

새로운 2-Alkoxyphenyl-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들의 살균활성에 관한 분자 홀로그래피적인 정량적 구조와 활성과의 관계

성낙도* · 윤태용¹ · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹동방아그로(주) 연구소

요약 : 분자 홀로그램(H) QSAR 방법으로 일련의 새로운 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들의 구조 변화에 따른 저항성(RPC) 및 감수성(SPC) 고추역병균주(*Phytophthora capsici*)에 대한 살균활성 관계를 연구하였다. 두 균주에 대한 살균활성에 관한 HQSAR 모델(RPC: RI-B 및 SPC: SII-A)들은 예측성(r^2_{cv} 또는 $q^2=0.806\sim0.865$)과 상관성($r^2_{ncv}=0.921\sim0.952$)에 근거하여 매우 높은 통계값들을 나타내었다. 이에 근거하여 HQSAR 모델들은 RPC 보다는 SPC에 대하여 양호한 살균활성을 나타내는 경향을(SPC > RPC) 보였다. 특히, atomic contribution map으로부터 RPC 균주의 선택적인 살균활성은 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기에 의존적임을 확인하였다. (2005년 4월 25일 접수, 2005년 6월 24일 수리)

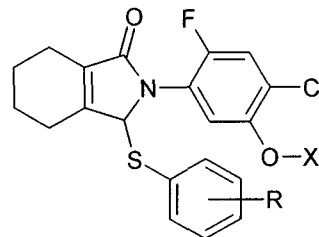
Key words : 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisoindoline-1-ones, 살균활성, 저항성 및 감수성 고추역병균(*Phytophthora capsici*), HQSAR 모델.

서 론

Cyclic imide계 화합물인 2-(alkoxyphenyl)-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들은 protoporphyrinogen oxidase (Protox : EC 1.3.3.4)의 저해제로서(Boger, 1999) 분자 중 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기가 제초활성을 유발하는 가장 중요한 부분으로(Hamper 등, 1995) 알려져(Fujita, 2002) 이에 대한 연구가 진행 중이다(Theodoridis 등, 2000). 그리고 저자들에 의하여 보고된(성 등, 2004c), 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene 유도체의 protox 저해활성을 다룬 HQSAR에 관한 연구에서도 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기가 제초활성을 유발하는 필수적인 작용기임이 재확인 되었다.

근래, 이들 2-(alkoxyphenyl)-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들은 제초활성 뿐만 아니라(성 등, 2004a: 2004b), metalaxyl 살균제에 대하여 저항성과 감수성을 나타내는 고추역병균주(*Phytophthora capsici*)를 대상으로 한 살균활성에 대하여 연구된 바(성 등, 2005a: 2005b) 있다. 최근에는 고추역병균에 대한 생물학적 방제가 시도되고(Joo, 2005) 있으며 2-(alkoxyphenyl)-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들의 살균활성을 다룬 3D-QSAR (Kubiny 등, 1998)에 관한 연구(성 등, 2005a: 2005b)에 따르면, 공통적인 부가적 설명인자로

서 LUMO 및 HOMO 분자 궤도장과 수소결합 받게장이 살균활성에 미치는 가장 중요한 요소이었다. 또한, 두 균주의 선택성은 N-phenyl 고리상 X-치환기와 S-phenyl 고리상 R-치환기의 구조적인 수식으로 실현될 수 있을 것임을 보고한 바 있다.



X: A=propynyl (1~14) &
B=2-chloropropenyl (15~24)

Fig. 1. General structure of 2-(alkoxy-phenyl)-3-phenylthioisoindoline-1-one derivatives.

본 연구에서는 저항성과 감수성을 나타내는 고추역병 균주를 대상으로 하는 2-(alkoxyphenyl)-3-phenylthioisoindoline-1-one 유도체들의 살균활성에 관한 후속연구로서 구조 중 살균활성에 기여하는 골격(atomic contributions)에 관련한 구체적인 정보를 알아보기 위하여 분자 홀로그램(H) QSAR 방법(Lewis, 1997)으로 분석하고 검토하였다.

* 연락처

재료 및 방법

기질분자와 살균활성

Cyclic imide계 화합물인 2-(4-chloro-2-fluoro-5-propyloxyphenyl)-3-(R-phenylthio)-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindoline-1-one(A: 1~14) 및 2-(4-chloro-2-fluoro-5-(2-chloropropenyloxyphenyl)-3-(R-phenylthio)-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindoline-1-one(B: 15~24) 유도체(Fig. 1)들의 metalaxyl 살균제 저항성(RPC; 95CC7303)과 감수성(SPC; 95CC7105) 고추역병균주(*Phytophthora capsici*)에 대한 살균 활성값은 전보(성 등, 2005a)의 자료를 이용하였다. 이들 유도체들의 두 균주에 대한 살균활성(pI_{50})은 비교적 낮은(RPC: 3.16~4.16 및 SPC: 3.10~3.98) 경향이였다. 그리고 20개의 화합물로 구성된 training set에 대하여 두 균주별 HQSAR 모델을 각각

유도하고 무작위로 선택된 4개 화합물의 test set로부터 유도된 모델들의 예측성을 각각 평가하였다.

HQSAR 설명인자의 계산

분자 모델링과 PLS (partial least square) 분석은 Sybyl (Ver. 7.0) 소프트웨어(Tripos Inc.)를 사용하였다. 두 균주 각각의 살균활성 값과 분자조각 크기 사이의 관계를 알아보기 위하여 분자 조각의 수를 2~10 bin 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램(Heritage 등, 1999) 길이(61~257)를 넓게 선택하여 계산을 실행하였다. 그리고 분자조각 특징은 atoms, bonds, connections, hydrogens 및 chirality 파라미터를 기본적으로 선택한 다음에 분자 조각의 크기를 결정하였다(Tong 등, 1998). 분자 조각의 크기가 RPC는 2~5 및 SPC는 3~6인 경우에 가장 양호한 통계값을 얻을 수 있었다. 그러므로

Table 1. Observed fungicidal activities (Obs. pI_{50}) against RPC and SPC, predicted values (Pred.) by HQSAR models and their deviation (Dev.) for training set and test set

No.	Substituent (R)	Resistive <i>Phytophthora capsici</i> (RPC)			Sensitive <i>Phytophthora capsici</i> (SPC)		
		Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	H	3.62	3.58	0.04	3.59	3.65	-0.06
2	2-Methoxy	3.84	3.85	-0.01	3.67	3.51 ^{c)}	0.16 ^{c)}
3	4-Methoxy	3.60	3.84 ^{c)}	-0.24 ^{c)}	3.54	3.60	-0.06
4	2-Methyl	3.83	3.61 ^{c)}	0.22 ^{c)}	3.89	3.56 ^{c)}	0.33 ^{c)}
5	3-Methyl	3.62	3.65	-0.03	3.55	3.55	0.00
6	4-Methyl	3.61	3.60	0.01	3.62	3.57	0.05
7	2-Chloro	3.71	3.75	-0.04	3.64	3.66	-0.02
8	3-Chloro	3.84	3.84	0.00	3.80	3.71	0.09
9	4-Chloro	3.82	3.79	0.03	3.69	3.70	-0.01
10	2-Fluoro	3.94	3.98	-0.04	3.79	3.82	-0.03
11	3-Fluoro	4.16	3.97	0.19	3.98	3.87	0.11
12	4-Fluoro	3.81	3.92	-0.11	3.74	3.80	-0.06
13	3-Trifluoromethyl	3.54	3.89 ^{c)}	-0.35 ^{c)}	3.61	3.65	-0.04
14	4-Trifluoromethyl	3.80	3.84	-0.04	3.69	3.69	0.00
15	H	3.16	3.19	-0.03	3.06	3.26 ^{c)}	-0.20 ^{c)}
16	2-Methoxy	3.20	3.47 ^{c)}	-0.27 ^{c)}	3.10	3.12	-0.02
17	3-Methoxy	3.40	3.43	-0.03	3.14	3.18	-0.04
18	4-Methoxy	3.48	3.46	0.02	3.32	3.21	0.11
19	2-Chloro	3.39	3.37	0.02	3.25	3.27	-0.02
20	3-Chloro	3.54	3.46	-0.08	3.27	3.32	-0.05
21	4-Chloro	3.39	3.41	-0.02	3.31	3.31	0.00
22	3-Fluoro	3.50	3.59	-0.09	3.28	3.48 ^{c)}	-0.20 ^{c)}
23	3-Trifluoromethyl	3.47	3.51	-0.04	3.28	3.26	0.02
24	4-Trifluoromethyl	3.54	3.46	0.08	3.32	3.30	0.02
	Ave. ^{d)}			0.048			0.041
	Test. Ave. ^{e)}			0.270			0.223

^{a)} predicted value by RI-B and SII-A model, ^{b)} difference of observed values and predicted values, ^{c)} test set compound, ^{d)} average residual of training set, ^{e)} average residual of test set.

그 조각 크기를 기준으로 hologram lengths는 61로 고정하고 분자 조각의 특징을 변화시켜 최종적으로 가장 좋은 통계값을 갖는 HQSAR 모델을 탐색하였다.

HQSAR-PLS의 계산

PLS 계산으로부터(Mager, 1988) 적정한 성분의 수는 예측의 가장 작은 표준 오차에 연관되어 있으며 예측력(q^2)은 leave-one out (LOO) cross validation 과정에 의하여 결정된다. 그 다음에 적정한 주성분의 수를 사용하여 cross-validation(cv.)하지 않고 유도되는 모델에 대하여 최종 PLS 분석을 실행한다(Stahle 등, 1988). 그리고 각 분자 조각중에 포함된 정보는 기본적으로 H 원자와 키랄성(chirality)이 제외된 채로 atoms, bonds 및 connections들이 홀로그램을 생성하는데 사용된다. Training set로부터 유도된 모델들은 test set에 의하여 활성이 예측된다. 그러므로 양호한 모델의 척도는 예측성을 의미하는 q^2 값($r^2_{cv.}$)이 0.50 이상 그리고 상관성 즉, 적합성은 $r^2_{ncv.}$ 이 0.90 이상일 경우이다. 최종 PLS 분석 결과들에 의하여 색으로 표시된 활성 화합물의 가장 중요한 분자 조각들을 볼 수 있도록 가장 높은 살균 활성을 나타낸 3-fluoro 치환체(11)에 대하여 기여도(contribution map)를 나타내었다.

결과 및 고찰

분자 조각과 특징의 영향

기질 분자들의 구조적인 특성과 살균활성 사이의 관계를 분석하기 위하여 부분 최소자승(PLS)법으로 계산하여 HQSAR 모델을 유도하였다. 두 군주별로 관측된(Obs.) 살균활성 값들과 HQSAR 모델로 계산한 예측값(Pred.) 그리고 두 값의 차이(Dev.) 값(pI_{50})들을

Table 1에 정리하였다. 살균 활성은 대체로 RPC가 SPC에 비하여 다소 높은 경향을 나타내었다.

먼저, 저항성(RPC) 군주의 살균활성에 대한 분자 조각의 크기와 특징의 영향을 조사하여 Table 2~3에 정리하였다. 그 결과, RI 모델은 분자 조각의 크기가 2~5 bin이고 best length가 61일 경우에 주 성분수가 5이었으며 cross-validated $r^2_{cv.}$ 즉, $q^2=0.806$ 그리고 non-cross-validated $r^2_{ncv.}=0.921$ 로 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내었다. 이러한 분자 조각의 크기 조건(2~5 bin)에서 조각의 특징을 탐색한 바, connections이 on이었을 경우에 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내는 모델 RI-B를 얻었다. 이때 높은 상관성($r^2_{ncv.}$) 조건이 예측성($r^2_{cv.}$ 또는 q^2) 보다 우선시 되었다. 같은 방법으로 감수성(SPC) 군주의 살균활성에 대한 분자 조각의 크기와 특징의 영향을 조사하여 Table 4~5에 각각 정리하였다. 그 결과, SII 모델은 분자 조각의 크기가 3~6 bin이고 best length가 61일 경우에 주 성분수가 4이었으며 $q^2=0.851$ 그리고 $r^2_{ncv.}=0.947$ 로 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내었다. 따라서 분자 조각 크기가 3~6 bin인 조건에서 조각의 특징을 탐색한 바, atoms/bonds가 on이었을 경우에 $q^2=0.865$ 그리고 $r^2_{ncv.}=0.952$ 로 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내는 모델 SII-A를 얻었다. 이와 같은 HQSAR 모델들의 통계 결과에 근거하여 SPC에 대한 모델 SII-A는 RPC에 대한 모델 RI-B에 비하여 예측성과 상관성이 높은 경향(q^2 및 $r^2_{ncv.}=SPC>RPC$)을 나타내었다.

한편, 이 모델들의 예측성을 검토하기 위하여 Table 1에 정리한 두 군주 별 test set에 대한 관측값(Obs.)과 모델로 예측한 값(Pred.) 그리고 이들 두 값의 차이 값(Dev.)으로부터 평균 0.223~0.270의 편차를 또한, training set에 대한 차이값의 경우에는 평균 0.041~0.048

Table 2. The fungicidal activities (pI_{50}) against RPC using HQSAR analysis for the influence of various fragment sizes

Models	Fragment size	Best Lengths	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	SE _{cv.} ^{a)}	$r^2_{ncv.}$	SE _{ncv.} ^{b)}	NC ^{c)}
RI	2~5*	61	0.806	0.120	0.921	0.077	5
RII	3~6	199	0.772	0.135	0.941	0.068	6
RIII	4~7	71	0.764	0.128	0.924	0.073	4
RIV	5~8	83	0.745	0.133	0.933	0.068	4
RV	6~9	257	0.676	0.150	0.922	0.074	4
RVI	7~10	59	0.669	0.169	0.946	0.068	7

^{a)}Standard error estimate: in case of cross-validated (cv), ^{b)}Standard error estimate: in case of non-cross-validated (ncv),

^{c)}Optimum number of component, *The best of fragment size (bin).

Table 3. The fungicidal activities (pI_{50}) against RPC using HQSAR analysis for various fragment distinction on the key statistical parameters using *fragment size* default (RPC: 2~5)

Models	Fragment distinction	Best Lengths	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	SE _{cv.} ^{a)}	$r^2_{ncv.}$	SE _{ncv.} ^{b)}	NC ^{c)}
RI-A	Atoms/bonds ^{d)}	257	0.812	0.118	0.913	0.080	5
RI-B ^{e)}	Connections	61	0.806	0.120	0.921	0.077	5
RI-C	Hydrogen	401	0.780	0.128	0.908	0.083	5
RI-D	Connectivity-Hydrogen	401	0.783	0.127	0.908	0.083	5
RI-E	Chirality ^{f)}	401	0.780	0.128	0.908	0.083	5

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

Table 4. The fungicidal activities (pI_{50}) against SPC using HQSAR analysis for the influence of various *fragment sizes*

Models	Fragment size	Best Lengths	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	SE _{cv.} ^{a)}	$r^2_{ncv.}$	SE _{ncv.} ^{b)}	NC ^{c)}
S I	2~5	97	0.854	0.106	0.936	0.070	4
S II	3~6*	61	0.851	0.107	0.947	0.063	4
S III	4~7	71	0.846	0.108	0.956	0.058	4
S IV	5~8	59	0.847	0.108	0.962	0.054	4
S V	6~9	257	0.792	0.118	0.872	0.093	2
S VI	7~10	61	0.767	0.129	0.886	0.090	3

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

Table 5. The fungicidal activities (pI_{50}) against SPC using HQSAR analysis for various fragment distinction on the key statistical parameters using *fragment size* default (SPC: 3~6)

Models	Fragment distinction	Best Lengths	Statistical parameters				
			$r^2_{cv.}(q^2)$	SE _{cv.} ^{a)}	$r^2_{ncv.}$	SE _{ncv.} ^{b)}	NC ^{c)}
S II-A ^{d)}	Atoms/bonds ^{e)}	353	0.865	0.101	0.952	0.061	4
S II-B	Connections	61	0.851	0.107	0.947	0.063	4
S II-C	Hydrogen	151	0.832	0.106	0.908	0.079	2
S II-D	Connectivity-Hydrogen	71	0.834	0.109	0.913	0.079	3
S II-E	Chirality ^{f)}	151	0.832	0.106	0.908	0.079	2

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

의 편차를 나타내었다. 그러므로 이들 모델은 test set 보다는 training set에 대한 예측성이 매우 양호한 모델로 판단되었다. 이 같은 결과에 따라 한 예로, SPC의 살균활성에 관한 관측값과 유도된 모델 SII-A에 의하여 계산된 예측값과의 비례 관계를 Fig. 2에 나타내었다. 이들 화합물들이 대체로 양호한 직선관계를 보이므로 예측성이 좋은 무난한 모델임을 알 수 있었으

며 유도된 HQSAR 모델뿐만 아니라, 이 직선 관계식 ($\text{Pred. } pI_{50}(\text{SPC}) = 0.781 \text{ Obs. } pI_{50}(\text{SPC}) + 0.766$, $n=24$, $s=0.094$, $F=109$ 및 $r^2=0.832$)으로부터 예측성을 예상할 수 있었다.

이와 같이 HQSAR 모델은 선택하는 분자 홀로그램 길이에 기초하여 cross-validated standard error (s)를 최소화하거나 가장 높은 예측도(q^2)를 찾음으로서 높은 활성을 나타내는 분자의 구조를 설계할 수 있다. 또

한, 앞서의 CoMSIA 및 CoMFA 연구 결과들(성 등, 2005a; 2005b)로부터 전체적으로 두 균주의 살균활성에 대한 모델의 예측성과 적합성은 HQSAR>CoMSIA>CoMFA 순으로 HQSAR 모델이 제일 양호하였다.

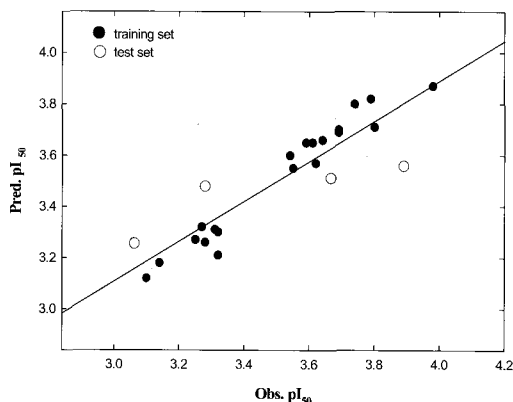


Fig. 2. Relationships between observed (Obs.) fungicidal activity (pI_{50}) for SPC and predicted values (Pred.) by HQSAR model SII-A. ($\text{Pred.}pI_{50}(\text{SPC})=0.781\text{Obs.}pI_{50}(\text{SPC})+0.766$, $n=24$, $s=0.094$, $F=109$ & $r^2=0.832$).

고 활성과 선택성의 조건

살균활성에 기여하는 활성 화합물의 가장 중요한 분자 조각들을 보기위하여 가장 높은 살균활성(obs. pI_{50})을 나타낸 3-fluoro 치환체(11)(RPC: 4.16 및 SPC: 3.98)의 기여도를 Fig. 3에 나타내었다. 왼쪽에는 RPC 그리고 오른쪽에는 SPC 균주에 대한 살균활성에 기여하는 기여도(atomic contributions)를 각각 제시하였다. 회색으로 나타낸 부분은 평균적 즉, 중간 정도의 살균활성을 나타내며 녹색 부분은 매우 양호한 살균활성을 보이는 부분을 나타낸 것이다. 기여도로부터 알 수 있는 바와 같이 RPC에 대하여는 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기가 살균활성에 기여하는 정도가 큰 경향을 나타내었다. 그러나 SPC의 경우에는 S-phenyl 고리상 C2-C4 원자가 부분적으로 살균 활성에 기여하였으며 그 이외의 부분은 중간적인 기여 정도를 보였다.

Cyclic imide계 화합물들의 제조활성에 관하여 논의된 바와 같이(Boger, 1999), peroxidizing 제조성 화합물들은 isoxzole 고리상 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 치환체들이 제조성을 발현하는 필수 골격으로 인식되어(Hamper 등, 1995) 이 부분을 헤테로 고리형으로 변화시켜 새로운 선택성을 얻으려는 방향으로 연구가 진행되고 있다(Pallet, 1997). 그런데 두 균주의 살균활성에 대한 HQSAR 기여도에서도 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 기가 RPC의 살균활성에 대하여 크게 영

향을 미치는 공통적인 경향을 나타내었으며 두 균주에 대한 선택성은 주로 이들 작용기에 의존적임을 알았다. 뿐만 아니라, CoMSIA 및 CoMFA 분석에서(성 등, 2005a; 2005b) RPC 균주는 LUMO 그리고 SPC 균주는 HOMO 분자 궤도장이 살균활성에 기여하므로 RPC 균주는 기질분자 중 양하전 그리고 SPC 균주는 음하전을 띠는 부분이 반응점(pharmacophore)일 것으로 추측되었으며 두 균주에 대하여 모두 수소결합 받게장(A)이 살균활성에 기여하는 특징을 나타내었다.

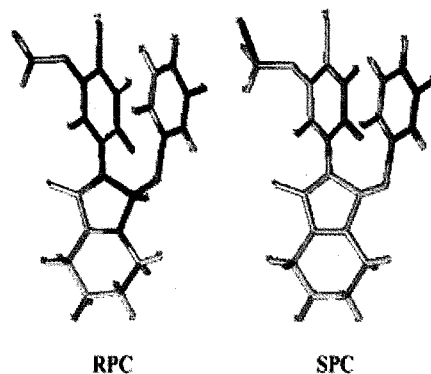


Fig. 3. Atomic contributions to fungicidal activity (pI_{50}) against SPC (Right) and RPC (Left): The 3-fluoro substituent (11) is shown in capped sticks., Green color denotes the greatest contribution to fungicidal activity while gray color signifies average contribution.

이상과 같이 2-(alkoxyphenyl)-3-phenylthioisindoline-1-one 유도체들은 두 균주에 대하여 비교적 낮은 수준의 살균활성(RPC: 3.16~4.16 및 SPC: 3.10~3.98)을 나타내었으나 검토 결과로부터 SPC 뿐만 아니라 특히, 저항성 RPC 균주에 대한 선택성과 살균 활성을 획기적으로 개선할 수 있을 것으로 확신한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-03005)에 의하여 이루어진 것으로 지원에 감사드립니다

참고문헌

- Boger, P. and K. Wakabayashi (1990) Peroxidizing Herbicides, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany.
Fujita, T. (2002) In Agrochemical Discovery, Insect, Weed and Fungal control : Similarities in bioanalogous

- structural transformation patterns, Ch.15, (ed. Baker, D. R. and N. K. Umetsu) 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) In Rational drug design; Novel Methodology and Practical Applications: Molecular hologram QSAR. Ch. 4., (ed. Parrill, A. L. and Reddy, M. R.), ACS Symposium Series 719, American Chemical Society. Washington, DC.
- Joo, G. J. (2005) Production of an anti-fungal substance for biological control of *Phytophthora capsici* causing phytophthora blight in red-peppers by *Streptomyces halstedii*. *Biotechnology Letters*. 27:201~205.
- Kubiny, H., Felkers, G. and Martin, Y. C. (1998) 3D-QSAR in Drug Design. Dordrecht. Kluwer, Academic press.
- 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.
- Pallett, K. E. (1997) Herbicide target sites, recent trends and new challenges. *Proceeding of Brighton Crop Protection Conference-Weeds*, 575~578.
- 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. Schgel and D. P. Suarez (2000) New generation 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 Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A., <http://www.tripos.com/Bookshelf/qsar/>.
- 성낙도, 송중환, 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, 송중환, 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, 송중환, 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, 송중환, 정훈성 (2005a) 상이한 정렬에 따른 비교 분자장 분석(CoMFA) 방법을 이용한 새로운 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one 유도체들의 살균활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계. *한국응용생명화학회지*, 48(1): 82~88.
- 성낙도, 윤태용, 송중환, 정훈성 (2005b) 상이한 정렬에 따른 비교분자 유사성 지수분석 (CoMSIA) 방법을 이용한 새로운 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one 유도체들의 살균활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계. *한국농약과학회지*, 9(1):26~34.

Molecular Holographic Quantitative Structure-Activity Relationship (HQSAR) for the Fungicidal Activities of New Novel 2-Alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one Derivatives

Nack-Do Sung*, Tae-Yong Yoon¹ and Hoon-Sung, Jung (*Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea.*, ¹*Research Institute, Dong-bang Agro Corporation, Buyeo 392-912, Korea*)

Abstract : The fungicidal activities against resistance phytophthora blight (RPC; 95CC7303) and sensitive phytophthora blight (*Phytophthora capsici*) (SPC; 95CC7105) by new 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one derivatives (A & B) were studied using molecular holographic quantitative structure activity relationships (HQSAR) methodology. Based on the results, the statistical results of the two best HQSAR models, RI-B for RPC and SII-A for SPC exhibited the best predictability and fitness for the fungicidal activities based on the cross-validated value ($q^2=0.806\sim0.865$) and non cross-validated value ($r_{ncv}^2=0.921\sim0.952$), respectively. The quality of the model for SPC was slightly than that of RPC. From the based graphical analyses of atomic contribution maps, it was confirmed that the novel selective character for fungicidal activities against RPC depends upon the 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino group.

Key words : 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one, fungicidal activity, HQSAR model, resistive & sensitive phytophthora blight (*Phytophthora capsici*).

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