

새로운 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체들의 제조활성에 관한 분자 홀로그램(H) QSAR

성낙도* · 송종환¹ · 강은규 · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한국화학연구원 세포화학연구팀

요약 : 일련의 새로운 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체들의 hexahydroisindol-1-one 고리상 C3 원자에 결합된 R-치환기 변화에 따른 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초 활성과의 관계를 분자 홀로그램(H) QSAR 방법으로 연구하였다. 제초활성에 관한 HQSAR 모델(I-2)은 양호한 예측성(r^2_{cv} , 또는 $q^2=0.714$)과 상관성($r^2_{ncv}=0.922$)을 나타내었다. 모델(I-2)의 기여도로부터 논피에 대한 기질 분자의 제초활성은 hexahydroisindol-1-one 고리의 C4-C6 위치와 3-tolylthio group의 ortho-위치 탄소원자 및 meta-methyl group이 활성에 기여하였다. (2005년 8월 16일 접수, 2005년 9월 20일 수리)

색인어 : 논피(*Echinochloa crus-galli*), 제초활성, 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체, HQSAR 모델.

서 론

Cyclic imide (CI)계 화합물은 heterocyclic phenylimides 계열의 peroxidizing herbicide로서(Boger 등, 1999) nitrodiphenyl ether 및 phenylheterocycle 화합물과 더불어 광합성 반응의 클로로필 생합성에서 protoporphyrinogen oxidase (Protox, EC 1.3.3.4)(Beale 등, 1990)의 활성을 저해하는 화합물 중 하나이다.

이들 CI계 제초제들은 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기의 변화에 관한 연구가 대부분이며(Fujita, 2002) 차세대 protox 저해제로서 benzoheterocyclic uracil 유도체들에 관한 연구가 이루어지고 있다(Theodoridis 등, 2000). 근래에는 thiadiazolidines(Hiraki 등, 2001) 및 pyraflufen-ethyl(Murata 등, 2004)을 위시하여 CI계 화합물들의 구체적인 제초활성을 이해하기 위한 시도의 일환으로 phenyl triazolinone(Zhang 등, 2004), phtalimide, hydantoins 및 triazoline-3,5-dione(Wan 등, 2004) 유도체들에 대한 양자 화학적 설명인자를 사용한 2D-QSAR에 관하여 보고되었다. 뿐만 아니라, 저자와 공동 연구자(성 등, 2004a; 2004b; 2004c)들도 CI계 유도체인 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene 유도체들의 protox 저해활성에 관한 3D-QSAR(Kubiny 등, 1998)에 대하여 보고한 바 있다.

본 연구에서는 새로운 CI계 화합물인 heterocyclic phenylimides 계열의 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체(Fig. 1) 중, hexahydroisindol-1-one 고리상 R-치환체들의 변화에 따르는 정량적인 구조와 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초 활성과의 관계를 HQSAR 방법(Lewis, 1997)으로 검토하였다.

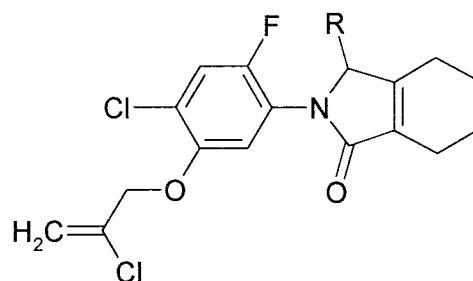


Fig. 1. General structure of 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one derivatives: R=alkylthio (1~4) and phenylthio group(5~18).

재료 및 방법

기질 분자와 제초활성

기질 화합물로서 heterocyclic phenylimides 계열의 2-

*연락저자

(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체(1~18)의 hexahydroisindol-1-one 고리 상 치환기(R) 변화에 따른 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성(강, 2002)에 관한 분자 홀로그램(H) QSAR 모델을 유도하였다. 기질 화합물들은 비교적 낮은 제초활성 $Obs.pI_{50}=4.08 \sim 5.68$ 을 보였으며 hydroxy-치환체(1)가 제일 낮은 관측치($Obs.pI_{50}=4.08$)를 나타낸 반면, 3-tolylthio-치환체(8)는 가장 높은 관측치($Obs.pI_{50}=5.68$)를 나타내었다. 그리고 지방족 alkylthio-치환체(1~4)와 방향족 phenylthio-치환체(5~18)가 비슷한 정도의 제초활성을 각각 보였다.

분자 홀로그램의 생성

HQSAR 및 PLS (partial least square) 분석은 Sybyl (Ver. 7.0) 프로그램(Tripos, 2001)을 사용하였다. 치환체별, 제초활성 값과 분자조각 크기 사이의 관계를 알아보기 위하여 분자조각 특징(atoms, bonds 및 connections) 조건에서 분자 조각의 수를 2~5, 3~6, 4~7, 5~8, 6~9 및 7~10 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램(Heritage 등, 1999) 길이(53~401)를 선택하여 계산을 실행하였다. 통계적으로 가장 양호한 분자조각 크기의 조건에서 다양한 분자조각 특징(atoms, bonds, connections, hydrogen atoms, connection H-bond donor/acceptor 및 chirality)들을 변화시켜(Tong 등, 1998) 최종적으로 가장 좋은 통계값을 갖는 HQSAR 모델을 선택하였다. 예측성을 검토하기 위하여 18개 data set 화합물 중에서 15개의 화합물로 구성된 training set에 대하여 HQSAR 모델을 유도하고 무작위로 선택된 3개 화합물의 test set으로부터 모델들의 예측성을 평가하였다.

부분 최소자승 분석

PLS를 통한 분석은 기질 분자들의 구조적 특징과 제초활성 사이의 상관성을 알아보기 위하여 이용된다(Mager, 1988). 최적 성분 수의 수는 예측의 가장 작은 표준 오차에 연관되어 있으며 예측성(q^2)은 leave-one-out (LOO) cross-validation 과정에 의하여 결정된다. 그러므로 가장 적합한 모델은 최적의 성분수와 non-cross-validation을 통하여 유도된다(Stahle 등, 1988). 따라서 PLS 분석 결과로 얻어진 통계적으로 양호한 모델의 척도는 예측성을 의미하는 $q^2(r^2_{cv})=0.50$ 이상 그리고 적합성을 의미하는 상관성, $r^2_{nev}=0.90$ 이상일 경우이다. 그리고 PLS 분석 결과들에 의하여 색으로 표시된 활성에 기여하는 분자 조각들을 시각적으로 비교 분석

하기 위하여 가장 낮은 활성을 나타낸 hydroxy 치환체(1)와 가장 높은 활성을 나타낸 3-tolylthio 치환체(8)에 대한 기여도를 각각 제시하였다.

결과 및 고찰

분자 조각과 특징의 영향

기질 분자로서 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체들은 heterocyclic phenylimide 계열의 화합물이다. 이들의 hexahydroisindol-1-one 고리상 치환기(R) 변화에 따르는 구조적인 특성과 논피에 대한 제초활성 사이의 관계를 분석하기 위하여 HQSAR 모델을 유도하였다. Table 1에는 관측된(Obs.) 제초활성 값들과 HQSAR 모델(I-2)로 계산한 예측값(Pred.) 그리고 두 값의 차이(Dev.) 값(pI_{50})들을 각각 정리하였다.

Table 1. Observed herbicidal activities ($Obs.pI_{50}$) against barnyardgrass and predicted values ($Pred.pI_{50}$) by the best HQSAR model (I-2) and their deviation ($Dev.$)^{a)}

No.	Substituents (R)	Obs.	Pred.	Dev.
1	OH	4.08	4.15	-0.07
2	C ₂ H ₅ S	4.69	4.58	0.11
3	(CH ₃) ₂ CHS	4.70	4.76	-0.06
4	CH ₃ (CH ₂) ₃ S	5.08	5.09	-0.01
5 ^{b)}	2-CH ₃ O(C ₆ H ₄)S	4.61	4.82	-0.21
6	3-CH ₃ O(C ₆ H ₄)S	4.94	5.05	-0.11
7 ^{b)}	2-CH ₃ (C ₆ H ₄)S	4.83	5.09	-0.26
8	3-CH ₃ (C ₆ H ₄)S	5.68	5.52	0.16
9	4-CH ₃ (C ₆ H ₄)S	5.51	5.50	0.01
10	3-Cl(C ₆ H ₄)S	4.66	4.71	-0.05
11	2-F(C ₆ H ₄)S	4.67	4.65	0.02
12	3-F(C ₆ H ₄)S	4.84	4.71	0.13
13	4-F(C ₆ H ₄)S	4.68	4.71	-0.03
14	3-CF ₃ (C ₆ H ₄)S	4.53	4.52	0.01
15	4-CF ₃ (C ₆ H ₄)S	4.65	4.51	0.14
16 ^{b)}	BOBT ^{c)}	4.62	4.45	0.17
17	DFBT ^{d)}	4.81	4.83	-0.02
18	4-CH ₃ (C ₆ H ₄)CH ₂ S	4.84	5.08	-0.24

^{a)}Average residual value of training set is 0.078 and average residual value of test set is 0.213., ^{b)}test set compound, ^{c)}4-benzyloxybenzylthio substituent, ^{d)}2,6-difluorobenzylthio substituent.

Table 2. The HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters using the best fragment distinction (atoms, bonds & connections)

Models	Fragment size	Best Length	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	$SE_{cv.}^a)$	$r^2_{ncv.}$	$SE_{ncv.}^b)$	NC ^{c)}
I ^{d)}	2~5	59	0.506	0.304	0.850	0.168	3
II	3~6	53	0.365	0.345	0.853	0.166	3
III	4~7	307	0.200	0.387	0.791	0.198	3
IV	5~8	59	0.056	0.420	0.704	0.235	3
V ^{d)}	2~5	59	0.775	0.227	0.977	0.073	5

^{a)}Standard error estimate: cross-validated(cv.), ^{b)}Standard error estimate: non-cross-validated(ncv.), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}The best of fragment size(bin).

Table 3. HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (2~5)

Models	Fragment distinction	Best Length	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	$SE_{cv.}^a)$	$r^2_{ncv.}$	$SE_{ncv.}^b)$	NC ^{c)}
I-1	Atoms/bonds ^{d)}	61	0.425	0.328	0.856	0.164	3
I	Connections	59	0.506	0.304	0.850	0.168	3
I-2 ^{e)}	Hydrogen Atoms	83	0.714	0.231	0.922	0.121	3
I-3	Donor & Acceptor	353	0.539	0.294	0.825	0.181	3
I-4	Chirality ^{f)}	83	0.638	0.260	0.897	0.139	3
V-1	Hydrogen Atoms	59	0.762	0.264	0.983	0.070	7

^{a)}Standard error estimate: cross-validated (cv), ^{b)}Standard error estimate: non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}In all case, the atoms and bonds flags are turned on., ^{e)}The best model ^{f)}This option is used by combining with all fragment distinction.

모델을 유도하기 위한 단계로서 Table 2에는 논피의 제조활성에 대한 분자 조각 크기의 영향을 조사하여 정리하였다. 그 결과, 분자 조각의 크기가 2~5이고 best length가 59일 경우에 주성분수가 3인 조건에서 유도된 모델 (I)은 cross-validated $r^2_{cv.}=0.506$ 그리고 non-cross-validated $r^2_{ncv.}=0.850$ 의 양호한 통계값을 나타내었다. 이러한 분자 조각의 크기 조건(2~5)에서 조각의 특징에 관한 결과를 Table 3에 정리하였다. 그 결과, 선택된 모델 (I-2)의 통계값은 $r^2_{cv.}=0.714$ 그리고 non-cross-validated $r^2_{ncv.}=0.922$ 의 값을 나타냄으로서 예측성과 상관성이 양호하여 높은 신뢰도를 나타내었다. 여기에서 모델(V)에 기초한 모델(V-1)이 모델 (I-2)보다 양호하였으나 모델(V-1)이 배제된 이유는 성분수가 증가하면 $r^2_{cv.}$ 즉, 예측성이 증가하게 되므로 data point의 overfitting을 피하기 위하여 적은 수의 조성이 적당하기 때문이다(Liu 등, 2003). 한편, 모델 (I-2)의 예

측성을 검토하기 위하여 Table 1에 정리한 관측값(Obs.)과 모델 (I-2)로 예측한 값(Pred.) 그리고 이들 두 값의 차이 값(Dev.)으로부터 평균 test set에 대한 0.213의 편차를 또한, training set에 대한 차이값의 경우에는 평균 0.078의 편차를 나타내었다. 그러므로 이 모델(I-2)은 모델을 유도하는데 활용하지 않은 test set에 대한 편차가 약간 크므로 예측성이 다소 미흡한 모델로 판단되었다. 한편, 논피의 제조활성에 관한 관측 값과 유도된 모델 (I-2)에 의하여 계산된 예측값과의 비례 관계를 Fig. 2에 나타내었다. 이들 화합물들이 training set에 대하여는 대체로 양호한 직선관계($Pred. pl_{50}=0.925Obs.pl_{50}+0.362$, $n=15$, $s=0.106$, $F=157.525$, $r^2=0.924$ 및 $q^2=0.903$)를 보였다. 따라서 HQSAR 모델은 선택하는 분자 홀로그램 길이에 기초하여 cross-validated standard error (s)를 최소화하거나 가장 높은 예측도(q^2)를 탐색함으로써 높은 활성을 나타내는 분자들의 구조를 예측하고 설계할 수 있다.

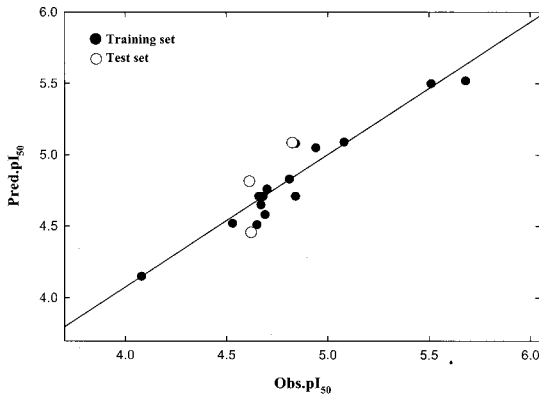


Fig. 2. Relationships between observed (Obs.) herbicidal activity (pI_{50}) against barnyard grass and predicted values (Pred.) by HQSAR model (I-2). For training set: $Pred. pI_{50} = 0.925Obs.pI_{50} + 0.362$, $n=15$, $s=0.106$, $F=157.525$, $r^2=0.924$ & $q^2=0.903$.

고 활성 분자의 조건

논피에 대하여 제초활성(obs.pI₅₀)에 기여하는 분자 조각들의 부분과 위치를 알아보기 위하여 가장 낮은 활성을 나타낸 hydroxy 치환체(1)와 가장 높은 활성을 나타낸 3-tolylthio 치환체(8)에 대한 기여도를 Fig. 3에 나타내었다. HQSAR 기여도는 분자 내 color coding을 통하여 녹색에 가까울수록 활성에 기여하는 부분이고 붉은색에 근접할수록 활성에 기여하지 않는 부분을 나타낸다. 또한 회색으로 나타낸 부분은 중간 정도의 제초활성을 보이는 부분을 나타낸 것이다.

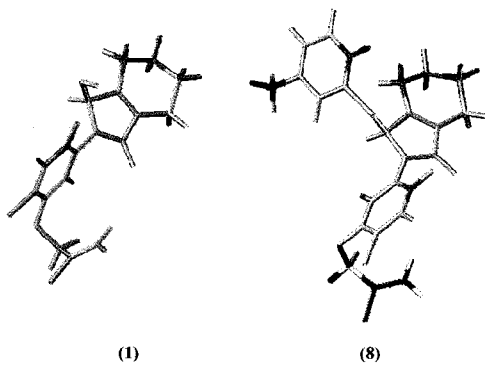


Fig. 3. Atomic contributions to herbicidal activity (pI_{50}) against barnyardgrass. Right: The highest active 3-tolylthio substituent (8) and Left: The lowest active hydroxy substituent (1) are shown in capped sticks., Green color denotes the greatest contribution to herbicidal activity while gray color signifies average contribution.

기여도로부터 알 수 있는 바와 같이, 두 분자 중 활성에 기여하지 않는 부분이 존재하지 않는다는 사실로부터 이들 기질 분자들이 무난하게 설계된 분자임을 알 수 있었다. 따라서 가장 낮은 활성을 나타낸 hydroxy 치환체(1)는 hexahydroisindoline의 C4-C6 부분이 노란색으로 약간의 기여를 보이며 전체적으로는 중간 정도의 활성을 나타내고 있다. 그리고 가장 높은 활성을 나타낸 3-tolylthio 치환체(8)에서는 hexahydroisindoline의 C4-C6 부분뿐만 아니라, 3-tolylthio 치환기의 ortho-위치 탄소원자와 meta-methyl기 그리고 4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl 치환기 중, 2-chloroallyloxy 기가 푸른색을 띄므로 제초활성에 기여하는 정도가 비교적 큰 경향을 나타내었다. 따라서 두 분자에서 공통적으로 hexahydroisindoline의 C4-C6 부분이 제초활성에 기여하는 부분임을 잘 설명하고 있다.

CI계 peroxidizing 제초성 화합물(Boger, 1990)들은 isoxzole 고리상 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 치환체들이 제초성을 발현하는 필수 골격으로 인식되고 (Hamper 등, 1995) 있으며 벼와 논피 사이의 선택성을 발현하는 요소임을 확인한 바 있다(성 등, 2004c). 뿐만 아니라, metalaxyl 살균제 저항성 고추병균주 (*Phytophthora capsici*)에 대한 기질 유도체들의 살균활성에 관한 연구에서도 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 부분이 살균활성 발현을 주도하는 구조로 판명된 바 있다(성 등, 2005).

이상과 같은 검토로부터 HQSAR 방법으로 분자 구조의 수식을 통하여 제초활성을 개선할 수 있음을 잘 설명하고 있다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-0305)에 의하여 이루어진 것입니다.

참고문헌

- Beale, S. I. and J. D. Weinstein (1990) Biosynthesis of Heme and Chlorophylls, H. A. Dailey ed., McGraw-Hill, New York, pp.287~391.
- Boger, P. and K. Wakabayashi (1999) Peroxidizing Herbicides, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg Germany.
- Fujita, T. (2002) : Similarities in bioanalogous structural transformation patterns, Ch.15, (ed. Baker, D. R. and

- N. K. Umetsu), *In Agrochemical Discovery, Insect, Weed, and Fungal control ACS Symposium Series No. 774.*, American Chemical Society, Washington, DC.
- Hamper, B. C., K. L. Leschinsky, S. S. Massey, C. L. Bell, L. H. Brannigan and S. D. Prosch (1995) Synthesis and herbicidal activity of 3-aryl-5-(haloalkyl)-4-isoxazolecarboxamides and thier derivatives. *J. Agric. Food Chem.*, 43:219~228.
- Heritage, T. W. and D. R. Lowis (1999) Molecular hologram QSAR. Ch. 4., *In Rational drug design; Novel Methodology and Practical Applications* (ed. Parrill, A. L. and M. R. Reddy), ACS Symposium Series 719, American Chemical Society. Washington, DC.
- Hiraki, M., S. Ohki, Y. Sato, I. Jablonkai, P. Boger and K. Wakabayashi (2001) Protoporphyrinogen-IX oxidase inhibitors: Bioactivation of thiadiazolidines. *Pesticide Biochem. and Physiology*, 70:159~167.
- Kubiny, H., G. Felkers and Y. C. Martin (1998) 3D-QSAR in Drug Design. Dordrecht. Kluwer, Academic.
- Liu, X., Z. Yang and L. Wang (2003) Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study for phenylsulfonyl carboxylates using CoMFA and CoMSIA. *Chemosphere*. 53:945~952.
- Lowis, D. R. (1997) HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. Tripos Technical Notes, Vol. 1., No. 5.
- Mager, P. P. (1988) Multivariate Chemometrics in QSAR: A Dialogue. Letchworth, Hertfordshire, England, Wiley.
- Murata, S., Y. Kimura, T. Mabuchi and Y. Miura (2004) Accumulation of protoporphyrinogen IX prior to protoporphyrin IX in intact plants treated with ptotoporphyrinogen IX oxidase-inhibiting herbicides. *J. Pestic. Sci.*, 29:195~199.
- Stahle, L. and S. Wold (1988) Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research, *Progr. Med. Chem.* 25:292~338.
- Theodoridis, G., J. T. Bahr, F. W. Hotzman, S. Sehgel and D. P. Suarez (2000) New geration of protox-inhibiting herbicides, *Crop Protection*, 19:533~535.
- Tong, W. D., R. Lowis, R. Perkins, Y. Chen, W. J. Welsh, D. W. Goddette, T. W. Heritage and D. M. Sheehan (1998) Evaluation of quantitative structure-activity relationship methods for large-scale prediction of chemicals binding to the estrogen receptor. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 38:669~677.
- Tripos, Sybyl (2001) Molecular Modeling and QSAR Software on CD-Rom (Ver. 7.0), Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A., <http://www.tripos.com/Bookshelf/qsar/>.
- Wan, J., G. Yang and C. G. Zhan (2004) Quantitative Structure-Activity Relationship for Cyclic Imide Derivatives of Protoporphyrinogen Oxidase Inhibitors: A Study of Quantum Chemical Descriptors from Density Fuctional Theory. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 44:2099~2105.
- Zhang, L., J. Wan and G. Yang, (2004) A DFT-based QSARs study of protoporphyrinogen oxidase inhibitors: phenyl triazolinones. *Bioorg. Med. Chem.* 12: 6183~6191.
- 강은규 (2002) 2-(5-alkoxyphenyl)-3-phenylthioisindoline-1-one 유도체들의 제조활성에 관한 3-thioalkoxy group의 효과. 석사학위논문, 충남대학교 대학원.
- 성낙도, 송종환, 박경용 (2004a) 비교분자 유사성 지수 분석(CoMSIA) 방법에 따른 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene 유도체들의 Protox 저해활성에 관한 이해. 한국응용생명화학회지, 47(4): 414~421.
- 성낙도, 송종환, 박경용 (2004b) 비교 분자장 분석(CoMFA) 방법에 따른 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl) methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene 유도체들의 Protox 저해활성에 관한 이해. 한국농약과학회지, 8(3):151~161.
- 성낙도, 송종환, 박경용 (2004c) 홀로그램(H) QSAR 방법에 따른 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene 유도체들의 Protox 저해 활성에 관한 이해. 한국응용생명화학회지, 47(3): 351~356.
- 성낙도, 윤태용, 송종환, (2005) 새로운 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one 유도체들의 살균활성에 관한 분자 홀로그래피적인 정량적 구조와 활성과의 관계. 한국농약과학회지. 9(2):146~152.

Holographic Quantitative Structure-Activity Relationship (HQSAR) Analyses for the Herbicidal Activities of New Novel 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one Derivatives

Nack-Do Sung*, Eun-Kyu Kang, Jong-Hwan Song¹ and Hoon-Sung Jung (*Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea.*, ¹*Cytosine Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea*)

Abstract : The herbicidal activities against barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*) by R-groups on the hexahydroisindol-1-one ring of new 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one derivatives were studied using molecular holographic quantitative structure-activity relationships (HQSAR) methodology. Based on the results, the statistical results of the optimised HQSAR model (I-2) exhibited the best predictability and fitness for the herbicidal activities based on the cross-validated value (r_{cv}^2 or $q^2=0.714$) and non-cross-validated value ($r_{ncv}^2=0.922$), respectively. From the based graphical analyses of atomic contribution maps, herbicidal activities against barnyardgrass were confirmed depends upon the C4-C6 atoms of hexahydroisindoline-1-one ring, carbon atom of ortho-position and meta-methyl group of 3-tolythio substituent (**8**).

Key words : 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexa-hydroisindol-1-one, barnyard-grass (*Echinochloa crus-galli*), herbicidal activity, HQSAR model.

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