

# 새로운 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체들의 제초활성에 관한 비교 분자장 분석 모델과 선택성

성낙도\* · 송중환<sup>1</sup> · 강은규 · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, <sup>1</sup>한국화학연구원 세포화학연구팀

## Comparative Molecular Field Analyses (CoMFA) Models and Their Selectivity 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 Song<sup>1</sup> and Hoon-Sung Jung

Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

<sup>1</sup>Cytosine Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea

Received October 18, 2005; Accepted November 29, 2005

The comparative molecular field analyses (CoMFA) models for the herbicidal activities against barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*) and rice plant (*Oryza sativa* L.) by the substituent (R) on the hexahydroisindol-1-one ring in a series of new 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one derivatives were conducted and discussed for selectivity between both plants. The statistical results of the two best models (B2 & R7) showed the best predictability for the herbicidal activities based on the cross-validated value  $q^2$  ( $r^2_{cv} = 0.529 \sim 0.755$ ) and none cross-validated value ( $r^2_{ncv} = 0.937 \sim 0.945$ ), respectively. Based on the findings, the predictability and fitness of the model (B2) for barnyard grass was better than that of the model (R7) for rice plant. From the two models and contour maps, it is revealed that the novel selective character for herbicidal activity between the two plants depend on the electrostatic field and steric field for the substituent of ortho-positions on the S-phenyl group as R-substituent in hexahydroisindol-1-one ring.

**Key words:** Barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*), rice plant (*Oryza sativa* L.), 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-ones, selective herbicidal activity, CoMFA model.

### 서 론

식물의 광합성 반응중 protox(protochlorophyllinogen oxidase)를 저해하는 3가지 중요한 제초제 군으로는 nitrodiphenyl ether (acifluorfen, lactofen), phenylheterocycles(oxadiazon, sulfentrazone) 및 heterocyclic phenylimides(Flumiclorac) 등이 있다. 이 중에서 cyclic imide(CI)계 화합물은 heterocyclic phenylimides 계열

의 화합물로서 WSSA(Weed science society of America) group 14에 해당한다.<sup>1)</sup>

이들 CI계 peroxidizing herbicide<sup>2)</sup>들은 대부분 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino group이 활성발현의 중심이 되기 때문에 이중 alkoxyanilino-치환체에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있으며<sup>3)</sup> protox의 기질인 protogen 사이의 분자 유사성<sup>4)</sup>을 토대로 차세대 protox 저해제로서 benzoheterocyclic uracil 유도체들에 관한 연구가 이루어지고 있다.<sup>5)</sup> 근래에는 CI계 화합물로서 N-(4-chloro-2-fluoro-5-(methyl-3-phenylisoxalin-5-yl)methoxybenzene 유도체중 maleimino 고리<sup>6,7)</sup> 또는 phthalimino 고리<sup>8-10)</sup>의 N-phenyl기에 결합된 alkoxy-기의 치환기 변화에 따른 제초

\*Corresponding author  
Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-42-825-3306  
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

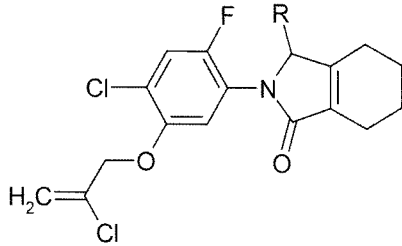


Fig. 1. General structure of 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one derivatives: R=alkylthio (1-4) and phenylthio (5-18) substituents.

활성에 관한 3D-QSAR<sup>11)</sup> 관계가 보고되었을 뿐만 아니라, cyclic N-phenylimide계 화합물들의 살균활성에 대하여도 보고된 바 있다.<sup>12-14)</sup>

본 연구에서는 새로운 CI계 화합물인 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 고리의 치환체(R)들에 의한 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 protox 저해활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA)<sup>15)</sup> 모델을 유도하고 두 초종 사이의 선택성에 대하여 논의하였다.

## 재료 및 방법

**분자의 구조와 제조활성.** CI계 화합물로서 제조성을 나타내는 chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 기질 유도체(1~18)의 hexahydroisindol-1-one 고리상 치환체(R) 변화와 그에 따른 발아 후, 논피(*Echinochloa crus-galli*)와 벼(*Oryza sativa* L.)에 대한 제조활성<sup>16)</sup>과의 관계에 관한 CoMFA 모델을 유도하였다. 그리고 예측성을 검토하기 위하여 18개 data set 화합물 중에서 15개의 화합물로 구성된 training set에 대하여 두 초종별로 CoMFA 모델을 각각 유도하고 무작위로 선택된 4개 화합물의 test set로부터 모델들의 예측성을 평가하였다.

**CoMFA 설명인자의 계산.** Sybyl(Ver. 7.1) 분자 모델링 소프트웨어(Tripos)<sup>17)</sup>를 사용하여 CoMFA 분석을 실시하였다. 먼저, 가장 안정한 분자의 형태(conformer)는 기본 골격의 비 치환 분자에 대하여 simulated annealing 방법<sup>18)</sup>으로 탐색되었다. 이때 가장 낮은 에너지를 가지는 형태는 Tripos force field 파라미터를 사용하여 최소화되었으며 특정 원자의 부분 전하는 Gasteiger-Huckel charge<sup>19)</sup>를 사용하였다. 한 예로, 1의 최소화 에너지는 11.231 Kcal/mol이었다. 정전기장의 계산을 위하여 분자의 R-치환기 부분을 제외한 기본골격(template) 분자(Fig. 1)를 위치하여 여러 분자들을 3차원 공간상에 atom based fit (AF) 방법<sup>20)</sup>과 field fit (FF)방법<sup>21)</sup>으로 정렬하였다. 3차원 입방 격자 공간상에 space gride를 1.0~3.0Å로 변화시켜 probe atom으로 탄소원자(sp<sup>3</sup> 혼성과 +1 전하)를 규칙적으로 배열한 다음에 probe 원자와 분자의 나머지 부분 사이의 Coulombic potential에 의한 정전기장과 분자간 분산력(dispersion)을 설명하기 위하여 Lennard-Jones potential에 따른 steric field(Van der

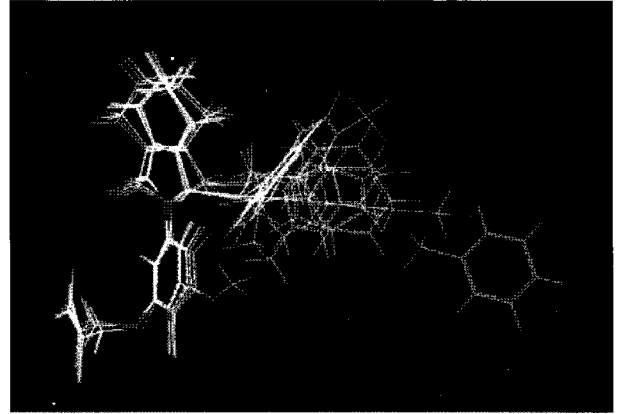


Fig. 2. Alignment of the potential energy minimized substrate structures according to a least-squares atom based fit.

Waals potential) 에너지를 계산하였다. 소수성에 대한 기여도를 알아보기 위하여 부가적인 설명인자로 계산되어진 clogP값을 넣고 standard, indicator 및 H-bond field를 space gride 1.0~3.0Å로 변화시켜 생성한 후, 이들 CoMFA장의 조합에 따라 통계적으로 가장 양호한 모델을 선택하였다. 그리고 비교차 확인과정을 통하여 이들 3가지 CoMFA장들에 포함된 입체장과 정전기장을 각각 합하여 기여정도(%)로 표현하였다.

**부분 최소자승 분석.** 분자의 입체장과 정전기장을 위시한 CoMFA 장으로 구성된 모델을 유도하기 위하여 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3D 구조적 특징에 관한 설명인자와 생물 활성간의 상관관계를 부분 최소자승(PLS)법<sup>22)</sup>으로 계산하였다. 즉, 교차확인 분석은 최적의 주성분 수를 결정하기 위하여 LOO(leave-one-out) 방법으로 수행하여 예측성에 해당하는 교차확인 q<sup>2</sup>값(또는 r<sup>2</sup><sub>cv</sub>)을 얻는다. 따라서 r<sup>2</sup><sub>cv</sub>값은 최적 성분수안의 결과이고 가장 낮은 예측의 표준 오차이며 비교차확인 과정으로 최적의 성분수를 사용하여 상관계수, r<sup>2</sup><sub>ncv</sub>값을 구하였다.

**등고도와 활성의 예측.** CoMFA 모델에 포함된 정보들을 분석하기 위하여 CoMFA 결과들은 분자의 공통된 특성을 입체장과 정전기장 및 소수성장으로 구분한다. 이들 CoMFA장들을 가시적으로 확인하고 pharmacophore를 규명하는데 이용하고자 제조활성 변화에 관한 CoMFA coefficient들은 field type (stdev\*coeff)을 사용하여 등고도(Favoured area: contribution level, 80% 및 Disfavoured area: contribution level, 20%)로 나타내었다. 고 활성 화합물의 예측은 선택된 CoMFA 모델로 optimizing QSAR(method: random, Cycle: 500 및 Best: 10)을 실시하여 기질 분자의 hexahydroisindol-1-one 고리상 비(R=H) 치환체(Fig. 1)를 기준으로 309개의 치환체들에 대한 예측을 실시하였다.

## 결과 및 고찰

**제조활성과 분자정렬.** 기질 유도체(1~18)들에 의한 벼와 논피, 두 초종 별 관측된 제조활성값(obs.pl<sub>50</sub>)을 활용하여 통계적으로 가장 양호한 CoMFA 모델을 탐색하기 위하여 AF방법<sup>20)</sup> 및 FF방법<sup>21)</sup>으로 정렬하였다. AF방법이 FF방법으로 정렬하였

**Table 1. Observed herbicidal activities (*obs.pI<sub>50</sub>*) against rice plant and barnyardgrass, and predicted herbicidal activities (*pred.pI<sub>50</sub>*) by the best CoMFA models**

No.	Substituents (R)	Rice Plant (RP)			Barnyard grass (BG)			$\Delta$ Obs. <sup>c)</sup>
		Obs.	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>	Obs.	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>	
1	Hydroxy	4.33	4.32	0.01	4.08	4.13	-0.05	-0.25
2	Ethylthio	4.43	4.50	-0.07	4.69	4.52 <sup>d)</sup>	0.17 <sup>d)</sup>	0.26
3	Iso-propylthio	4.57	4.53	0.04	4.70	4.58	0.12	0.13
4	n-Hexylthio	4.48	4.51	-0.03	5.08	5.03	0.05	0.60
5	2-Methoxyphenylthio	4.50	4.47	0.03	4.61	4.60	0.01	0.11
6	3-Methoxyphenylthio	3.90	4.00	-0.10	4.94	4.86	0.08	1.04
7	2-Tolylthio	4.64	4.62	0.02	4.83	4.82	0.01	0.19
8	3-Tolylthio	4.49	4.48	0.01	5.68	5.54	0.14	1.19
9	4-Tolylthio	4.56	4.50	0.06	5.51	5.62	-0.11	0.95
10	3-Chlorophenylthio	5.53	5.49 <sup>d)</sup>	0.04 <sup>d)</sup>	4.66	4.84	-0.18	-0.87
11	2-Fluorophenylthio	4.49	4.54	-0.05	4.67	4.78	-0.11	0.18
12	3-Fluorophenylthio	4.38	4.06 <sup>d)</sup>	0.32 <sup>d)</sup>	4.84	4.61 <sup>d)</sup>	0.23 <sup>d)</sup>	0.46
13	4-Fluorophenylthio	4.19	4.07	0.12	4.68	4.67	0.01	0.49
14	3-Trifluoromethylphenylthio	4.48	4.50	-0.02	4.53	4.43	0.10	0.05
15	4-Trifluoromethylphenylthio	4.53	4.55	-0.02	4.65	4.70	-0.05	0.12
16	4-(Benzyloxy)benzylthio	4.27	4.73 <sup>d)</sup>	-0.46 <sup>d)</sup>	4.62	4.70 <sup>d)</sup>	-0.08 <sup>d)</sup>	0.35
17	2,6-Difluorobenzylthio	4.87	4.85	0.02	4.81	4.79	0.02	0.06
18	4-Benzylthio	4.62	4.62	0.00	4.84	4.85	-0.01	0.22
Ave. <sup>e)</sup>				0.04			0.07	

<sup>a)</sup>Predicted value by the best models, (R7) & (B2), <sup>b)</sup>difference of observed activity and predicted activity, <sup>c)</sup>difference of observed activity between two plants. <sup>d)</sup>test set compound, <sup>e)</sup>average residual of training set.

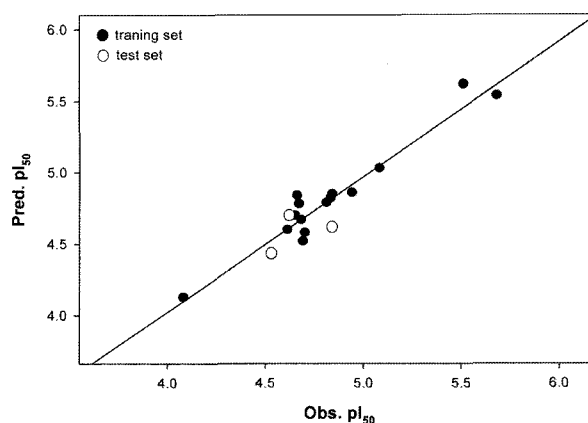
을 경우보다 양호한 결과를 나타내었으므로 AF 정렬시 선택된 CoMFA 모델(R7 및 B2)에 의한 예측값(*pred.pI<sub>50</sub>*) 및 관측값(*obs.pI<sub>50</sub>*)과 예측값의 차이값(Dev.)들을 Table 1에 각각 정리하였다. 관측값의 경우, 벼에서는  $pI_{50} = 3.90 \sim 5.53$  그리고 논피에서는  $pI_{50} = 4.08 \sim 5.68$  범위의 제초활성값을 나타내었으며 tolylthio-치환체(8)는 두 초종간 활성차이가 제일 큰( $\Delta$ obs. $pI_{50} = 1.19$ ) 선택성 경향을 보였다. CoMFA 모델을 유도하기 위하여 가장 낮은 에너지를 갖는 모든 분자들의 안정한 형태들을 3차원 공간상에 중첩시켰으며 한 예로, AF 정렬된 구조를 Fig. 2에 제시하였다. 이로부터 입체적으로 분자간 중첩에서 벗어난 hexahydroisindol-1-one 고리상 R-치환기들의 변화에 따라 제초활성이 변화됨을 나타낸다.

**두 초종별 CoMFA 모델.** 벼에 대한 제초활성을 설명하는 CoMFA 모델(R2~R8)과 논피에 대한 제초활성을 설명하는 CoMFA 모델(B1~B8)들의 통계분석 결과를 Table 2에 정리하였다. 모델 R1 및 B1은 FF정렬 조건에서 유도된 모델이고 이를 제외한 모든 경우는 AF 정렬조건에서 유도된 것이다. 각 경우에서 space grid는 2.0~3.0Å 범위에었고 잠재변수를 의미하는 적정 성분수는 2~4이었다. 생물활성 반응에서 가장 중요한 입체장, 정전기장 및 소수성(logP)장 등, 3가지 CoMFA장들의 기여도를 계산하였으며 부가적인 설명인자로 clogP를 포함하였다.

두 초종에 대하여 가장 양호한 모델(R7 및 B2)의 통계값과 CoMFA장의 기여율(%)을 Table 3에 정리하였다. 벼에 관한 모델(R7)은 indicator(I) 및 H-bond(H) 장의 조합조건에서 유도되었으며 예측성,  $r_{cv}^2 = 0.529$  및 상관성,  $r_{ncv}^2 = 0.937$ 이었다. CoMFA장의 기여도는 소수성 11.6% 그리고 입체성이 88.4%로 입체성이 절대적으로 큰 영향을 미치는 요소이었고 정전기장은

상대적으로 매우 적은 편이었다. 논피에 대한 모델(B2)은 space grid: 3.0Å, 적정 성분수 4 그리고 standard field(S)의 조건에서 유도되었다. 이 모델의 통계값은 예측성,  $r_{cv}^2 = 0.755$  및 상관성,  $r_{ncv}^2 = 0.945$ 이었으며 CoMFA장의 기여도는 소수성이 21.5% 입체성이 30.6% 그리고 정전기성이 47.9%이었다. 그러므로 정전기장이 선택성을 발현하는 요소로 판단되었다.

Fig. 3에는 논피에 대한 관측값과 CoMFA 모델(B2)에 의한 예측값과의 관계( $Pred.pI_{50} = 0.946 obs.pI_{50} + 0.241$ ,  $n = 18$ ,  $s = 0.109$ ,  $F = 160.545$ ,  $r^2 = 0.909$  및  $q^2 = 0.886$ )를 나타낸 것인데 두 값들이 서로 잘 일치하므로 이 식에 의한 예측도 양호할 것으로 판단된다.



**Fig. 3. Relationships between observed values (obs.) for the herbicidal activities against barnyard grass and predicted values (pred.) by CoMFA model.** For training set:  $Pred.pI_{50} = 0.946 obs.pI_{50} + 0.241$  ( $n = 18$ ,  $s = 0.109$ ,  $F = 160.545$ ,  $r^2 = 0.909$  &  $q^2 = 0.886$ ).

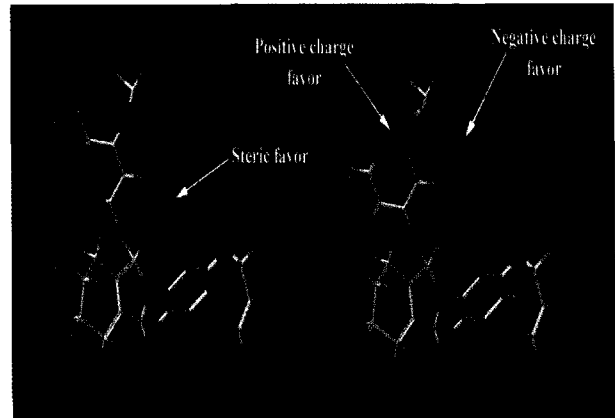
**Table 2. Summary of the statistical results for CoMFA models (Rice plant; R1-R8 & Barnyardgrass; B1-B8) with several different field combinations at grid 3Å using atom based fit alignment**

Model	Fields			PLS analyses			
	S	I	H	CN	$r^2_{cv}$	$r^2_{ncv}$	SEE
R1 <sup>a)</sup>			○	3	0.145	0.893	0.080
R2	○			4	0.101	0.958	0.052
R3		○		2	0.047	0.451	0.174
R4			○	4	0.432	0.893	0.084
R5	○	○		2	0.066	0.523	0.162
R6	○		○	3	0.520	0.896	0.079
R7 <sup>b)</sup>		○	○	4	0.529	0.937	0.064
R8	○	○	○	3	0.446	0.894	0.080
B1 <sup>c)</sup>			○	3	0.473	0.860	0.162
B2 <sup>b)</sup>	○			4	0.755	0.945	0.107
B3		○		1	0.033	0.301	0.335
B4			○	1	0.106	0.330	0.328
B5	○	○		5	0.634	0.937	0.121
B6	○		○	4	0.428	0.864	0.168
B7		○	○	1	0.051	0.357	0.321
B8	○	○	○	4	0.155	0.853	0.175

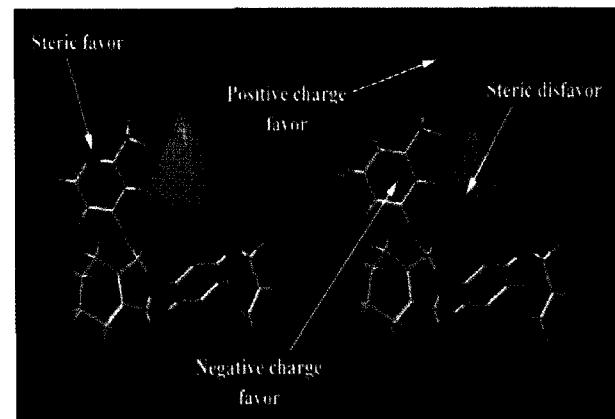
<sup>a)</sup>Field fit alignment and grid 2Å, <sup>b)</sup>best model, <sup>c)</sup>field fit alignment and grid 1Å,  $r^2_{cv}$  = cross-validated correlation coefficient; CN = optimum number of components;  $r^2_{ncv}$  = non-cross-validation correlation coefficient, SEE = standard error of estimate, S = standard field, I = indicator field, H = H-bond field.

**CoMFA 등고도.** 제초활성 변화에 관한 CoMFA coefficient들은 field type(stdev\*coeff)을 사용하여 등고도에 나타낸 색상에 따라 푸른색(blue)은 양 하전 증가 그리고 붉은색(red)은 음 하전 증가로 활성이 증가함을 의미하며 녹색(green)은 steric bulky 할수록 활성이 증가되는 분자의 성질들을 각각 제시한다.

먼저, 벼의 제초활성에 관한 모델(R7)이 가지고 있는 분자의 CoMFA장에 관한 특징들을 분석하기 위하여 관측값(Obs.)을 근거로 가장 작은 제초활성을 나타낸 3-methoxyphenylthio-치환체 (6)(obs.pl<sub>50</sub> = 3.90)를 대상으로 입체장과 정전기장을 나타낸 등고도를 Fig. 4에 제시하였다. 한편에는 모델(R7)의 등고도를 나타낸 것인데 hexahydroisindol-1-one 고리상 R-치환기로서 S-phenyl 고리의 ortho 및 meta-위치가 입체적으로 클수록 활성에 기여할 것임을 나타내고 있다. 오른쪽에는 두 번째로 양호한 모델(R6)의 등고도에서는 S-phenyl 고리의 meta-위치가 양하전 그



**Fig. 4. The contour plots of the CoMFA field (stdev\*coeff) for the herbicidal activity against rice plant., Left: Model (R7) & Right: Model (R6)., The lowest active 3-methoxyphenylthio substituent (6) is shown in capped sticks.**



**Fig. 5. The contour plots of the CoMFA field (stdev\*coeff) for the herbicidal activity against barnyard grass., Left: Model (B2) & Right: Model (B5)., The most active 3-tolylthio substituent (8) is shown in capped sticks.**

리고 ortho-위치는 음하전이 클수록 활성에 기여할 것이며 입체장은 왼편의 등고도와 동일함을 나타내고 있다.

논피의 제초활성에 관하여 선택된 모델(B2)이 가지고 있는 분자의 CoMFA장에 관한 특징들을 분석하기 위하여 가장 큰 제초활성을 나타낸 3-tolylthio-치환체 (8) (obs.pl<sub>50</sub> = 5.68)를 대상

**Table 3. Statistical parameters and contributions results for the optimised CoMFA models**

Models <sup>a)</sup>	Statistical parameters	Value	Field contributions	(%)
R7	Cross-validation $r^2_{cv}$	0.529	Steric	88.4
	Non-cross-validation $r^2_{ncv}$	0.937	Hydrophobic (clogP)	11.6
	Standard error of estimate, SEE	0.064		
	F-value <sup>b)</sup>	37.371		
	Optimum number of components	4		
B2	Cross-validation $r^2_{cv}$	0.755	Steric	30.6
	Non-cross-validation $r^2_{ncv}$	0.945	Electrostatic	47.9
	Standard error of estimate, SEE	0.107	Hydrophobic (clogP)	21.5
	F-value <sup>b)</sup>	42.721		
	Optimum number of components	4		

<sup>a)</sup>Number of molecules of training set were 15 and number of molecules of test set were 3., <sup>b)</sup>fraction of explained versus unexplained variance,

**Table 4. Herbicidal activities ( $pI_{50}$ ) of predicted phenylthio substituents by CoMFA models, R7 and B2**

No.	Sub.(R) = phS-	RP <sup>a)</sup>	BG <sup>b)</sup>	$\Delta$ Obs. <sup>c)</sup>
P1	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	4.42	6.93	2.51
P2	<i>p</i> -Decyl	4.74	6.57	1.83
P3	<i>m</i> -Dodecyl	4.82	6.30	1.48
P4	<i>m</i> -Nonanyloxy	4.65	6.29	1.64

<sup>a)</sup>*Oryza sativa* L. <sup>b)</sup>*Echinochloa crus-galli*, <sup>c)</sup>difference of observed activity between two plants.

으로 입체장과 정전기장을 나타낸 등고도를 Fig. 5에 제시하였다. 왼편에는 standard(S) field 조건에서 유도된 모델(B2)에 의한 것인데 S-phenyl 고리의 ortho 및 meta-위치에는 음하전이 클수록(Red) 그리고 meta-위치는 양하전이 클수록(Blue) 또한 ortho-위치는 입체적으로 작을수록(Cyan) 제초활성이 향상될 것임을 시사하고 있다. 또한, 오른편에는 두 번째로 양호한 모델(B5)의 등고도를 나타낸 것인데 왼쪽에 제시한 등고도와 비슷한 경향을 나타내고 있다.

이상과 같은 검토에 따라, 두 초종의 제초활성에 관한 두 모델(Table 3)의 기여정도(%)와 기여도(Fig. 4 및 5)에서 알 수 있는바와 같이 선택성은 정전기장이 S-phenyl 고리의 ortho-위치에 존재하는 입체장보다 더 크게 영향을 미친다. 그리고 벼에서는 ortho-위치의 치환기가 입체적으로 클수록 제초활성(약해)이 증가하는 반면에 논피에서는 치환기가 입체적으로 작을수록 제초활성이 증가할 것이다.

**고 활성 화합물의 예측.** 선택된 CoMFA 모델(R7 및 B2)에 따른 optimizing QSAR을 실시하여 여기에서 다루어진 화합물보다 활성이 높은 화합물을 예측하여 그 결과를 Table 4에 정리하였다. 분자의 골격을 R=SH와 R=S-phenyl 등, 2가지 경우로 나누어 실시한 결과, R=SH에서는 낮은 제초활성이 예측되었다. 그러나 R=S-phenyl-기가 치환되었을 경우에는 대체로 pred. $pI_{50}$ =6.0을 상회하는 높은 경향을 보였다. 특히, para-위치에 CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> 기가 치환되었을 경우에 논피의 제초활성은 높은(pred. $pI_{50}$ =6.93) 반면, 벼에 대하여는 낮은(pred. $pI_{50}$ =4.42) 제초활성을 나타내는 선택성이 양호한 화합물을 예측할 수 있었다. 이와 같이 CoMFA 등고도의 분석 결과에 따라 분자의 정량적인 구조와 활성간의 관계(QSAR)에 미치는 CoMFA장들을 이해할 수 있었을 뿐만 아니라, 제초활성이 개선된 새로운 분자를 예측하고 설계하는데 효과적으로 이용될 수 있음을 논의하였다.

## 초 록

새로운 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체의 hexahydroisindol-1-one 고리상 R-치환기 변화에 따른 논피(*Echinochloa crus-galli*)와 벼(*Oryza sativa* L.)에 대한 제초활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA) 모델을 유도하고 두 초종에 대한 선택성에 관하여 논의하였다. 가장 양호한 두 모델(B2 및 R7)의 통계결과는 교차 확인값  $q^2(r^2_{cv} = 0.529 \sim 0.755)$ 과 비교차 확인값( $r^2_{ncv} = 0.937 \sim 0.945$ )에 기초하여 가장 양호한 예측성을 보였다. 그리고

논피에 대한 모델(B2)의 예측성과 적합성이 벼에 대한 모델(R7)보다도 통계적으로 양호하였다. 또한, 두 모델과 기여도로부터 정전기장과 hexahydroisindol-1-one 고리상 S-phenyl 기의 ortho-위치에 있는 입체장이 두 초종 간 선택적인 제초활성에 미치는 중요한 요소이었다.

**Key words:** 논피(*Echinochloa crus-galli*), 벼(*Oryza sativa* L.), 3D-QSAR, 2-(4-chloro-5-(2-chloroallyloxy)-2-fluorophenyl)-3-thioalkoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydroisindol-1-one 유도체, 선택적 제초활성, CoMFA 모델.

## 감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로 수행되었음(No. R11-2002-100-03005).

## 참고문헌

- Copping, L. G. and Hewitt, H. G. (1998) In *Chemistry and Mode of Action of Crop Protection Agents*. Chap. 2., The Royal Society of Chemistry, London.
- Boger, P. and Wakabayashi, K. (1999) In *Peroxidizing Herbicides*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany.
- Fujita, T. (2002) In *Agrochemical Discovery, Insect, Weed, and Fungal control: Similarities in bioanalogous structural transformation patterns*, Chap. 15, (ed. Baker, D. R. and Umetsu, N. K.) ACS Symposium Series No. 774., American Chemical Society, Washington, DC.
- Uraguchi, R., Sato, Y., Nakayama, A., Sukekawa, M., Iwataki, I., Boger, P. and Wakabayashi, K. (1997) Molecular shape similarity of cyclic imides and protoporphyrinogen IX. *J. Pesticide Sci.*, **22**, 314-320.
- Theodoridis, G., Bahr, J. T., Hotzman, F. W., Sehgel, S. and Suarez, D. P. (2000) New generation of protox-inhibiting herbicides, *Crop Protection*, **19**, 533-535.
- Sung, N. D., Ock, H. S., Song, J. H. and Lee, Y. G. (2003) Comparative molecular field analyses (CoMFA) on the growth inhibition activity of *N*-phenyl-3,4,5,6-tetra-hydrophtalimide and *N*-phenyl-3,4-dimethylmaleimide Derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **7**, 75-82.
- Sung, N. D., Song, J. H., Yang, S. Y. and Park, K. Y. (2004) Understanding the protox inhibition activity of novel 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene derivatives using comparative molecular field analysis (CoMFA) methodology. *Kor. J. Pesti. Sci.* **8**, 151-161.
- Sung, N. D., Ock, H. S., Chung, H. J. and Song, J. H. (2003) Quantitative structure-activity relationships and molecular shape similarity of the herbicidal *N*-substituted phenyl-3,4-dimethylmaleimide Derivatives. *Kor. J. Pesti. Sci.* **7**, 100-107.
- Sung, N. D., Song, J. H. and Park, K. Y. (2004) Understanding the Prototox inhibition activity of novel 1-(5-methyl-3-phenylisoxazolin-5-structure-activity relationship (HQ SAR) methodology. *J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem.* **47**, 351-356.
- Sung, N. D., Song, J. H. and Park, K. Y. (2004) Understanding the Prototox inhibition activity of novel 1-(5-methyl-3-phenyl-

- isoxazolin-5-yl)methoxy-2-chloro-4-fluorobenzene derivatives using comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methodology. *J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem.* **47**, 414-421.
11. Kubinyi, H. (1993) In *3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications*. ESCOM, Leiden.
12. Kamoshita, K., Takayama, C., Takahashi, J. and Fujinami, A. (1992) In *Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals: Application of the Hansch-Fujita Method to the Design of Imide and carbamate fungicides*. Chap. 17., Drabe, W. and Fujita, T. (ed.), CRC Press, London.
13. Sung, N. D., Yoon, T. Y., Song, J. H. and Jung, H. S. (2005) Three dimensional quantitative structure-activity relationship analyses on the fungicidal activities of new novel 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one derivatives using the comparative molecular similarity indices analyses (CoMSIA) methodology based on the different alignment approaches. *J. Pesti. Sci.* **9**, 26-34.
14. Sung, N. D., Yoon, T. Y., Song, J. H. and Jung, H. S. (2005) Three dimensional quantitative structure-activity relationship on the fungicidal activities of new novel 2-alkoxyphenyl-3-phenylthioisindoline-1-one derivatives using the comparative molecular field analyses (CoMFA) methodology based on the different alignment approaches. *J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem.* **48**, 82-88.
15. Cramer, R. D., Patterson, D. E. and Bunce, J. D. (1988) Comparative molecular field analysis (CoMFA), I. Effect of shape on the binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5959-5967.
16. Kang, E. K. (2002) Effect of 3-thioalkoxy groups on herbicidal activities of 2-(5-alkoxyphenyl)-3-phenylthioisindoline-1-one Derivatives. A Thesis for the Degree of Master in Agricultural Science, Chung-nam National University.
17. Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO, USA.
18. Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. *Biophys. J.* **67**, 1501-1515.
19. Purcell, W. P. and Singer, J. A. (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Huckel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data.* **122**, 235-246.
20. Marshall, G. R., Barry, C. D., H. E. Bosshard, R. A. Dammkoehler, D. A. Dunn (1979) In *Computer-assisted drug design: The conformational parameter in drug design; active analog approach*. Olsen, E. C. and Christoffersen, R. E.(eds), Ammerican Chemical Society, Washington, D.C. pp. 205-226.
21. Clark, M., Cramer III, R. D., Jones, D. M., Patterson, D. E. and Simeroth, P. E. (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Comput. Methodol.* **3**, 47-59.
22. Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Cross-validation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. -Act. Relat.* **7**, 18-25.