

새로운 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들의 제조활성에 관한 비교분자 유사성지수 분석

성낙도^{*} · 정기성¹ · 정훈성² · 정영호

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한국신농약개발연구조합, ²동부한농(주) 농업기술원

요약 : 새로운 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones 유도체들의 3차원적인 정량적 구조와 발아 전, 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제조활성과의 관계를 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 연구하였다. 가장 양호한 CoMSIA 모델로서 벼에 대한 A5 모델($r_{cv}^2=0.569$ 및 $r_{ncv}^2=0.941$)은 주로 소수성장(39.7%)과 입체장(31.6%) 그리고 논피에 대한 B4 모델($r_{cv}^2=0.595$ 및 $r_{ncv}^2=0.933$)은 정전기장(46.7%)과 수소결합 받게장(30.8%)에 각각 의존적이었다. B4 모델에 의하여 예측된 $R_1=SF_5$, $R_2=R_3=R_4=H(P1)$ 치환체(벼: $pI_{50}=4.84$ 및 논피: $pI_{50}=7.21$, $\Delta pI_{50}=2.37$)는 논피에 대하여 가장 높은 제조활성을 나타내었으며 두 초종 간 선택성이 가장 큰 치환체이었다.(2006년 2월 21일 접수, 2006년 3월 20일 수리)

Key words : 발아 전 벼(*Oryza sativa* L.) 및 논피(*Echinochloa crus-galli*), 제조활성, 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, CoMSIA 모델.

서 론

지질 생합성 저해제로 aryloxyphenoxypropionate와 cyclohexanedione oxime계 등의 화합물들이 제초제로 상용되고 있다. 이들은 식물체 내에서 acetyl-CoA carboxylase (ACCCase : EC 6.4.1.2)를 가역적으로 저해함으로써(Copping 등, 1998) ACCCase의 촉매작용으로 진행되는 지방의 생합성 과정 중, malonyl CoA의 생성을 억제하여 제초작용을 나타내며(Lichtenthaler 1990) 몇 가지 종의 잡초에 있어서 ACCCase 저해제들에 대한 상이한 저항성 메커니즘이 논의되기도 하였다(Devine, 1999). 특히, cyclohexanedione oxime계 제초성 화합물들의 반응점인 ACCCase와 cyclohexanedione oxime계 제초제들 사이, 그리고 cyclohexanedione oxime의 결합 부위로서 특정한 단일세포에 유래하는 항체(monoclonal antibody : mAb)와의 상호작용에 관련한 비교 분자장 분석(CoMFA) 모델이 개발되기도 하였다(Webb 등, 2000). 이들 지질 생합성 저해제들은 공통적으로 발아 후, 화분과 광엽 잡초 방제에 매우 선택적이고 효과적인 것으로 알려져 있다.

근래에는 새로운 cyclohexanedione oxime계 제초성 화합물을 탐색하기 위한 연구의 일환으로 벼와 논피에 대한 일련의 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuryl-5-yl 치환체들의 제조활성에 미치는 2차원적인 구조-활성관계(2D-QSAR)가 저자들(성 등, 2000a, 2000b)에 의하여 검토된 바 있다. 그리고 최근에는 aryloxyphenoxypropionate계 화합물로서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 논피에 대한 제조활성관계를 CoMFA 및 CoMSIA(성 등, 2005a) 등, 3차원적인 구조-활성관계(3D-QSAR) (Kubinyi, 1993)와 분자 홀로그래피적인 구조-활성관계(HQSAR)(성 등, 2005b)에 관하여 다루어진 바 있다.

여기에서는 앞서의 연구들에 이어서 5-benzofuryl-2-(1-(alkoxyimino)alkyl)-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들의 정량적인 구조 변화에 따른 발아 전, 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제조활성과의 관계를 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA)(Klebe, 1994) 방법으로 검토하고 높은 제조활성 분자들을 예측하였다.

*연락처자

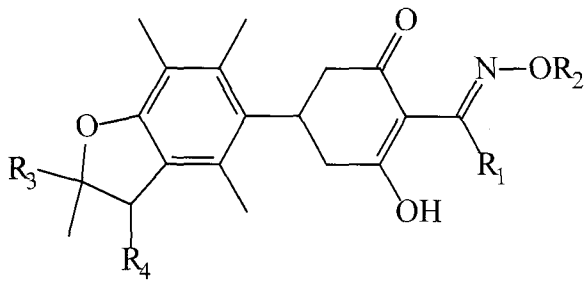


Fig. 1. General structure of 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives as substrate molecule.

재료 및 방법

기질분자의 모델링

밭아 전 벼(*Oryza sativa* L)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxy-cyclohex-2-en-1-one 유도체(Fig. 1)들의 제조활성은 문헌(정, 2004)의 값들을 활용하였다. 그리고 CoMSIA 분석은 Sybyl 분자 모델링(Tripos, 2001) 프로그램(Ver. 7.1)을 사용하였다. 모델을 유도하기 위한 training set 화합물은 20개를, 그리고 test set 화합물은 관측된 제조 활성값을 기준으로 대략 상중하로 분류하여 4개의 화합물을 선택하였다. 분자의 가장 안정한 3차원 구조적 형태는 simulated annealing 방법(Kerr, 1994)으로 탐색하였으며 원자의 부분전하는 Gasteiger-Huckel 전하(Purcell, 1967)를 적용하였다. CoMSIA 장을 구하기 위하여 최적화된 형태들을 18×20×22 Å 규격의 3차원 입방격자 공간상에 정렬법칙(Klebe, 1993)에 따라 atom base fit(Marshall 등, 1979) 방법으로 정렬하였다.

CoMSIA-PLS의 계산

분자들은 3차원 공간상에 grid 간격을 1.0~3.0 Å로 각각 정렬하고(Fig. 2) 탄소 원자(sp³ 혼성 +1전하)를 probe atom으로 사용하여 규칙적으로 배열하였다. 이 때 중첩에서 벗어난 치환기들의 변화에 따라 제조활성의 정도가 차별화되어 나타난다. 정렬 후에 probe atom과 분자의 나머지 부분 사이의 Coulombic potential에 의한 정전기장과 Lennard-Jones potential에 의한 입체장(Van der Waals potential) 에너지를 계산하고 또한, 부가적인 설명인자로써 소수성(ClogP) 값을 포함하여 분석하였다. CoMSIA는 3차원 공간에 일정한 간격으로 놓여있는 probe atom과 약물과의 상관관계를 유사성 지수(similarity indices)에 근거하여 나타낸다. 따라서 분자의 설명

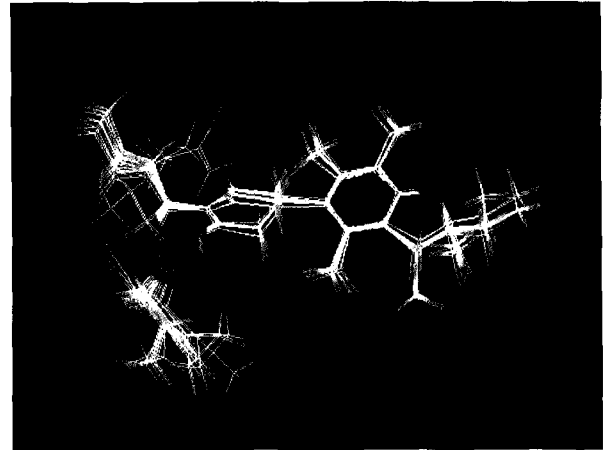


Fig. 2. The superimpose of the potential energy minimized substrate structures using atom based fit alignment method.

인자인 입체장, 정전기장, 수소결합 주계장, 수소결합 받게장 및 소수성장 등 5가지 CoMSIA장의 비교를 통하여 기질 분자에 대한 생물활성의 기여를 입체적으로 표시함으로써 분자의 물리-화학적 성질과 생리활성 사이의 상관성을 부분 최소자승(PLS)법(Stahle, 1988)으로 계산하였다.

먼저, leave-one out (LOO) cross-validation 과정으로 최적의 예측성, q²(또는 r²_{cv})값과 적절한 조성의 수를 결정한 다음에 최적의 주성분 수를 사용하여 non-cross-validation을 수행함으로써 모델의 적합성 척도인 상관성(r²_{ncv}) 값을 얻는다. 또한, cross-validation 결과로 얻어지는 squared prediction errors의 합으로 training set의 관측값과 예측값 사이 제곱편차의 합에 관한 PRESS(predictive residual sum of squares)값을 구하였다.

고 활성 화합물의 예측

CoMSIA 모델들이 가지고 있는 CoMSIA장의 특징과 정보들을 시각적으로 비교 분석하고자 제조활성에 관한 CoMSIA 결과들을 field type(stdev*coeff)을 사용하여 논피에 대하여는 가장 높은 제조활성을 나타낸 R₁=Me, R₂=CH₂C(Cl)=CH₂ 치환체(13)를, 그리고 벼에 대하여는 가장 낮은 제조활성을 보인 R₁=n-Pr, R₂=CH₃CH=CHCH₂ 치환체(24)에 대한 등고도를 Fig. 5 및 6에 각각 나타내었다. 이때 기여 수준(favor: disfavor)은 80: 20의 비율(%)로 나타내었다. 그리고 높은 제조활성 분자의 예측은 선정된 모델의 CoMSIA장 조건에서 optimizing QSAR (method: Random, Cycle: 1000 및 Best: 300) 방법을 활용하여 비 치환체(R₁=R₂=R₃=R₄=H)를 기준으로 309개의 치환체들을 대상으로 가장 높은 제조 활성값을 갖는 10개의 치환체(P1~P10)들을 선택하였다.

Table 1. Observed herbicidal activities (Obs. pI_{50}) against two plants of substrate molecules and predicted activities (Pred. pI_{50}) by the optimized CoMSIA models

No.	Substituents				<i>Oryza sativa</i> L.			<i>E. crus-galli</i>			Δ Obs ^{c)}
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	
1	Et	Me	Et	H	5.03	5.03	0.00	5.09	5.05	0.04	0.06
2	Et	CH ₂ CH=CH ₂	Et	H	5.06	5.09	-0.03	5.34	5.36	-0.02	0.28
3	Et	CH ₂ C≡CH	Et	H	4.36	4.38	-0.02	5.08	5.08	0.00	0.44
4	Et	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Et	H	4.64	4.62	0.02	5.08	5.11	-0.03	0.44
5	Et	CH ₂ -Cypr.	Et	H	4.48	4.60	-0.12	4.91	4.98	-0.07	0.43
6	n-Pr	Me	Et	H	4.68	4.52	0.16	4.89	5.03	-0.14	0.21
7 ^{d)}	n-Pr	Et	Et	H	4.54	-	-	5.06	5.00	-0.06	0.52
8	n-Pr	CH ₂ CH=CH ₂	Et	H	4.48	4.46	0.02	4.93	4.93	0.00	0.45
9 ^{d)}	n-Pr	CH ₂ C≡CH	Et	H	4.20	-	-	4.83	-	-	0.63
10	n-Pr	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Et	H	3.97	4.15	-0.18	5.15	5.13	0.02	1.18
11	Me	Me	Me	H	5.06	5.19	-0.13	5.78	5.75	0.03	0.72
12 ^{d)}	Me	CH ₂ CH=CH ₂	Me	H	5.32	-	-	6.00	-	-	0.68
13	Me	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Me	H	5.33	4.94	0.39	6.03	5.80	0.23	0.70
14	Me	CH ₂ CH=CH(Cl)	Me	H	5.70	5.69	0.01	5.96	6.00	-0.04	0.26
15	Et	CH ₂ -Cypr.	Me	H	4.35	4.37	-0.02	4.57	4.62	-0.05	0.22
16 ^{d)}	Me	Me	H	Me	4.60	4.72	-0.12	5.20	-	-	0.60
17	Me	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	4.14	4.38	-0.24	5.36	5.57	-0.21	1.22
18 ^{d)}	Et	CH ₂ C≡CH	H	Me	3.89	-	-	4.65	4.72	-0.07	0.76
19	Et	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	4.38	4.26	0.12	4.97	4.73	0.24	0.59
20	Et	CH ₂ -Cypr.	H	Me	3.81	3.77	0.04	4.49	4.51	-0.02	0.68
21	n-Pr	Me	H	Me	3.83	3.83	0.00	4.79	4.72	0.07	0.96
22	n-Pr	CH ₂ C≡CH	H	Me	3.86	3.83	0.03	4.73	4.57	0.16	0.87
23	n-Pr	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	3.84	3.88	-0.04	4.40	4.58	-0.18	0.56
24 ^{d)}	n-Pr	CH ₂ CH=CHCH ₃	H	Me	3.77	3.66	0.11	5.04	-	-	1.27
		sethoxydim			3.93			4.93			1.00
		Ave. ^{e)}					0.090			0.084	
		PRESS ^{f)}					0.347			0.295	

^{a)}Predicted values by the optimized CoMSIA models, A5 and B4, ^{b)}difference of observed (obs. pI_{50}) values and predicted (pred. pI_{50}) values, ^{c)}difference of observed values between two plants, ^{d)}test set compound, ^{e)}average residual of training set, ^{f)}predictive residual sum of squares of the training set.

결과 및 고찰

치환체 별 제초활성

기질 분자 중, alkoxyiminoalkyl-기중의 R₁ 및 R₂-치환기와 5-benzofuryl 고리상 R₃ 및 R₄-치환기들이 변화함에 따라 밭아 전, 벼와 논피에 대하여 관측된 제초 활성값(obs. pI_{50})과 가장 양호한 통계치를 나타낸 CoMSIA 모델(A5 및 B4)에 의하여 예측된 제초 활성값(pred. pI_{50}) 그리고 이들 두 값의 차이값(Dev.)을 Table 1에 정리하였다. 관측값을 기준으로 논피에 대하여 가장 높은 제초 활성값을 나타내는

화합물은 **13**(pI_{50} =6.03) 그리고 가장 낮은 값을 나타내는 화합물은 **23**(pI_{50} =4.40)이었다. 벼에 대한 제초활성은 화합물, **14**(pI_{50} =5.70)가 가장 높았고 반대로 제일 낮은 제초활성을 나타내는 화합물은 **24**(pI_{50} =3.77)이었다. 따라서 기질 분자들은 대체로 벼보다는 논피에 대하여 약간 높은 제초활성을 나타내었다. 특히, 화합물 **24**(ΔpI_{50} =1.27), **17**(ΔpI_{50} =1.22) 및 **10**(ΔpI_{50} =1.18) 등은 다루어진 화합물 중에서 가장 두드러진 선택성을 보이는 화합물이었다고 대조 화합물로 사용된 sethoxydim(ΔpI_{50} =1.00)은 두 초종간 제초성의 차이가 큰 편이 아니었다.

Table 2. Summary of statistical parameters for and various field combination CoMSIA models with atom based fit alignment

Models ^{a)}	CoMSIA Fields					PLS analyses					
	1	S	E	D	H	A	Grid(Å)	r_{cv}^2	r_{ncv}^2	SE _{ncv} ^{b)}	F
A1		✓	✓				1.5	0.616	0.931	0.170	37.674
A2		✓	✓	✓			1.5	0.632	0.921	0.181	32.841
A3		✓		✓	✓		1.0	0.522	0.935	0.165	40.410
A4			✓	✓	✓		1.0	0.535	0.935	0.165	40.072
A5 ^{c)}		✓	✓	✓	✓		1.0	0.569	0.941	0.156	45.028
B1		✓	✓				1.5	0.548	0.933	0.136	39.061
B2			✓			✓	1.0	0.564	0.920	0.149	32.214
B3		✓	✓		✓		2.0	0.525	0.930	0.140	36.968
B4 ^{c)}		✓	✓			✓	2.0	0.595	0.933	0.136	38.831
B5		✓	✓	✓		✓	2.5	0.548	0.928	0.141	35.906

Rice plant: A1~A5 & barnyardgrass: B1~B5., Abbreviation: Field; S=steric field, E=electrostatic field, H=hydrophobic field, D=H-bond donor, A=H-bond acceptor, F; fraction of explained versus unexplained variance.

^{a)}number of optimum component : 5, ^{b)}non-cross-validated standard error estimate, ^{c)}the optimized model.

벼와 논피에 대한 CoMSIA 모델

기질 화합물들의 구조변화에 따른 제조활성과의 관계를 설명하는 CoMSIA 모델들은 atom based fit 정렬방법과 grid 1.0~2.5 Å의 범위 그리고 5가지 CoMSIA장의 조합 조건에서 유도되었다. 조성의 적정수가 공통적으로 5인 초종별 CoMSIA 모델들의 통계값들을 Table 2에 정리하였다. 벼에 대한 모델들(A1~A5)의 예측성은 $r_{cv}^2(q^2)=0.522\sim0.632$ 이고 상관성은 $r_{ncv}^2=0.921\sim0.941$ 이었으며 논피에 대한 모델들(B1~B5)의 예측성은 $r_{cv}^2(q^2)=0.525\sim0.595$ 이고 상관성은 $r_{ncv}^2=0.920\sim0.933$ 이었다. 벼의 경우에 통계적으로 가장 양호한 모델은 A5 모델, 그리고 논피의 경우에는 B4 모델이었다. 따라서 Table 3에는 이들 양호한 두 모델들의 통계값과 CoMSIA장의 기여정도(%)를 각각 정리하였다.

벼에 대한 모델 A5는 grid 1.0 Å에서 입체장, 정전기장, 소수성장 및 수소결합 주계장이 조합되었을 경우의 모델로서 예측성이 $r_{cv}^2(q^2)=0.569$ 이고 상관성이 $r_{ncv}^2=0.941$ 이었으며 표준편차는 $SEE_{ncv}=0.156$ 이었다. 제조활성에 대한

CoMSIA장의 기여도는 입체장이 31.6%, 정전기장이 15.7%, 소수성장이 39.7% 그리고 수소결합 주계장이 13.1%로 소수성장과 입체장이 가장 크게 제조활성에 기여하는 요소이었다.

논피에 대한 B4 모델은 예측성이 $r_{cv}^2(q^2)=0.595$ 이고 상관성이 $r_{ncv}^2=0.933$ 이었으며 표준편차가 $SEE_{ncv}=0.136$ 이었다. 기여도는 입체장이 22.5%, 정전기장이 46.7% 그리고 수소결합 받게장이 30.8%로 정전기장과 입체장이 약 2:1의 비율로 정전기장이 가장 크게 제조활성에 의존적인 요소이었다. 그러므로 두 모델의 기여비율을 근거로 벼에 대한 약해를 최소화 하려면 기질분자의 소수성을 낮추어야만 하며 논피에 대한 제조활성을 개선하려면 정전기장과 수소결합 받게장을 증가시켜야 할 것으로 예측되었다. 따라서 두 초종에 대한 선택성은 기질분자의 소수성과 수소결합성에 기인하는 것으로 판단된다.

한편, Table 1의 치환체 별 예측값(Pred.pl₅₀)은 이들 선택된 모델에 의하여 계산된 것인데 training set 화합물들의 벼에 대한 관측값과 예측값 사이 편차의 평균

Table 3. Statistical parameters and contributions results for the optimized CoMSIA models

Models ^{a)}	Statistical parameters	Values	Field contribution	Ratio(%)
A5	Cross-validation r_{cv}^2	0.569	Steric	31.6
	Non-cross-validation r_{ncv}^2	0.941	Electrostatic	15.7
	Standard error of estimate, SE _{ncv}	0.156	Hydrophobic	39.7
	F-value ^{b)}	45.028	Hydrogen bond donor	13.1
B4	Cross-validation r_{cv}^2	0.595		
	Non-cross-validation r_{ncv}^2	0.933	Steric	22.5
	Standard error of estimate, SE _{ncv}	0.136	Electrostatic	46.7
	F-value ^{b)}	36.968	Hydrogen bond acceptor	30.8

^{a)}Numbers of molecules in training set were 20 and numbers of molecules in test set were 4, respectively., ^{b)}fraction of explained versus unexplained variance.

값은 Ave.=0.090 이고 논피에 대한 그 값은 Ave.=0.084 이었다. 그리고 PRESS값(벼: 0.347 및 논피: 0.259)으로는 벼보다 논피에 대하여 잘 맞는(Δ PRESS=0.088) 모델이었다.

Table 4. Observed herbicidal activities (Obs.pI₅₀) against two plants of the test set compounds and predicted activities (Pred.pI₅₀) by the optimized CoMSIA models

No.	<i>Oryza sativa</i> L.			<i>E. crus-galli</i>		
	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
7	4.54	4.42	0.12	-	-	-
9	4.20	4.41	-0.21	4.83	4.80	0.03
12	5.32	5.24	0.08	6.00	5.57	0.43
16	-	-	-	5.20	5.47	-0.27
18	3.89	4.21	-0.32	-	-	-
24	-	-	-	5.04	4.79	0.25
Ave. ^{c)}			0.183	0.245		

^{a)}Predicted values by the optimized CoMSIA models, A5 and B4., ^{b)}difference of observed (obs.pI₅₀) values and predicted (pred.pI₅₀) values, ^{c)}average residual value.

모델의 예측성을 판단하기 위하여 test set에 대한 관측값과 예측값 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.)에 대한 평균값을 Table 4에 정리하였다. 그 결과, 벼에 대하여는 Dev.=0.183 그리고 논피에 대한 값은 Dev.=0.254이었다. 그러므로 이들 모델은 논피보다는 벼에 대하여 예측성이 약간 상회하는(Δ Dev.=0.071) 모델이었다. 또한, 전체 화합물 (n=24)에 대한 벼와 논피의 제초활성에 관한 관측값 (obs.pI₅₀)과 CoMSIA 모델(A5 및 B4)에 의한 예측값 (pred.pI₅₀) 사이의 관계를 Fig. 3 및 Fig. 4에 각각 제시하였다. 이들 두 값들 사이의 바례 관계식으로부터 좋은 상관성(n=24, r=0.939~0.963)을 나타내므로 두 모델의 예측성은 대체로 양호하였다.

CoMSIA 등고도

선택된 모델(A4 및 B4)의 CoMSIA장에 대한 기여도를 분석하기 위하여 벼의 경우에는 가장 낮은 제초활성을 보인 화합물, 24에 대한 등고도를 Fig. 5에 그리고 논피에 대한 경우에는 가장 큰 제초활성을 나타낸 화합물, 13에 대한 등고도를 Fig. 6에 각각 나타내었다. 등고도 상, 입체적으로 큰 그룹이 도입될수록 활성이 증가함을의미하는 입체장(steric favor)은 녹색(green)을 나타내며 그 반대일 경우(steric disfavor)에는 노란색(yellow)을 나타내고 있다. 또한 정전기장에 있어서

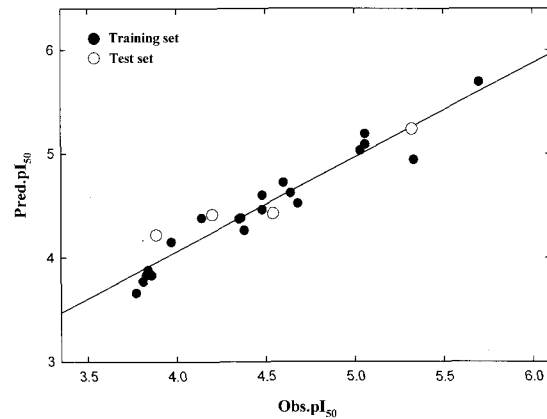


Fig. 3. Relationships between observed values (Obs.pI₅₀) and predicted values (Pred.pI₅₀) by the optimised CoMSIA model, A5 against *Oryza sativa* L. (For data set: $Pred.pI_{50}=0.906Obs.pI_{50}+0.436$, n=24, s=0.143, F=281.942, $q^2=0.921$ & r=0.963).

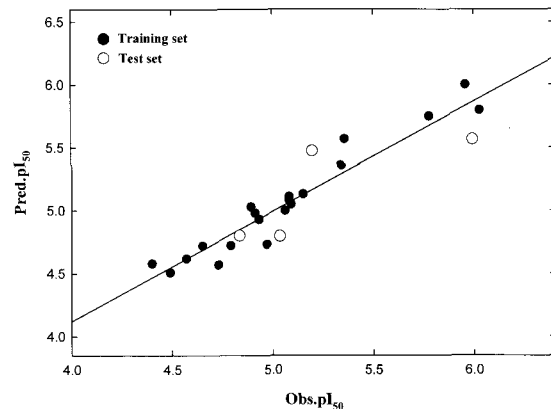


Fig. 4. Relationships between observed values (Obs.pI₅₀) and predicted values (Pred.pI₅₀) by the optimized CoMSIA model, B4 against *Echinochloa crus-galli*. (For data set: $Pred.pI_{50}=0.874Obs.pI_{50}+0.623$, n=24, s=0.150, F=162.752, $q^2=0.810$ & r=0.939).

양하전이 증가하여 활성에 기여하는(positive charge favor) 경우에는 푸른색(blue)을 그리고 음하전이 활성에 기여하는(negative charge favor) 경우에는 붉은색(red)을 각각 나타내고 있다. 소수성이 클수록 활성에 기여하는(hydrophobic favor) 경우에는 백색(white) 반대로 친수성이 활성에 기여하는(hydrophilic favor) 경우에는 옅은 하늘색(cyan)을 나타내고 있다. 또한, 수소결합 주계장은 갈색(brown)을 그리고 수소결합 받계장은 보라색(violet)을 각각 나타내고 있다.

벼의 제초활성에 관한 등고도(Fig. 5)로부터 분자 내 치환기들 중, R₃는 입체적으로 크고 음하전을 띄는 친수성기가 도입될수록 활성에 기여하며 R₁은 입체적으로 작고 친

수성이며 R₂ 치환기 주위에는 음하전이 크고 소수성이 클수록 활성에 기여할 것이다.

또한, azomethine 탄소원자는 양하전이 크고 질소원자 주위에는 음하전이 증가하며 친수성이 클수록 그러므로 수소결합 주계로서의 성질이 클수록 제초활성에 기여함을 나타내고 있다. 그리고 논피의 제초활성에 관한 등고도 (Fig. 6)로부터 furyl 고리상 R₄ 치환기 부분은 입체적으로 크고 azomethine 질소원자 주위는 음하전이 클수록 R₁은 작고 수소결합 받게장이 클수록 제초활성에 기여하며 R₂ 치환기는 입체적으로 크고 수소결합 받게장이 작을수록 제초활성에 각각 기여할 것이다.

따라서 두 초종의 선택성은 oxime 부분의 수소결합성과 R₁ 및 R₂ 치환기 주변의 친수성과 음하전에 각각 의존적이었다. 그러므로 논피를 선택적으로 방제하려면 R₁ 및 R₂ 치환기들이 친수성이지 않고 수소결합 받게로서의 기능이 작으며 입체적으로는 크되 소수성은 작아야 함을 잘 설명하고 있다.

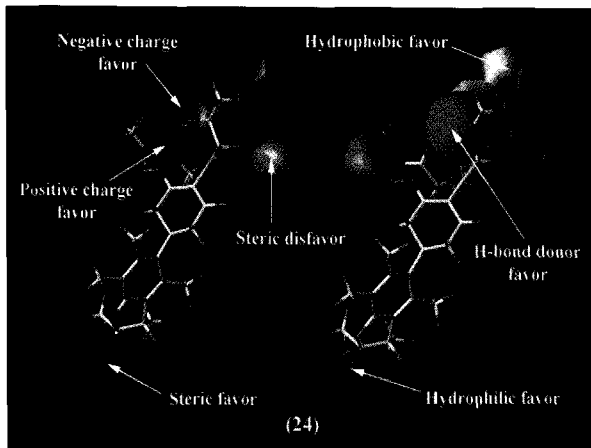


Fig. 5. CoMSIA contour map for steric, electrostatic, hydrophobic and H-bond donor field (stdev*coeff) on the herbicidal activity against *Oryza sativa* L.. The lowest active compound, 24 is shown in capped sticks.

기질 유도체 중, oxime 부분의 R₁ 및 R₂-치환기들의 비와 논피에 대한 제초활성에 미치는 2차원적인 구조-활성관계(2D-QSAR)에 관한 보고에 의하면(성 등, 2000a, 2000b) 비는 입체효과 논피는 소수성에 의존적이었다.

즉, R₁은 입체적으로 작고 R₂는 길이가 길어야 하며 논피에 대한 선택성 조건은 기질분자의 적정 소수성 값이 (logP)_{opt}=6.0이었다. 이 같은 2D-QSAR 분석 결과는 CoMSIA 등고도 분석 결과와 잘 일치함을 설명하고 있다.

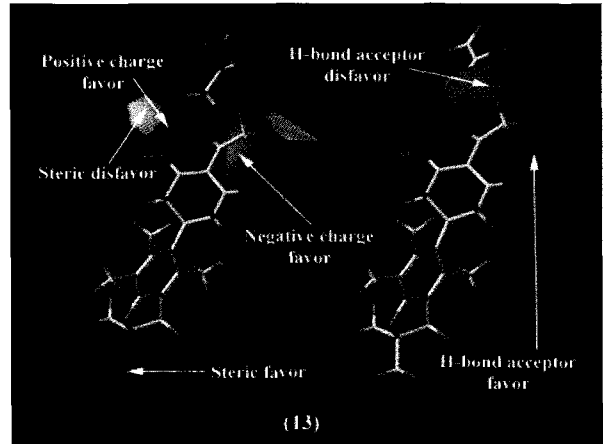


Fig. 6. CoMSIA contour map for steric, electrostatic and H-bond acceptor field (stdev*coeff) on the herbicidal activity against *Echinochloa crus-galli*. The most active compound, 13 is shown in capped sticks.

Table 5. Predicted herbicidal activities (pred.pl₅₀) against two plants of predicted compounds^{a)} by the best CoMSIA models and their deviations

No.	R ₁	A	B	Dev. ^{b)}
P1	SF ₅	4.84	7.21	2.37
P2	CH ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺	4.51	6.74	2.23
P3	SOCF ₃	4.12	6.47	2.35
P4	NH ₃ ⁺	5.05	6.39	1.34
P5	SCOCF ₃	4.17	6.23	2.06
P6	OCF ₂ CF ₃	3.99	6.14	2.15
P7	NHSO ₂ CF ₃	3.92	6.11	2.19
P8 ^{c)}	H	4.73	6.09	1.36
P9	OCOCF ₃	4.15	6.03	1.88
P10	Hexyl	3.17	4.86	1.69

A: Rice plant & B: barnyardgrass, ^{a)}Confirmed by optimizing qsar tool, ^{b)}difference between prediction values against two plants., ^{c)}R₂=R₃=H, R₄=SF₅.

고 활성 분자의 탐색

논피에 대한 CoMSIA 모델, B4의 조건에 상응하는 높은 제초활성 분자를 탐색하기 위하여 optimizing QSAR을 실시한 결과, 비 치환체를 기준으로 얻어진 309개의 치환체 중에서 논피에 대하여 가장 높은 활성이 예측되는 10개의 화합물(P1~P10)을 선택하여 Tabel 4에 제시하였다. 예측된 화합물 중에서 논피에 대하여 가장 높은 제초활성을 나타내는 화합물은 R₁=SF₅, R₂=R₃=R₄=H-치환체(P1: pl₅₀=7.21)이었다. 그리고 R₁=CH₂N(CH₃)₃⁺-치환체(P2: Pred.pl₅₀=6.74)가 두 번째로 큰 제초활성을 보이는

화합물이었으며 이들 두 화합물들이 벼와의 선택성이 가장 큰($\Delta Dev.=2.23\sim 2.37$) 화합물이기도 하였다. 따라서 CoMSIA 모델에 의하여 예측된 화합물들이 2D-QSAR 결과와 부분적으로 일치하지는 않았으나 두 초종에 대한 기질 유도체들의 선택성은 주로 oxime 부분에 결합된 R_1 및 R_2 -치환기에 의존적임을 알았다.

이상과 같이 벼와 논피에 대한 제조활성을 설명하는 두 모델(A5 및 B4)로부터 기질 분자와 그의 수용체인 ACCase 사이의 상호작용에 미치는 CoMSIA장에 대하여 이해할 수 있었으며 특히, 방제 대상인 논피에 대한 선택성과 제조활성이 크게 향상된 화합물들을 예측할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터 지원 연구비(No. R11-2002-100-03005)에 의하여 이루어진 것입니다.

인용문헌

Copping, L. G. and Hewitt, H. G. (1998) Chemistry and Mode of Action of Crop Protection Agents. pp.17~44. The Royal Society of Chemistry, London.

Devine, M. D. (1999) Mechanism of resistance to acetyl-coenzyme A carboxylase inhibitors: A review. Pesticide Sci. 51:259~264,

Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. Biophys. J. 67:1501~1515.

Klebe, G. (1993) In 3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications: Structural Alignment of Molecules. Kubinyi, H. (ed.) pp.173~199, ESCOM, Leiden.

Klebe, G., U. Abraham and Mietzner, T. (1994) Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity., J. Med. Chem., 37:4130~4146.

Kubinyi, H (1993): 3D QSAR Drug Design: Theory, Methods and Applications, ESCOM Science Pub., Leiden.

Lichtenthaler, H. K. (1990) Mode of action of herbicides affecting acetyl-CoA carboxylase and fatty acid biosynthesis. Z. Naturforsch., C: J. Biosci. 45C:521~528.

Marshall, G. R., C. D. Barry, H. E. Bosshard, R. A. Dammkoehler and 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. (ed.), pp.205~226, American Chemical Society, Washington, D.C.

Purcell, W. P. and J. A. Singer (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Huckel molecular orbital method. J. Chem. Eng. Data. 122:235~246.

Stahle, L. and S. Wold (1988): Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research, Progr. Med. Chem. 25:292~334.

Triplos, 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.,

Webb, S. R., G. L. Durst, D. Pernich and J. C. Hall (2000) Interaction of cyclohexanediones with acetyl coenzyme-A carboxylase and artificial target-site antibody mimic: A comparative molecular field analysis. J. Agric. Food Chem. 48: 2506~2511.

정기성 (2004) 새로운 cyclohexanedione계 유도체들의 제조활성에 관한 CoMFA 및 CoMSIA 분석. 충남대학교 대학원, 석사학위논문.

성낙도, 송종환, 김경만 (2000a) 5-Benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuryl-5-yl 치환체들의 제조활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지, 4(3):34~39.

성낙도, 송종환, 김형래 (2000b) 5-Benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체 중 2,3-dihydro-2-ethyl-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuryl-5-yl 치환체들의 제조활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지. 4(3):47~51.

성낙도, 정훈성 (2005a) 새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 제조활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계, 한국응용생명화학회지. 48(3):252~257.

성낙도, 김대황, 정훈성 (2005b) 새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 제조활성에 관한 HQSAR 모델과 높은 활성 화합물의 예측, 한국농약과학회지. 9(4):279~286.

Comparative Molecular Similarity Indices Analyses (CoMSIA) on the Herbicidal Activities of New 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxy-imino)alkyl]-3-hydroxycyclo-hex-2-en-1-one Derivatives

Nack-Do Sung*, Ki-Sung, Jung,¹ Hoon-Sung², Jung and Young-Ho Chung (*Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, ¹Korea Research Association of Agrochemicals, Seoul 137-896, Korea, ²Dongbu Hannong Co, Ltd. Agricultural Technology Research Institute, Daejeon 305-708*)

Abstract : Three-dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs) on the herbicidal activities against *in-vitro* pre-emergence rice plant (*Oryza sativa*. L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) by new 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives were studied quantitatively using comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methodology. The optimized CoMSIA model(A5: $r_{cv}^2=0.569$ & $r_{ncv}^2=0.941$) for rice plant exhibited a good correlation with steric (31.6%) and hydrophobic (39.7%) factors of the substrate molecules, and the model (B4: $r_{cv}^2=0.569$ & $r_{ncv}^2=0.941$) for barnyardgrass exhibited a good correlation with electrostatic (46.7%) and H-bond acceptor field (30.8%), respectively. The predicted $R_1=SF_5$, $R_2=R_3=R_4=H$ (P1) substituent (Rice plant: $pI_{50}=4.84$ & Barnyardgrass: $pI_{50}=7.21$, $\Delta pI_{50}=2.37$) by the model (B4) not only exhibited to the highest herbicidal activity against barnyardgrass, but also exhibited to the highest selectivity between two plants.

Key words : 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, herbicidal activity, pre-emergence rice plant & barnyardgrass, CoMSIA model.

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