. *Agric. Chem. Biotechnol.* **39**, 235-240.
  40. Sung, N. D., Lee, S. H. and Ko, Y. K. and Kim, D. H. (1996) Influence of 4,6-disubstituted heterocyclic group on the herbicidal activity of *N*-(4,6-disubstituted pyrimidine-2-yl) aminocarbonyl-2-(1,1-ethylenedioxy-2-fluoro) ethylbenzenesulfonamide derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **39**, 297-303.
  41. Sung, N. D., Kang, M. S., Jang H. S. and Kim, D. H. (1996) Influence of 3-*N*-substituents(R) on the insecticidal activities of imidacloprid and its analogues. *Agric. Chem. Biotechnol.* **39**, 140-146.
  42. Sung, N. D., Yu, S. J. and Kang M. S. (1997) Kinetics and mechanism of hydrolysis of insecticidal imidacloprid. *Agric. Chem. Biotechnol.* **40**, 53-57.
  43. Sung, N. D., Yu, S. J., Lim, C. H., Nam, K. D. and Han, H. K. (1995) Influence of 2-phenylimino group on the fungicidal activities of iminothiazole carboxanilide derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **1**, 7-12.
  44. Sung, N. D., Yu, S. J., Nam, K. D., Chang, K. H. and Han, H. K. (1995) Influence of substituted phenylcarbamoyl group on the fungicidal activities of a new 5,6-dihydro-2-trifluoromethyl-1,4-oxathiincarboxanilide derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **2**, 64-69.
  45. Sung, N. D., Kwon, B. M., Lim, C. H. and Cho, Y. K. (1998) Inhibition of farnesyl protein transferase by *ortho*-substituted cinnamaldehyde derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **41**, 218-221.
  46. 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.
  47. Sung, N. D., Yu, S. J., Kim, T. Y. and Ok, W. S. (1998) Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of 2-thienyl and 2-furyl substituents in bis-aromatic  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **2**, 22-28.
  48. Sung, N. D., Yu, S. J., Choi, K. S. and Kim, H. J.. (1998) Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of phenyl and 2-pyridyl substituents in bis-aromatic  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **2**, 45-51.
  49. Sung, N. D., Yu, S. J., Kwon, B. M. Lee, C. O. and Choi, S. U. (1999) The cytotoxicity of 1,3-diphenylpropanone derivatives. *J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **42**, 68-72.
  50. Sung, N. D., Yu, S. J., Myung, P. K. Kwon, B. M. and Lee, S. H. (1999) The farnesyl transferase inhibition activity of chalcone derivatives. *J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **42**, 252-255.
  51. Sung, N. D., Yu, S. J., Myung, P. K. and Kwon, B. M. (2000) Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis on the farnesyl protein transferase inhibition activity of hetero ring substituted chalcone derivatives by the Hansch and Free-Wilson methods. *J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **43**, 95-99.
  52. Myung, P. K., Choi, S. R. and Sung, N. D. (2000) Parameter focusing on the topoisomerase I inhibition activities of 1-(2-



- furyl)-3-phenylpropenone derivatives. *Yakhak Hoeji* **44**, 358-361.
53. Sung, N. D. and Seong, M. K. (1999) Phenyl substituent effect on the fungicidal activity of *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **3**, 29-36.
54. Sung, N. D., Lee, S. H., Chang, H. S., Kim, D. H. and Kim, J. S. (1999) Structure-activity relationships on the selective herbicidal activity between rice plant and barnyard grass by the *N*-phenyl substituents in 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **3**, 11-19.
55. Sung, N. D., Lee, S. H., Ko, Y. K., Lee, K. M., Kim, D. H. and Kim, T. J. (2000) Structure-activity relationships on the herbicidal activity by the *N*-phenyl substituents of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives in down land. *Kor. J. Pesti. Sci.* **4**, 21-28.
56. Sung, N. D., Lee, S. H., Ryu, J. W., Woo, J. C., Koo, D. H. and Kim, D. H. (2000) *N*-phenyl substituent effect on the herbicidal activity of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy) phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives against rice plant with pre- and post-emergence. *J. Kor. Sci. Agric. Chem.* **1**, 52-56.
57. Gozzo, F., Masoero, M., Quadrelli, L. and Zagni, A. (1980) A novel series of *O,O*-diethyl-*O*-(1,3-disubstituted-1,2,4-triazol-5-yl)phosphorothioates. Part II. Quantitative structure-activity relationships. *Pestic. Sci.* **11**, 314-323.
58. Sung, N. D., Lim, C. H., Yun, K. S., Song, J. H. and Kim, H. R. (2000) Structure-activity relationships on the herbicidal activity of the alkylthio substituents in *N*-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydropyrrole derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **4**, 32-36.
59. Sung, N. D., Song, J. H. and Kim, K. M. (2000) Structure-activity relationships on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **4**, 34-39.
60. Sung, N. D., Song, J. H. and Kim, K. M. (2000) Structure-activity relationships on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2-ethyl-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **4**, 47-51.
61. Sung, N. D., Song, J. H. and Jeon, D. J. (2001) Structure and herbicidal activity relationships of the 2,3-dihydro-2-ethyl-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones. *Kor. J. Pesti. Sci.* **5**, 12-17.
62. Sung, N. D., Song, J. H. and Kim, H. R. (2002) Influence of *N*-alkoxy groups on the activities of photodynamic herbicidal 6-benzofuran-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **6**, 58-63.
63. Judson, P. N. (1992) QSAR and expert systems in the prediction of biological activity. *Pestic. Sci.* **36**, 155-160.
64. Kim, Y. W. (1997) Structure-activity relationships of fungicidal *N*-substituted phenyl-1,3,5-trimethylpyrazole-4-carboxamides in the inhibition of succinate dehydrogenase(SDH) isolated from *Rhizoctonia solani* Kuehn. *Agric. Chem. Biotechnol.* **40**, 447-450.
65. Kim, Y., Yang, H., Park, K., Koh, D. and Lim, Y. (2002) Qsar studies of inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase, for diabetes treatment. *Agric. Chem. Biotechnol.* **45**, 141-146.
66. Lim, Y., Oh, M., Koh, D., Park K., Lee, S. and Lee, H. (1998) Development of LTD4 antagonists using QSAR. *Agric. Chem. Biotechnol.* **41**, 477-482.
67. Park, K., Koh, D., Lee, H., Jung, J., Cho, S. K. and Lim, Y. (2002) Quantitative structure-activity relationships to develop anti-asthmatic drug. *Agric. Chem. Biotechnol.* **43**, 277-280.
68. APD (Agrochemical products database, Ver. 8.0), (2001) Wood Mackenzie Co.
69. Sung, N. D. (2002) Kinetics and mechanism of insecticide *O,O*-diethyl-*O*-(1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl) phosphorothioate (Flupyrazofos). *Kor. J. Pesti. Sci.* **6**, 218-223.
70. 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.
71. Sung, N. D., Chun, Y. G., Kwon, B. M., Park, H. Y. and Kim, C. K. (2003) Modeling of inhibition mechanism of natural to farnesyl protein transferase (FPTase) using molecular docking. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **24**, In press.
72. Hansch, C. and Fujita, T. (1995) In *Status of QSAR at the End of the Twentieth Century: Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry*. Corwin, H. and T. Fujita (eds.), Ch. 1 & 2, ACS Symposium Series 606, American Chemical Society, Washington, DC.
73. Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dow, W., Fodor, S. P. A. and Gorden, E. M. (1994) Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 1. Back ground and peptide combinatorial libraries. *J. Med. Chem.* **37**, 1233-1251.
74. Wexler, R. R., Greenlee, W. J., Irvin, J. D., Goldberg, M. R., Prendergast, K., Smith, R. D. and Timmermans, T. B. (1996) Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy. *J. Med. Chem.* **39**, 625-656.
75. Rangel, P. and Giovannetti, J. (2001) In *Genomics and Databases on the Internet: A Practical Guid to Functions and Applications*. University of California, Berkly, CA, USA.
76. Bishop, A. C., Ubersax, J. A., Petcsch, D. T., Mathanael, D. P., Gray, N. S., Blethrow, J. Shirnizu, E., Tsien, J. Z., Schultz, P. G., Rose, M. D., Wood, J. L., Morgan, D. O. and Shokat, K. M. (2000) A chemical switch for inhibitor-sensitive alleles of any protein kinase. *Nature* **407**, 395-401.

---

**Development of New Agrochemicals by Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Methodology.****IV. A Tendency of Research and Prospect in Korea**

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

**Abstract:** It was reviewed for the status of domestic research before and after 1990's for search of a new pesticides using 2D QSAR of quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodologies (Sung, Nack-Do (2002) Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. *Kor. J. Pestic. Sci.* **6**, 166-174, 231-243 & **7**, 1-11) which was proposed according to Hansch-Fujita equation based on the concept of biological Hammett equation.

---

Key words: Quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology, domestic research status, Hansch-Fujita equation, biological Hammett equation

\*Corresponding author