

제초성 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 정량적인 구조-활성관계와 분자 유사성

성낙도* · 옥환석¹ · 정현준¹ · 송종환²

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹대전보건대학 환경보건시스템과,
²한국화학연구원 생물화학연구부

요약 : 일련의 새로운 *N*-치환-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 유도체를 합성하여 $R_2=Sub.X$ 치환기들의 변화에 따르는 발아 전, 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리에 대한 성장 저해활성(PI_{50})과의 관계(QSAR)는 물론, 기질 유도체와 protox의 기질인 protogen 분자 사이의 구조적인 분자 유사성을 연구하였다. 두 초종간 및 부위 별, 성장 저해활성은 비례관계를 보였으며 벼 보다는 논피에 대하여 약간 강한 저해활성을 나타내었다. QSAR식으로부터 논피의 성장 저해활성은 기질 분자중 음으로 하전된 원자들의 표면적이 클수록 증가하므로 $R_2=Sub.X$ 치환기로서 전자 밀계가 치환되어야 할 것으로 추측되었다. 또한, 기질 유도체와 protogen 분자 사이의 유사성을 검토한 결과, 기질 유도체들의 유사성 지수(S)는 대략 0.8 이상으로 비교적 큰 유사성을 나타내었으나 두 초종의 성장 저해활성과의 상관성은 낮은 편이었다.(2003년 1월 13일 접수, 2003년 6월 20일 수리)

Key words : 2D-QSAR, *N*-substituted phenyl-3,4-dimethylmaleimides, growth inhibitory activity, protox inhibitor, molecular similarity indices.

서 론

Cyclic imides(CyI)계 peroxidizing 제초제는 단위면적당, 약제 사용량이 매우 적으므로 환경 친화적인 잡초방제에 적합한 제초제로 분류된다. 이들 protoporphyrinogen oxidase; protox (EC 1.3.3.4) 즉, 효소를 저해하는 제초제의 작용기구(Dayan 등, 1997)는 식물 특유의 세포인 엽록체 내에 존재하므로 동물과 식물간의 선택독성을 가지고 있으며 약제의 토양내 분해 속도가 빨라서 운작이나 환경오염 문제가 거의 없는 장점을 가지고 있다.

제1 및 2세대 peroxidizing 제초제들은 구조적으로 큰 차이가 있음에도 불구하고 protox를 강하게 저해하고 엽록소를 파괴하여 bleaching 반응을 일으키는 peroxidizing 작용기구를 나타낸다. 그러므로 CyI계 peroxidizing 제초성 물질을 탐색하고자 정량적인 구조-활성관계(Iwataki, 1992) 및 분자구조 유사성(Uraguchi 등, 1997) 등, 다양한 측면으로 분자설계 (Wakaba-

yashi, 1988)가 이루어 지고 있으며 최근에는 새로운 protox 저해성 제초제의 구조적인 형태(Theodoridis 등, 2000)와 비교 분자장 분석(CoMFA)(성 등, 2003b) 등에 대하여 보고된 바 있다.

본 연구에서는 새로운 CyI계 peroxidizing 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 protox 저해제로서 식물 성장 억제 작용을 나타내는 일련의 새로운 *N*-치환-phenyl-3,4-dimethylmaleimide 기질(그림 1) 유도체를 합성하고 발아 전의 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리에 대한 부위 별 성장 저해활성과의 관계(SAR)(성, 2002a, 2000b)는 물론, 기질 유도체와 protox(1.3.3.4)의 기질분자인 protogen과의 구조적인 분자 유사성(Meyer 등, 1991)을 검토하였다.

재료 및 방법

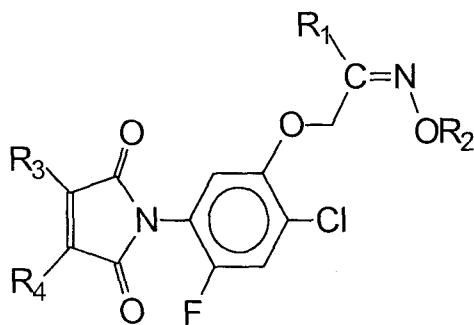
제초활성과 설명인자

기질 유도체들(유 등, 1995)과 제초활성 값(PI_{50})은 벼(*Oryza sativa* L. 동진벼)와 잡초인 논피(*Echinochloa crus-galli*)를 대상으로 측정된 자료를 이용하였다(옥,

*연락처자

2001). 그리고 구조-활성 상관관계(QSARs)식의 설명인자인 물리-화학 파라미터로서 소수성 상수 ($\log P$)와 MR 상수(molar refractivity: Cm^3/mol), 분극률(또는 편극률)(Pol , polarizability: \AA^3)과 그리고 쌍극자 능률값(DM : Debye) 등은 HyperChem 프로그램(Ver. 6.0)의 MNDO방법(Dewar 등, 1977)으로 분자를 최적화 한 다음에 계산하여(Katagi, 1992) 사용하였다. 그리고 분자내 전하를 띤 부분적인 표면적(CPSA: Charged partial surface area)에 관한 설명인자로 양(RPCS: Relative positive charge surface area=(most positive charge/sum total positive charge) \times area of most positive charge atom)과 음(RNCS: Relative negative charge surface area=(most negative charge/sum total negative charge) \times area of most negative charge atom)으로 하전된 분자내 원자들의 표면적에 관한 상수들은 Tripos bookschelf(Ver. 6.9) 프로그램으로 계산하였다.

Mol2Mol(Ver.3.4) 프로그램(Tomas 등, 1999)으로 계산된 STERIMOL 파라미터(\AA), L 및 B 상수는 기질 유도체(그림 1) 중, R_2 -치환기의 산소(O) 원자와 탄소(CH_2) 원자간의 결합(O-C)축을 기준으로 benzene 고리상, 치환기까지의 길이(L)와 치환기의 폭($B_1 \sim B_3$)을 계산하여 입체 파라미터로 이용하였다.



- (I): $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Sub.X}$, $R_3 = R_4 = (\text{CH}_2)_4$
- (II): $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Sub.X}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$
- (III): $R_1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{Sub.X}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$

Fig. 1. General structure of N-alkoxy (or aryloxy substituted) phenyl-3,4-dimethylmaleimide derivatives as substrates.

SAR식과 protogene의 최적화

기질 유도체의 치환기(R_2) 변화에 따른 물리-화학적 파라미터와 관찰된 성장저해 활성(pI_{50})과의 구조-활성 상관관계(SAR)를 분석하기 위하여 SAS (Ver. 8.01) 프

로그램(SAS, 2000)을 이용하여 SAR식을 유도하고(Dillon 등, 1984) structural data matrix를 근거로 한(옥, 2002) Free-Wilson 관계식(Kubinyi, 1990)을 검토하였으며 관련된 통계값을 구 하였다. 또한, 기질 유도체인 비치환체, 1과 protox(1.3.3.4)의 기질 분자인 protogen의 최적화(optimization)는 Sybyl (Ver. 6.9) 프로그램(Tripos)을 이용하여 전보(성 등, 2003b)와 같은 방법으로 실시하고 가장 안정한 형태를 3차원 공간상에 정렬(alignment)시켰다. 그리고 분자구조의 유사성 척도인 similarity index(S)는 문헌(Meyer 등, 1991)의 방법에 따라 계산하였다.

결과 및 고찰

구조에 따른 상관성

Cyclic imide (CyI)계 peroxidizing 제초성 화합물인 protoporphyrinogen oxidase (1.3.3.4) (protox) 저해제로서 기질 유도체(그림 1)의 치환기($R_1 \sim R_4$)가 (I): $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_4 = (\text{CH}_2)_4$ 즉, N -치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydroptalimide인 경우, (II): $R_1 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3$, 및 (III): $R_1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_5$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$ 즉, N -치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide일 때, $R_2 = \text{Sub(X)}$ 치환기가 변화함에 따르는 벼와 논피의 생장 저해활성을 A: (I, II, III), B: (I, II), 그리고 C: (II, III) 등, 3가지 조합으로 구분하여 평균적인 상관성(옥, 2001)을 검토하였다.

먼저, A의 경우에는 전반적으로 상관성이 제일 낮았으며($r < 0.80$), B의 경우, cyclic imide 부분이 고리인 가($R_3 = R_4 = (\text{CH}_2)_4$) 아닌가($R_3 = R_4 = \text{CH}_3$)를 불문하고 동일한 치환기로 간주하였을 경우로서 평균적인 상관성은 $r = 0.85 \sim 0.90$ 수준이었다. 그러나 C의 경우 즉, R_1 -치환기가 지방족($R_1 = \text{CH}_3$)이거나 또는 방향족($R_1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_5$)으로 다르지만 같은 치환기로 간주하는 등의 3가지 조합중에서 가장 양호한 상관성($r > 0.90$)을 보였으므로 3가지 조합의 유형 중에서 상관성의 크기는 C > B > A의 순서이었다.

여기에서 A의 경우가 상관성이 가장 낮은 것은 기질 유도체의 분자내 치환기들이 각자 독자적으로 생장 저해활성에 영향을 미치는 경향성이 상이함을 의미한다. 그리고 C가 B의 경우보다 상관성이 큰 것은 azomethine 탄소 원자에 결합된 R_1 -치환기보다 cyclic imide 부분(R_3 및 R_4)이 활성에 독자적인 영향을 더 크게 미치고 있음을 뜻할 뿐만 아니라, R_1 -치환기들의

Table 1. Similarity index and growth inhibiting activities (pI₅₀) for the root and shoot of *Oryza sativa* L. and *Echinochloa crus-galli*.

No	R ₂ =Sub.(X)	S ^{c)}	<i>Oryza sativa</i> L.						<i>Echinochloa crus-galli</i>					
			Root			Shoot			Root			Shoot		
			Obs	Cal ^{d)}	Dev ^{e)}	Obs	Cal ^{d)}	Dev ^{e)}	Obs	Cal ^{d)}	Dev ^{e)}	Obs	Cal ^{d)}	Dev ^{e)}
1 ^{a)}	Ph.CH ₂ -	0.84	3.81	3.93	-0.12	3.74	3.66	0.08	3.80	3.89	-0.09	3.76	3.78	-0.02
2 ^{a)}	(3-Cl)ph.CH ₂ -	0.85	3.94	3.94	0.00	3.85	3.64	0.21	3.92	3.89	0.03	3.89	3.71	0.18
3 ^{a)}	(3-CF ₃)ph.CH ₂ -	0.87	4.08	4.08	0.00	3.79	3.69	0.10	4.06	4.01	0.05	4.07	3.99	0.08
4 ^{a)}	(2-Cl,6-F)ph.CH ₂ -	0.86	3.95	3.94	0.01	3.76	3.65	0.11	3.79	3.75	0.04	3.75	3.65	0.10
5 ^{a)}	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	0.81	3.84	3.81	0.03	3.84	3.71	0.13	3.81	3.76	0.05	3.85	3.84	0.01
6 ^{a)}	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	0.80	4.21	4.09	0.12	4.00	3.84	0.16	4.14	4.14	0.00	4.14	4.11	0.03
7 ^{a)}	CH ₂ =CHCH ₂ -	0.78	3.92	3.93	-0.01	3.75	3.69	0.06	3.82	3.77	0.05	3.78	3.79	-0.01
8 ^{a)}	CH≡C-CH ₂ -	0.77	3.89	3.94	-0.05	3.80	3.69	0.11	3.83	3.88	-0.05	3.79	3.80	-0.01
9 ^{a)}	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	0.99	3.79	3.76	0.03	3.68	3.55	0.12	4.01	4.03	-0.02	3.81	3.66	0.15
10 ^{a)}	C(CH ₃) ₃ C(=O)CH ₂ -	0.86	3.92	3.97	-0.05	3.73	3.71	0.02	3.76	3.78	-0.02	3.74	3.86	-0.12
11 ^{b)}	C(CH ₃) ₃ C(=O)CH ₂ -	0.92	3.88	3.94	-0.06	3.78	3.76	0.02	3.80	3.82	-0.02	3.85	3.85	0.00
12 ^{b)}	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	0.87	3.89	3.90	-0.02	3.80	3.70	0.10	4.06	4.02	0.04	4.01	4.04	-0.03
13 ^{b)}	Ph.CH ₂ -	0.90	3.84	3.87	-0.03	3.73	3.70	0.03	3.95	3.99	-0.04	3.84	3.82	0.02
14 ^{b)}	(3-Cl)ph.CH ₂ -	0.91	3.85	3.84	0.01	3.70	3.68	0.02	4.09	4.00	0.09	3.80	3.79	0.01
15 ^{b)}	(2-Cl,6-F)ph.CH ₂ -	0.92	3.83	3.84	-0.01	3.69	3.69	0.00	3.84	4.02	-0.08	3.75	3.79	-0.04
16 ^{b)}	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	0.96	3.79	3.74	0.05	3.75	3.73	0.02	3.57	4.08	-0.51	3.63	6.45	0.18
17 ^{b)}	CH ₂ =CHCH ₂ -	0.85	3.89	3.88	0.01	3.76	3.73	0.03	3.88	3.92	-0.04	3.89	3.86	0.03
18 ^{b)}	CH≡C-CH ₂ -	0.84	3.87	3.88	-0.01	3.85	3.72	0.13	4.01	4.02	-0.01	3.88	3.90	-0.02
19 ^{b)}	(3-CF ₃)ph.CH ₂ -	0.93	4.00	4.02	-0.02	3.78	3.79	-0.01	3.81	3.82	-0.01	3.76	3.78	-0.02
Chlorophthalmim		pI ₅₀ (Ech)=5.25, pI ₅₀ (chlorophyll)=7.10 & pI ₅₀ (protox)=8.52												

^{a)}R₁=CH₃, ^{b)}R₁=4-F-C₆H₅, ^{c)}Similarity index, ^{d)}The values were calculated according to the equations, (1)~(4),

^{e)}Differences between observed pI₅₀ and calculated pI₅₀.

영향이 차이없이 유사함을 뜻한다. 그러므로 기질 유도체들이 제조성을 발현하는데 있어서 R₃ 및 R₄ 부분이 구조적으로 중요함을 시사하며 이 부분을 변형한 선택성에 관한 연구가 활발하게 시도되고있다(Boger 등, 1999). 따라서 CyI계 화합물의 한 예로, dicarboximide 구조를 가지는 flumioxazin 및 flumiclorac pentyl 등으로부터 cyclic imide 부분은 평면성이고 입체적으로 커야 한다는 사실을 알 수 있다.

이와 같이 전반적으로 3가지 조합의 경우, 상관성이 양호하지 않음은 2D QSAR 기법을 활용하는데 있어서 기질 유도체는 동일하거나 매우 유사한 동족 계열의 화합물이어야 한다는 사실에 연유하는(성, 2002a) 것으로 믿어진다. 따라서 표 1에는 상관성이 가장 양호한 조합, C의 경우에 따라 (II), (III) 즉, N-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체(1~19)를 대상으로 벼와 논피에 대하여 측정된 성장 저해활성(Obs. pI₅₀)과 유도된 SAR식 (1)~(4)으로 계산된 계산값(Calc. pI₅₀) 그리고 이들 두 값의 차이(Dev.)를 각각 정리하

였다. 이들 차이값이 적은 것으로 보아 SAR식과 같은 모델들이 성장 저해활성을 잘 설명하고 있음을 시사한다.

기질 유도체의 성장 저해활성

두 초종의 부위 별, 성장 저해활성(표 1)에 근거하여 벼 뿌리에 대한 저해활성은 3.75~4.21(평균 3.89) 그리고 벼 줄기는 3.66~4.00(평균 3.78) 범위의 값을 나타내었다. 논피의 뿌리는 3.57~4.14(평균 3.92) 그리고 줄기는 pI₅₀=3.63~4.14(평균 3.87) 범위의 성장저해 활성값을 각각 나타내었으며 부위 별, 관측된 저해활성과의 관계는 비례관계(그림 2)를 보였다. 또한, 두 초종간 성장 저해 활성값의 차이로부터 뿌리에서는 9, 12, 14, 15 및 18 등, 그리고 줄기에서 3, 6 및 12 등은 특히, 벼보다 논피에 대하여 약간 높은 활성을 보이는 화합물들이었다.

두 초종의 부위 별, 성장 저해활성을 비교한 결과, 벼의 부위에서는 6이 가장 강하고 9가 제일 약한 영

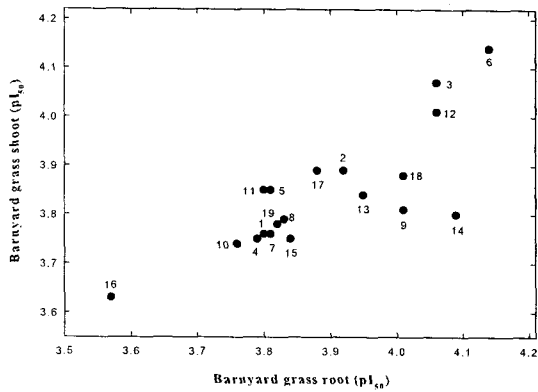


Fig. 2. Relationships of observed growth Inhibiting activity(obs.pI₅₀) between root and shoot of barnyard grass.

향을 미치는 반면, 논피의 부위 별 영향을 나타낸 그림 2에서는 6이 가장 강하고 16이 제일 약한 경향을 나타내었다. 선택성 여부를 판단하기 위하여 두 초종의 부위 별, 영향을 검토한 결과, 6은 벼와 논피 모두에 대하여 가장 강한 저해활성을 보였으나 3은 논피의 줄기에 대하여 비교 우위적으로 영향을 미치므로서 벼보다는 논피에 대하여 약간 더 강한 성장 저해활성을 나타내는 선택성이 보이는 화합물이었다. 또한, 대조 약제로서 chlorophthalim이 chlorophyll과 prot-ox를 50% 감소시키는 효과는 pI₅₀(chlorophyll)=7.10, pI₅₀(protox)=8.52 그리고 논피에 대한 성장 저해활성은 pI₅₀(Ech)=5.25이었다.

이상과 같은 두 초종의 부위 별 성장 저해활성을 검토한 결과 특히, 벼의 뿌리와 줄기, 논피의 뿌리와 줄기에서와 같이 동일 초종간의 상관성은 크지 않았다. 또한, 부위 별 초종간의 상관성은 인정되지 않으나 뿌리에서의 경우에는 초종간의 성장 저해활성이 확연하게 다르므로 두 초종의 부위에 따라 저해 활성이 다르게 나타난다는 사실을 알 수 있었다. 이렇게 부위별로 성장 저해활성의 정도가 다르게 발현되는 이유는 약물의 흡수 경로가 상이함에 따르는 결과일 것으로 예상된다.

벼의 약해에 미치는 영향

앞서의 “구조에 따른 상관성”에 관한 논의에서와 같이 조합 C의 조건으로 기질 유도체의 R₂=Sub.X-치환기가 변화함에 따르는 벼의 부위 별, 성장 저해활성(pI₅₀)과의 관계를 구명하기 위하여 QSAR 식, (1)~

(2)를 유도하였다.

먼저, 벼 뿌리의 저해활성에 관한 (1)식은 기질 유도체 중 R₂-치환기의 폭(B₁ 및 B₂)에 의한 입체효과가 쌍극자 능률(DM, μ(Group DM)=σ_p>σ_m) (Eric 등, 1982)보다 크게 영향을 미치고 지시변수(I)로서 R₁=CH₃-치환기는 활성에 기여하지 않음을 시사하고 있다.

$$pI_{50}(\text{뿌리})=0.06(\pm 0.01)DM-0.45(\pm 0.09)B_1+0.24(\pm 0.04)B_2-0.12(\pm 0.02)I_{CH_3}+4.00(\pm 0.20),$$

$$(n=17, s=0.17, F=14.22 \text{ 및 } r=0.90) \quad (1)$$

벼 줄기의 성장 저해활성에 관한 (2)식은 음 하전을 띠는 기질 분자내 원자들의 표면적(RNCS)과 쌍극자 능률 및 치환기의 폭(B₂ 및 B₃)이 클수록 성장 저해활성에 유효하게 영향을 미칠것이나 변수의 계수가 작은 값이므로 B₂ 이외의 상수들에 의한 영향은 크지 않을 것임을 설명하고 있다.

$$pI_{50}(\text{줄기})=0.026(\pm 0.006)RNCS+0.040(\pm 0.008)DM+0.105(\pm 0.027)B_2-0.037(\pm 0.008)B_3+3.424(\pm 0.083),$$

$$(n=17, s=0.017, F=13.67 \text{ 및 } r=0.91) \quad (2)$$

이상과 같이 벼의 부위 별 성장 저해활성에 미치는 영향을 검토한 결과, 소수성에 관한 상수가 포함되지 않은 이유는 다음과 같이 설명된다. 즉, 116개의 상용 제초제의 소수성에 관한 자료에 의하면(Tanaka, 1995), 이상적인 소수성의 범위는 1.50~4.50이었고 가장 많은 제초제들이 분포되어있는 소수성은 3.00 부근인 것으로 알려져 있다(성 등, 2003a). 이 같은 근거에 따라 기질 분자들은 소수성(logP)이 2.58~8.50 범위의 값을 나타내므로 생체내에 침투하고 이행하여 활성을 발현하는데 필요한 충분한 정도의 소수성을 이미 유지하고 있기 때문이다. 그러므로 벼에 대한 약해를 방지하려면 기질분자는 공통적으로 소수성을 낮추어 극성을 크게하는 반면에 치환기의 폭은 작아야 할 것으로 예상된다.

논피에 대한 제초활성

기질 유도체의 R₂=Sub.X-치환기가 변화함에 따르는 논피의 부위 별, 성장 저해활성(pI₅₀)과의 관계를 이해하기 위하여 QSAR 식, (3)~(4)를 유도하였다.

먼저, 논피 뿌리의 성장저해 활성에 관한 (3)식에서 변수들의 계수는 절대값으로 RPCS≫MR>B₁>Pol 상수의 순서로 영향을 미치며 양 하전을 띄고있는 기질 분자내 원자들의 표면적 (RPCS) (Stanton 등, 1990)

즉, 기질 분자내 양으로 하전된 원자들의 표면적이 작을수록 저해 활성을 증가시킬 것이다. 그리고 전자 반응지표로 제안되어 널리 쓰이는 파라미터로서 전기장 속에 놓인 원자나 또는 분자에 유기되는 전기적 쌍극자 모멘트(p)와 전기장의 세기(E)와의 비($p = \alpha E$)를 의미하는 분극률(Pol)이 클수록 그리고 치환기의 폭(B_i)이 작을수록 제초활성에 영향을 미치는 것으로 설명되며 MR상수는 계수값이 음(MR < 0)이므로 R₂-치환기는 입체효과로서 작용할 것으로 예측된다(Hansch, 1995).

$$pI_{50}(\text{뿌리}) = -0.885(\pm 0.158)MR - 1.257(\pm 0.205)RPCS + 0.236(\pm 0.042)Pol - 0.671(\pm 0.113)B_1 + 4.900(\pm 0.180),$$

$$(n=17, s=0.05, F=19.25 \text{ 및 } r=0.93) \quad (3)$$

논피 줄기의 생장 저해활성에 관한 (4)식으로부터 변수의 계수에 대한 절대값의 경향은 $RPCS > RNCS > \log P$ 의 순으로 영향을 미치므로 전자효과가 소수성 효과보다 월등히 크게 영향을 미치고 있음을 알 수 있다. 즉, 양으로 하전된 원자들의 표면적(RPCS)이 작고 음으로 하전된 원자들의 표면적(RNCS)이 클수록 그리고 이외에 미 해리 된 분자형에 대한 분배계수의 값으로 구해지는 $\log P$ ($\pi_x = \log P_x - \log P_H$) 값은 작을수록 활성을 증가시키는 방향으로 영향을 미치게 될 것이나 그들 변수들의 계수 크기가 작으므로 영향력은 미약할 것으로 판단된다.

$$pI_{50}(\text{줄기}) = -0.039(\pm 0.010)\log P - 1.501(\pm 0.210)RPCS + 0.535(\pm 0.016)RNCS + 4.053(\pm 0.086),$$

$$(n=17, s=0.07, F=25.40 \text{ 및 } r=0.92) \quad (4)$$

논피의 생장 저해활성에 관한 (3)~(4)식들을 종합하면 기질 유도체는 분자중 양하전보다 음 하전으로 인한 영향이 클 것이므로 활성을 증가하려면 R₂=Sub.X 치환기로서 전자 밀도가 치환되어야 할 것이다. 이는 phenyl 고리상 meta와 para-위치에 음하전이 생성되어야 한다는 CoMFA 분석 결과(성 등, 2003b)와 잘 부합되며 소수성 상수의 영향이 크지 않음은 앞서 논피의 경우와 같은 이유로 설명된다.

한편, Free-Wilson 분석(Kubinyi, 1990) 결과, 두 초종간 부위 별 생장 저해활성에 기여하는 R₂=SubX 치환기들은 다음과 같다. 즉, 벼 줄기에서는 methoxyoxomethyl-, 벼 뿌리에서는 2-propenyl- 및 t-butyloxomethyl-, 논피 뿌리에서는 3-fluorophenoxymethyl-, 그리고 논피 줄기에서는 3-chlorobenzyl-기 등이 생장 활성저해에 각각 기여하였다.

Protogen과 구조 유사성

CyI계 화합물 또한, protox(1.3.3.4)에 대한 저해로 인하여 ethane이 합성되어 peroxidizing(ethane pKa)으로 발현되는 제초활성(pI₅₀: Protox)에 관한 높은 상관성과 protox 저해양상이 길항 저해라는 사실에 근거(Dayan 등, 1997)하여 protox의 기질 분자인 protoporphyrinogen IX (protogen)과 peroxidizing 제초성 물질들과의 3차원적 입체구조에 대한 구조 유사성이 검토되고(Nandihalli 등, 1992 및 Uraguchi 등, 1997) 있다.

1980년대에 연구 개발된 제1 및 2세대 peroxidizing 제초제들은 protogen과 구조적으로 큰 차이가 있음에도 불구하고 protox를 강하게 저해하는 peroxidizing 작용기구를 나타내었다.

여기에서도 기질 유도체(1~19)들의 구조가 protogen과 유사하지 않으나 두 초종에 대하여 유의 할 만한 수준(약 pI₅₀=4.0)의 생장 저해활성(표 1)을 나타내고 있다. 그러므로 그림 3에는 기질 유도체와 protogen 사이의 구조적인 유사성을 이해하기 위하여 protox의 기질 분자인 protogen(상)과 기질 유도체 중 R₂=benzyl-치환체, 1(하)의 가장 안정한 형태를 나타내었다. 그리고 그림 4에는 1과 4개의 methylene group들로 다리결친 pyrrole 고리로 구성된 protogen의 가장 안정한 형태의 중첩된 모양을 제시하였다. 즉, protogene 중(그림 3)의 오른쪽 carboxyl group이 결합된 친수성 부분(hydrophilic region)에는 기질 유도체의 탄소-질소 이중결합으로 구성된 azomethine 부분이 그리고 allyl group이 결합된 왼쪽의 소수성 부분(lipophilic region)에는 기질 유도체 중, cyclic imide 고리의 R₃ 및 R₄-치환기 부분이 중첩되어 이들 두 구조가 부분적으로 정렬되어 있는 양상을 보이고 있다.

이 같은 구조 유사성이 benzfendazole의 경우(Theodorides 등, 2000)와 같이 두 구조가 잘 중첩되는 양상은 아니지만 여기에서 다룬 기질 유도체들이 유의할 만한 제초활성을 보이고 있다. 그러므로 기질 유도체와 protogen과의 구조적인 유사성을 구체적으로 알아 보기 위하여 다음 (5)식으로 정의(Meyer 등, 1991)되는 유사성 지수(S: similarity index)를 계산하여 표 1에 정리하였다. (5)식에서 T₁ 및 T₁₁는 기질 유도체와 protogen 각각의 부피이고 C는 중첩시 두 분자가 공통적으로 겹쳐지는 common volume(Å³)이다. 그리고 S는 0~1사이의 값을 가지는 유사성 지수로서 두 분자가 겹쳐지는 정도를 의미한다. 반면에 비유사성

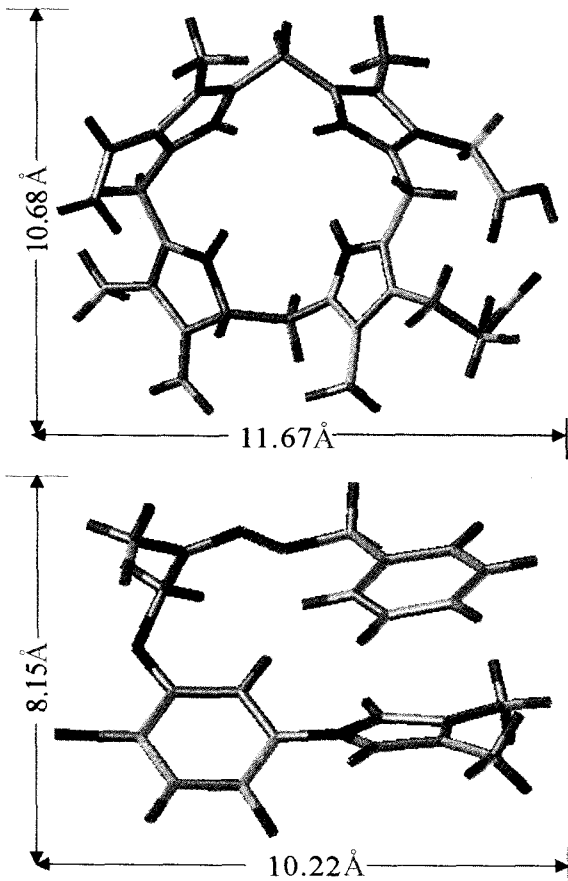


Fig. 3. The most stable conformation of Prottox (above) and none substituted benzyl substituent (down : see Fig. 1 for formula) as substrate.

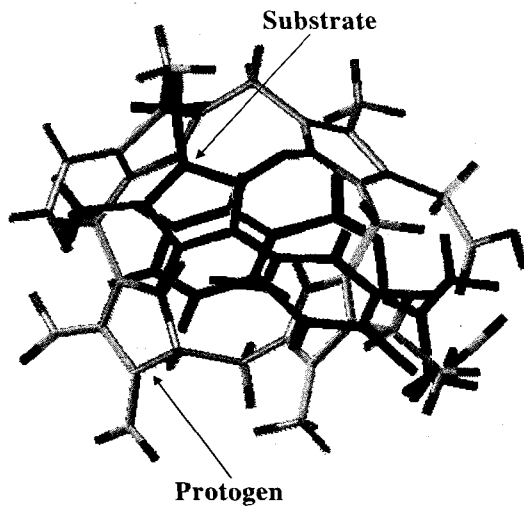


Fig. 4. Matching of the two compound between prottox and none substituted substrate.

(dissimilarity)은 식, $D=1-S$ 로 계산되는데 D 는 키랄성 계수(chirality coefficient)의 shap analog이다.

$$S=C/(T_1+T_{11})^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

표 1에서 알 수 있는 바와 같이 기질 유도체들의 S 값은 대략 0.8 이상을 나타내므로 protogen과의 유사성이 80% 이상으로 비교적 크다는 사실을 시사한다. 그러나 저해활성과 S 값 사이의 상관식($pI_{50}=S+Const.$)을 유도한 결과, 상관성이 좋지 않았다($r=0.40\sim0.55$). 이는 생장 저해활성 값이 protox 효소와의 직접적인 반응에 연유한 값이 아니라, protox를 포함하고 있는 생체계와의 반응이므로 생체계의 불균일성과 복잡성에 기인하기 때문으로 믿어진다. 따라서 표 1에 정리한 대조 약제로서 chlorophthalam이 protox나 chlorophyll과 같은 실 성분에 대한 pI_{50} 값 보다 특히, 생체인 논피(Ech)에 대하여 가장 낮았다($pI_{50}=5.25$)는 사실(표 1)은 S 값과 생장 저해활성 간의 상관성이 낮을 수 밖에 없다는 결과를 뒷받침하는 것으로 믿어진다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-03002-2)의 일부로 수행된 것으로 지원에 감사드립니다.

인용문헌

- Boger, P. and K. Wakabayashi (1999) Peroxidizing Herbicides, Springer, Berlin.
- Dayan, F. E. and S. O. Duke (1997) Overview of protoporphyrinogen oxidase inhibiting herbicides. Crop protection conference-Weeds, 3A-1, pp.83~92.
- Dewar, M. J. S. and W. Thiel (1977) Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters, results for molecule. J. Am. Chem. Soc. 99:4899~4906.
- Dillon, W. R. and M. Goldstein (1984) Multivariate Analysis: methods and applications, pp.209. John Wiley & Sons, New York.
- Eric, J. L., Guo, Z. R., Li, R. L. and Su, C. T. (1982) Use of dipole moment as a parameter in drug-receptor interaction and quantitative structure- activity relationship studies, J. Pharm. Sci. 71:641~655.

- Kubinyi, H. (1990) The Free-Wilson Method and its Relationship to the Extrathermodynamic Approach, Ch.21.3. pp.589~643 Hansch, C., Sammes, P. G. And Talor, J. B. ed. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 4, Quantitative Drug Design., Pergamon Press, Oxford.
- Hyperchem, (1993) Hyperchem for Windows. Ch.7 Chemical Calculations. Hypercube Inc, Ontario, Canada. pp.169~216.
- Iwataki, I. (1992) Cyclohexanedione Herbicides: Their Activities and Properties, Ch. 16, *In Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals* (ed. Draber, W. and T. Fujita), CRC Press Inc., London.
- Meyer, A. Y. and W. G. Richard (1991) Similarity of molecular shape, *J. Computer-Aided Mol. Design*, 5: 427~439.
- Nandihalli, U. B., M. Y. Duke, S. O. Duke (1992) Quantitative structure-activity relationships of protoporphyrinogen oxidase-inhibiting diphenyl ether herbicides, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 43: 193~211.
- SAS (2000) Release 8.01, SAS Institute Inc., Cary, NC. U. S. A.
- Stanton, D. T. and P. C. Jurs (1990) Development and use of charged partial surface area structural descriptors in computer-assisted quantitative structure-property relationship studies, *Analytical Chem.*, 62:2323~2329.
- Katagi, T. (1992) Application of Molecular Orbital Calculations to the Estimation of Environmental and Metabolic Fates of Pesticides. Ch. 21, *In Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals* (ed Draber, W. and T. Fujita), CRC Press, London.
- Tanaka S., M. Takahashi, Y. Funaki, K. Izumi, H. Takano and Miyakado (1995) Hydrophobicity and Systemic Activities of Fungicidal Triazoles and Blaching Herbicidal Compounds, Ch. 8, pp.108~119, *In Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry* (ed Hansch, C. and T. Fujita), ACS symposium Series No. 606, American Chemical Society, Washington, D.C. USA.
- Theodorides, G., J. T. Bahr, F. W. Hotzman, S. Sehgel and D. P. Suarez (2000) New generation of protox-inhibiting herbicides, 19:533~535.
- Tomas, E. and L. Gunda (1999) Kossuth University, H-4010 Debrecen, Hungary.
- Tripos (1990) Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO., 63144-2913, U.S.A., <http://www.tripos.com>.
- Uraguchi, R., Y. Sato, A. Nakayama, M. Sukekaya, I. Iwataki, P. Boger and K. Wakabayashi (1997) Molecular shape similarity of cyclic imides and protoporphyrinogen IX. *J. Pesticide Sci.*, 22:314~320.
- Wakabayashi, K. (1988) Molecular design of cyclic imide herbicides using computational approaches. *J. Pesticide Sci.* 13:337~361.
- 유응걸, 홍경식, 김재녕, 송종환, 신선영, 김형래, 김경만 (1995) 제조성 *N*-치환 페닐-3,4-디메틸 말레이미드 유도체와 그 제조방법, 대한민국 특허:95-4699.
- 옥환석 (2001) *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 정량적인 구조와 제조활성의 관계, 충남대학교 대학원 박사학위 논문.
- 성낙도 (2002a) 정량적 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발, I. 기본개념과 QSAR 기법의 유형, *한국농약과학회지* 6(3):166~174.
- 성낙도 (2002b) 정량적 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발, II. 자유에너지 직선관계(LFER)와 설명인자들, *한국농약과학회지* 6(4):231~243.
- 성낙도, 송종환 (2003a) 제조제의 활성성분에 대한 물리화학 파라미터의 범위, *한국농약과학회지* 7(1):58~65.
- 성낙도, 옥환석, 송종환, 이용구 (2003b) *N*-치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide와 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 생장 저해활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA), *한국농약과학회지*, 7(2):75~82.

Quantitative structure-activity relationships and molecular shape similarity of the herbicidal *N*-substituted phenyl-3,4-dimethylmaleimide Derivatives.

Nack-Do Sung^{*}, Hwan-Suk Ock¹, Hun-Jun Chung¹ and Jong-Hwan Song²(^{*}*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Daejeon 305-764, Korea.*, ¹*Department of Environment & Health System, Daejeon Health Sciences College, Daejeon 300-711, Korea.*, ²*Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea*)

Abstract : To improve the growth inhibitory activity against the shoot and root of rice plant (*Oryza sativa* L) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*), a series of *N*-substituted phenyl-3,4-dimethylmaleimides derivatives as substrates were synthesized and then their the inhibitory activities of protoporphyrinogen oxidase (1.3.3.4), protox were measured. The quantitative structure-activity relationships (QSAR) between structures and the inhibitory activities were studied quantitatively using the 2D-QSAR method. And also, molecular shape similarity between the substrate derivatives and protogen, substrate of protox enzyme were studied. The activities of the two plants indicated that barnyard grass had a higher activity than the rice plant and their correlation relationships have shown in proportion for each. Accordingly, the results of SARs suggest that the electron donating groups as R₂=Sub.X group will bind to phenyl ring because the bigger surface area of negative charged atoms in the substrate molecule derivatives may increase to the higher the activity against barnyard grass. Based on the molecular shape similarity, when the derivatives and protogen, substrate of protox enzyme were superimposed by atom fitting, the similarity indices (*S*) were above 0.8 level but the correlation coefficients (*r*) between *S* values and the activities showed not good.

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