

## 젯빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 살균활성에 관한 CoMFA 분석

황태연 · 강규영<sup>1</sup> · 성낙도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, <sup>1</sup>경상대학교 농업생명과학대학 환경생명화학전공

(2008년 5월 13일 접수, 2008년 6월 16일 수리)

### CoMFA Analyses on the Fungicidal Activity with *N*-phenylbenzenesulfonamide Analogues against Gray Mold (*Botrytis cinerea*)

Tae-Yeon Hwang, Kyu-Young Kang<sup>1</sup> and Nack-Do Sung\*

Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea, <sup>1</sup>Division of Applied Life Science, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea

#### Abstract

The comparative molecular field analysis (CoMFA) for the fungicidal activity with *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues (1-45) against gray mold (*Botrytis cinerea*) were studied quantitatively. The statistical values of CoMFA models had much better predictability and fitness than those of comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) models. The statistical values of the optimized CoMFA I model were predictability,  $r^2_{cv.}$ (or  $q^2$ )=0.457 and correlation coefficient,  $r^2_{nev.}$ =0.959, and their fungicidal activity was dependent on the steric field (52%) and electrostatic field (35.6%) of the substrate molecules. And also, it was found that the optimized CoMFA I model with the sensitivity to perturbation ( $d_q^2/dr_{yy}^2$ =0.898) and prediction ( $q^2$ =0.346 & SDEP=0.614) produced by a progressive scrambling analysis was not dependent on chance correlation. From the results of graphical analyses on the contour maps with the optimized CoMFA I model, it is expected that the  $R_3$  and  $R_4$ -substituents on the *N*-phenyl ring as steric favor group and para-substituents ( $R_1$ ) on the *S*-phenyl ring as steric disfavor group will contribute to the fungicidal activity. Therefore, the optimized CoMFA I model should be applicable to the prediction of the fungicidal activities against gray mold.

**Key words** CoMFA, *N*-phenylbenzenesulfonamides, fungicidal activity, gray mold (*Botrytis cinerea*)

#### 서 론

젯빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)은 흥미 있는 병원균체 중 하나로 병원균 및 부생성균으로도 살 수 있는 매우 특별한 특징을 가지고 있고 많은 작물에 대하여 과실이 익기 전, 피해를 입히는 잠재적인 감염의 원인이(Rosslenbroich 등,

2000) 된다. 그리고 gray mold (*Botrytis cinerea*)라고 칭하는 회색병으로 이 젯빛곰팡이균은 식물기생균주로서 200여 이상의 숙주에 대하여 포자형성 장애의 원인이(Bi 등, 1999; Glazebrook, 2005) 된다.

이러한 젯빛곰팡이균에 대한 연구로는, *Ribes nigrum*의 표면으로부터 격리된 플라보노이드(sakuranetin)에 의한 젯빛곰팡이균의 억제 및 포도(*Vitis spp.*)에 의해 생성된 stilbene(resveratrol)의 젯빛곰팡이균 저해에 대한 연구(Stuardo 등,

\*연락처 : Tel. +82-42-821-6737, Fax. +82-42-825-3306  
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

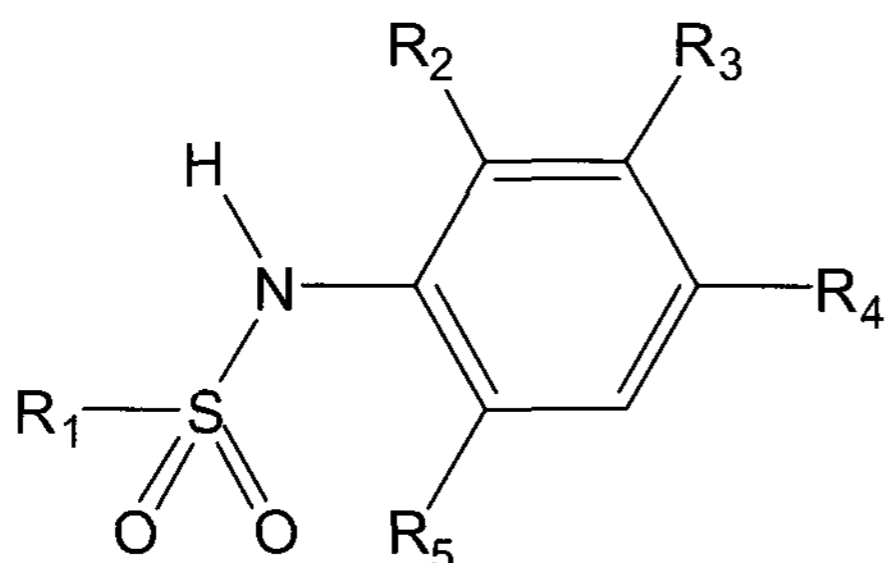
2008)와 *Pseudognaphalium vira vira*의 수지성 추출물로부터 얻어진 천연 diterpenoid 3-hydroxykaurenoic acid의 잣빛곰팡이균에 대한 살균독성 연구(Cotoras 등, 2004), 그리고 생물화학적으로 mitochondrial complex III의 특이적 저해의 연구(Shigeru 등, 2001) 등이 이루어졌다. 또한 잣빛곰팡이균과 바다소나무(*Pinus pinaster*)의 상호작용에 의한 reactive oxygen species(ROS) 발생의 제거와 그들의 hypersensitive response (HR) 분석에 관한 연구도 이루어진 바(Herlander 등, 2008) 있다. 근래, 잣빛곰팡이균에 대한 2-oxocyclohexylsulfonamides 유도체들의 살균활성이 CoMFA 방법으로 연구되었고(Li 등, 2008), *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 잣빛곰팡이균에 대한 살균활성 관계(2D-QSAR)가 위상학적 기초분자 설계(TOPS-MODE) 방법으로 연구되었다(Saiz-Urra 등, 2008). 또한, 저자들에 의하여 보고된 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 모잘록병균(*Pythium ultimum*)(Jang 등, 2007), 고추역병균(*Phytophthora capsici*)(Soung 등, 2007) 및 시들음병균(*Fusarium oxysporum*)(Soung 등, 2008) 등의 살균활성에 대한 구조-활성관계(3D-QSAR)가 보고된 바 있다.

본 연구에서는 잣빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 살균활성 관계를 비교분자장 분석(CoMFA) 모델(Cramer, 1993)을 유도하여 검토하고 살균활성을 개선할 수 있는 구조적 특징에 관하여 논의하였다.

## 재료 및 방법

### 분자 모델링 및 정렬

작물의 잣빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대한 기질 화합물로서 *N*-phenylbenzenesulfonamide(1-45) 유도체(Fig. 1)들의  $R_1 \sim R_5$ -치환기의 변화에 따른 살균활성( $Obs.pI_{50}$ )은 문헌값(Kang 등, 2003a; 2003b)을 사용하였다. 비교 분자장 분



**Fig. 1.** General structure of  $R_1 \sim R_5$  substituted *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues ( $R_1$ =Sub. phenyl; 1-38 & Sub. thienyl; 39-45).

석(CoMFA) 및 비교분자 유사성지수분석(CoMSIA)은 Sybyl 분자 모델링(Tripos, 2001) 프로그램(Ver 8.0)을 사용하여 전보(Jang 등, 2007; Soung 등, 2007; Soung 등, 2008)와 같은 과정과 조건으로 수행하였다. 3차원 공간상 분자의 정렬은 atom based fit (AF)과 field fit (FF) 방법으로 실행하였으며 한 예로, Fig. 2에는 AF의 정렬상태를 나타내었다. 모두 45개의 date set 화합물 중, training set( $n=39$ )에 대하여 CoMFA 및 CoMSIA 모델을 유도하였고 무작위로 선택된 test set( $n=6$ )으로부터 모델의 예측성을 검토하였다.

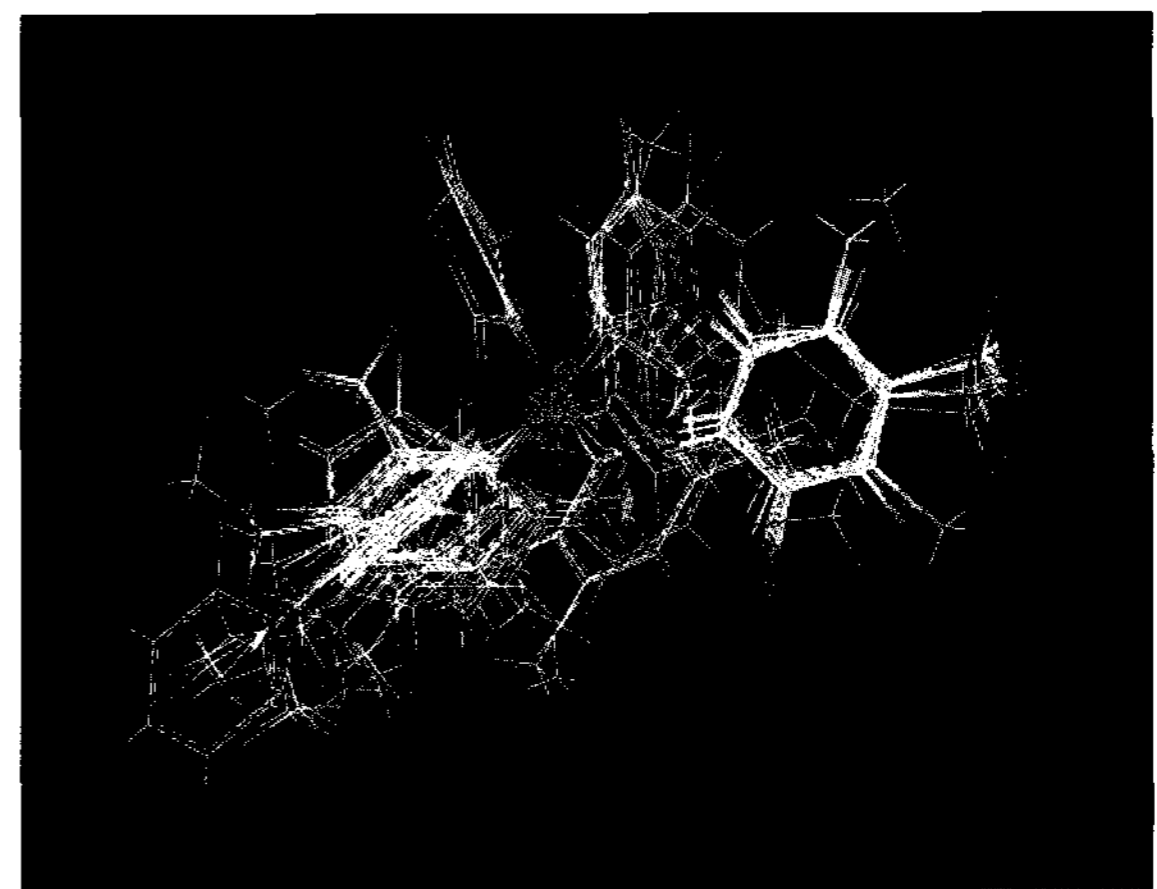
### PLS 및 Scrambling 분석

부분최소자승(PLS)법(Cramer 등, 1988)으로 기질분자의 3차원 구조적 특징에 관한 설명인자와 살균활성값 사이의 상관관계를 분석하여 최적의 CoMFA 및 CoMSIA 모델을 유도하고 여러 가지 통계값을 구 하였다. 또한, 기질분자의 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 최적의 CoMFA I 모델에 의한 CoMFA장의 특성을 3차원 공간상에 등고도로 표현( $stdev \times coeff$ ; favor: disfavor=80:20) 하였다. 그리고 progressive scrambling 분석(Clark 등, 2004)을 통하여 최적화 된 CoMFA I 모델의 우연 상관성(chance correlation)과 의존도를 평가(maximum=10 bins, minimum=2 bins 및 critical point=0.85)하였다.

## 결과 및 고찰

### CoMFA 모델

기질 분자(Fig. 1)들의 치환기( $R_1 \sim R_5$ )가 변화함에 따라 잣



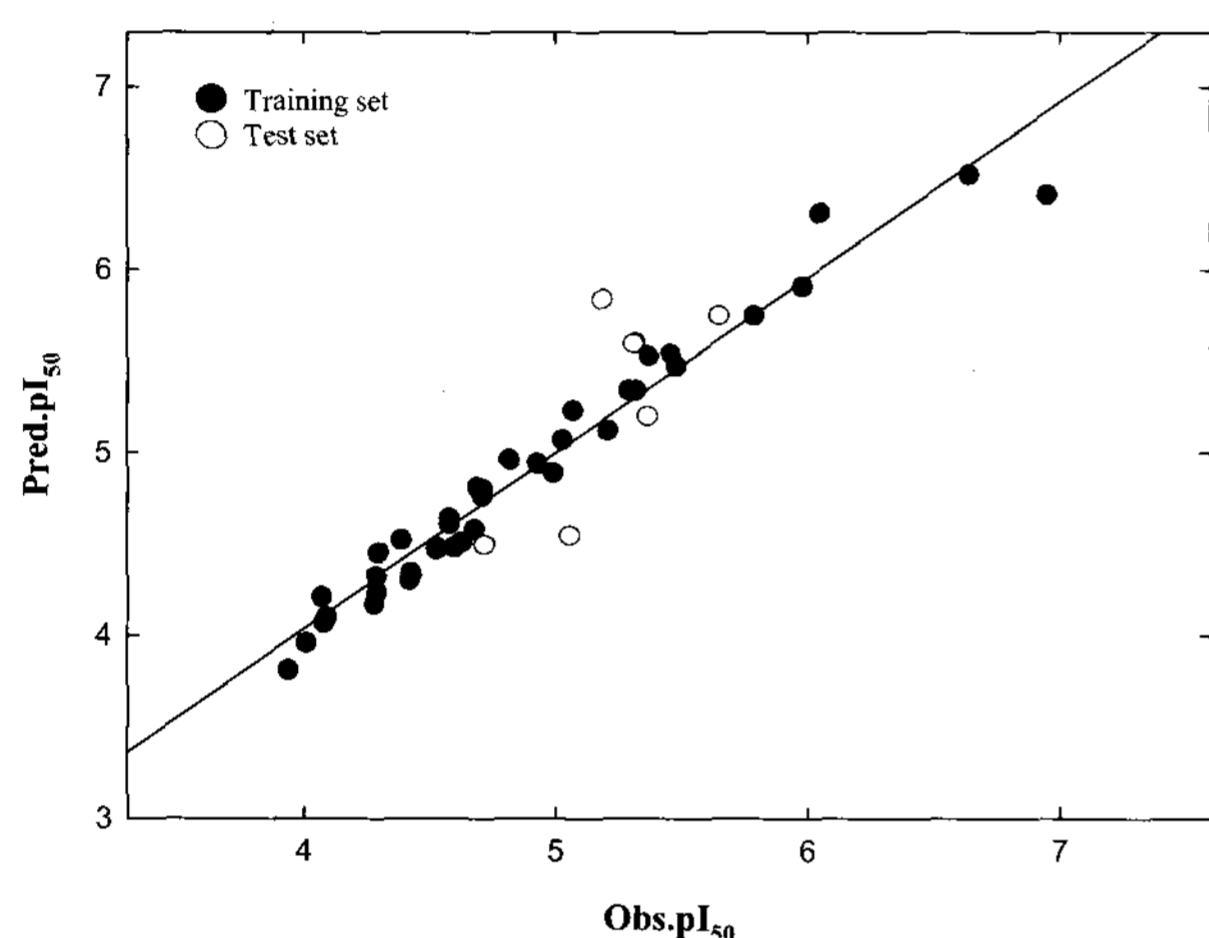
**Fig. 2.** Alignment of the potential energy minimized substrate structures according to a least-squares atom based fit.

**Table 1.** Observed fungicidal activities (*Obs.pI<sub>50</sub>*) of *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues against gray mold and predicted inhibition activities (*Pred.pI<sub>50</sub>*) by CoMFA I and II models

No.	Substituents					<i>pI<sub>50</sub></i>	Model I <sup>a)</sup>		Model II	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		Pred. <sup>b)</sup>	Dev. <sup>c)</sup>	Pred. <sup>b)</sup>	Dev. <sup>c)</sup>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.29	5.34	-0.05	5.26	0.03
2	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.82	4.96	-0.14	4.86	-0.04
3	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.71	4.80	-0.09	4.67	0.04
4	2-F, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.32	5.60	-0.28	5.42	-0.10
5	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.30	4.45	-0.15	4.48	-0.18
6	2-CH <sub>3</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.99	4.89	0.10	4.86	0.13
7	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.37	5.53	-0.16	5.56	-0.19
8	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	6.95	6.41	0.54	6.11	0.84
10	2,3,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.79	5.75	0.04	6.01	-0.22
11	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	6.64	6.52	0.12	6.37	0.27
12	4-COCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.53	4.47	0.06	4.66	-0.13
13	4-Br, 2-CF <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.32	5.34	-0.02	5.18	0.14
14	2-NO <sub>2</sub> , 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.01	3.96	0.05	4.00	0.01
16	2,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.69	4.81	-0.12	4.53	0.16
17	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	5.03	5.07	-0.04	5.07	-0.04
18	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.68	4.58	0.10	4.49	0.19
19	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.58	4.61	-0.03	4.46	0.12
20	2-CH <sub>3</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.60	4.48	0.12	4.51	0.09
21	3-Br, 5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	3.94	3.81	0.13	3.94	0.00
22	3-CH <sub>3</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	5.48	5.47	0.01	5.31	0.17
24	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.07	4.21	-0.14	4.10	-0.03
25	2,3,4-(Cl) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	5.46	5.54	-0.08	5.41	0.05
26	4-COCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.29	4.23	0.06	4.20	0.09
27	2,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.08	4.07	0.01	4.10	-0.02
30	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.43	4.34	0.09	4.37	0.06
31	4-COCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.42	4.30	0.12	4.66	-0.24
32	3-Br, 5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	5.98	5.91	0.07	6.13	-0.15
33	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.58	4.64	-0.06	4.65	-0.07
34	3-CF <sub>3</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	6.05	6.31	-0.26	6.24	-0.19
35	4-COCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	H	4.39	4.52	-0.13	4.74	-0.35
36	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	H	4.09	4.10	-0.01	4.00	0.09
37	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.93	4.94	-0.01	5.02	-0.09
38	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.28	4.17	0.11	4.23	0.05
39	2-thienyl	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.63	4.51	0.12	4.58	0.05
41	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	H	H	CF <sub>3</sub>	H	5.07	5.23	-0.16	5.17	-0.10
42	2-thienyl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.71	4.76	-0.05	4.84	-0.13
43	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	5.21	5.12	0.09	5.32	-0.11
44	2-thienyl	H	Cl	Cl	H	4.53	4.48	0.05	4.51	0.02
45	2-thienyl	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.29	4.32	-0.03	4.24	0.05

<sup>a)</sup>Optimized CoMFA I model, <sup>b)</sup>predicted activity by the models, <sup>c)</sup>different between observed activity and predicted activity.

빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대하여 관측된 살균 활성값 ( $Obs.pI_{50}$ )과 AF 정렬조건에서 유도된 가장 양호한 통계값을 보인 CoMFA I 모델과 FF 정렬조건에서 유도된 CoMFA II 모델에 의하여 예측된 활성값( $Pred.pI_{50}$ ) 및 관측값과 예측값의 차이( $Dev.$ )를 Table 1에 각각 정리하였다. 기질 분자 중에서 가장 낮은 활성값을 나타내는 화합물은  $R_1=3$ -bromo-5-trifluoromethylbenzyl-치환체(21:  $Obs.pI_{50}=3.94$ )이었고 가장 높은 활성값을 나타내는 화합물은  $R_1=2,4,6$ -trimethylbenzyl-치환체(8:  $Obs.pI_{50}=6.95$ )이었으며 활성값의 차이는  $\Delta Obs.pI_{50}=3.01$ 이었다. 그리고 atom based fit (AF)과 field fit (FF)의 2가지



**Fig. 3.** Relationships between observed fungicidal activities ( $Obs.pI_{50}$ ) against gray mold and predicted the activities ( $Pred.pI_{50}$ ) by CoMFA I model (For training set;  $Pred.pI_{50}=0.960Obs.pI_{50}+0.196$ ,  $n=39$ ,  $s=0.139$ ,  $F=888.416$ ,  $r^2=0.960$  &  $q^2=0.721$ ).

정렬조건과 CoMFA 및 CoMSIA장의 조합에 따라 grid(1.0~3.0 Å)를 변화시키면서 유도된 양호한 모델들과 그 통계값을 Table 2에 정리하였다. CoMFA I 모델( $r_{cv.}^2=0.457$  및  $r_{ncv.}^2=0.959$ )은 예측성이 낮았으나 CoMFA II( $r_{cv.}^2=0.502$  및  $r_{ncv.}^2=0.915$ ) 모델보다 상관성이 월등하게 양호한 최적의 모델이었다. 그러나 CoMSIA 모델들은 상관성과 예측성이 너무 낮아 검토의 가치가 없었다. 따라서 Fig. 3에는 관측된 살균 활성값 ( $obs.pI_{50}$ )과 최적의 CoMFA I 모델에 의하여 예측된 살균 활성값( $pred.pI_{50}$ ) 사이의 관계를 나타내었으며 비례 관계식(I:  $Pred.pI_{50}=0.960Obs.pI_{50}+0.196$ ,  $n=39$ ,  $s=0.139$ ,  $F=888.416$ ,  $r^2=0.960$  및 II:  $Pred.pI_{50}=0.905Obs.pI_{50}+0.457$ ,  $n=39$ ,  $s=0.182$ ,  $F=463.05$ ,  $r^2=0.926$ )으로부터 CoMFA I 모델의 예측성과 상관성이 양호함을 잘 설명하고 있다.

### 최적 모델의 예측성

두 정렬 조건(AF 및 FF)에서 유도된 CoMFA 모델들의 특성의 기여비율(%)과 예측성을 검토하기 위하여 training set 화합물(Table 1)과 test set 화합물(Table 4)에 대한 관측값과 예측값 사이의 제곱편차의 합(PRESS)과 평균 차이값(Ave.)을 Table 3에 요약하였다. 또한, Table 4에는 잣빛곰팡이균에 대하여 관측된 test set 화합물의 살균활성값( $Obs.pI_{50}$ )과 CoMFA I 및 II 모델에 의하여 예측된 살균활성값( $Pred.pI_{50}$ ) 그리고 이들 두 값의 차이값( $Dev.$ )을 정리하였다. 최적화된 CoMFA I 모델이 II 모델보다 training set과 test set에서 작은 PRESS(0.75) 값과 Ave.(0.10)값을 나타내므로 예측성이 매우 양호함을 잘 설명하고 있다. 또한 CoMFA I 모델의 기여도는 입체장(S)

**Table 2.** Summary of the statistical results for CoMFA and CoMSIA models with two alignments

Models	Alignments	PLS Analyses						
		Grid (Å)	$\alpha^a$	NC	$r_{cv.}^2$ <sup>b)</sup>	$r_{ncv.}^2$ <sup>c)</sup>	$SE_{ncv.}$ <sup>d)</sup>	$F^e$
CoMFA I <sup>f)</sup>	AF	1.0	-	6	0.457	0.959	0.154	126.000
CoMFA II	FF	2.5	-	6	0.502	0.915	0.224	57.108
CoMSIA I	AF	1.0	0.3	3	0.191	0.618	0.453	18.877
CoMSIA II	FF	2.0	0.4	4	0.013	0.588	0.477	12.135

Notes: AF; atom based fit, FF; field fit, NC; number of component, <sup>a)</sup>Attenuation factor, <sup>b)</sup>cross-validated  $r^2$ , <sup>c)</sup>non-cross-validated  $r^2$ , <sup>d)</sup>standard error estimate., <sup>e)</sup>fraction of versus unexplained variance., <sup>f)</sup>the optimized CoMFA model.

**Table 3.** Summary of field contribution ratio (%), PRESS and AVE. of training set and test set with CoMFA models.

models	Field contribution (%)			Training set		Test set	
	Steric	Hydrophobic	Electrostatic	PRESS <sup>a)</sup>	Ave. <sup>b)</sup>	PRESS <sup>a)</sup>	Ave. <sup>b)</sup>
I <sup>c)</sup>	51.9	12.6	35.6	0.75	0.10	0.61	0.21
II	82.2	15.0	2.7	1.40	0.13	1.87	0.32

<sup>a)</sup>Predictive residual sum of squares., <sup>b)</sup>average residual., <sup>c)</sup>optimized model.

약 52%, 정전기장(E) 35.6% 그리고 소수성장(Hy)이 12.6% 이었다. 따라서 젯빛곰팡이균에 대한 살균활성에는 기질분자의 입체장 >> 정전기장 > 소수성장의 순으로 입체장이 CoMFA 장의 반 이상으로 가장 크게 기여하며 소수성장이 제일 낮게 기여하는 요소이었다.

**Progressive scrambling**

통계적으로 의미 있는 활성을 증명하는 화합물의 숫자가 한정되어있으므로 progressive scrambling(Clark 등, 2004) 분석을 통한 모델의 의존도에 대한 평가자료(Juan 등, 2007)로서 3가지 통계값을 계산하여 Table 5에 나타내었다. 즉, CoMFA I 및 II 모델에 관한 progressive scrambling은 성분 수 6에서 예측성( $q^2$ )과 모델의 의존도를 나타내는 기존 생물활성에 대한 예측값과 scrambling된 생물활성에 대한 예측값 사이의 감도인 기울기( $d_q^2/dr_{yy}^2$ )와 예측성의 표준오차(SDEP)를 계산하여 정리하였다. 그 결과, CoMFA II 모델보다 최적 CoMFA I 모델이 예측성( $q^2=0.346$  및 SDEP=0.614)은 낮았으나  $d_q^2/dr_{yy}^2=0.898$ 로 높은 값을 나타내었다. 이러한 경향을 나타내는 이유는 CoMFA I 모델의 예측성은 낮았으나

II 모델보다 상관성이 월등하게 양호한 최적의 모델이었기 때문으로(Table 2) 설명된다. 특히, 우연 상관성이 없는 활성의 상관을 갖는 최적화 된 모델의 기울기가  $d_q^2/dr_{yy}^2=0.8\sim 1.2$  사이의 값이어야 함을 감안할 때(Ashek 등, 2005), 최적의 CoMFA I 모델은 우연 상관성에 의존적이지 않는 매우 적절한 모델임을 알 수 있었다.

**CoMFA 등고도**

최적의 CoMFA I 모델이 가지는 특성장에 의한 기여도를 분석하기 위하여 가장 큰 활성을 보인  $R_1=2,4,6$ -trimethylbenzyl-치환체(8:  $Obs.pI_{50}=6.95$ )에 대하여 등고도(Fig. 4 및 5)를 나타내었으며 favor: disfavor의 비율은 80%: 20%의 비율로 나타내었다. 입체장에 관한 등고도에서(Fig. 4) sulfonyl-기 부분과 *N*-phenyl 고리의  $R_3$  및  $R_4$ -치환기가 입체적으로 크고 (green) imide-기 인접의 작은 부분과  $R_1$ -치환기로서 *S*-phenyl 고리상 para-위치의 치환기는 입체적으로 작은(yellow) 치환체가 올수록 살균활성이 증대될 것으로 예상된다. 또한 정전기장(왼쪽)과 소수성(logP)장(오른쪽)에 대한 등고도에서(Fig. 5) *S*-phenyl 고리의 ortho-치환체 부분에 양전하(blue) 그리고

**Table 4.** Observed fungicidal activities ( $Obs.pI_{50}$ ) against gray mold and predicted activities ( $Pred.pI_{50}$ ) by CoMFA models for the test set compounds

No.	Substituents R	Substituents				$pI_{50}$	Model I <sup>a)</sup>		Model II	
		$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$		Pred. <sup>b)</sup>	Dev. <sup>c)</sup>	Pred. <sup>b)</sup>	Dev. <sup>c)</sup>
9	3-CH <sub>3</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.61	5.73	-0.12	6.08	-0.47
15	3-Br, 5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.10	5.75	-0.65	6.12	-1.02
23	2-F, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	5.21	5.09	0.12	4.58	0.63
28	2,5-(CF <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.79	4.49	0.30	4.45	0.34
29	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	5.15	5.40	-0.25	5.46	-0.31
40	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.99	4.95	0.04	5.08	-0.09

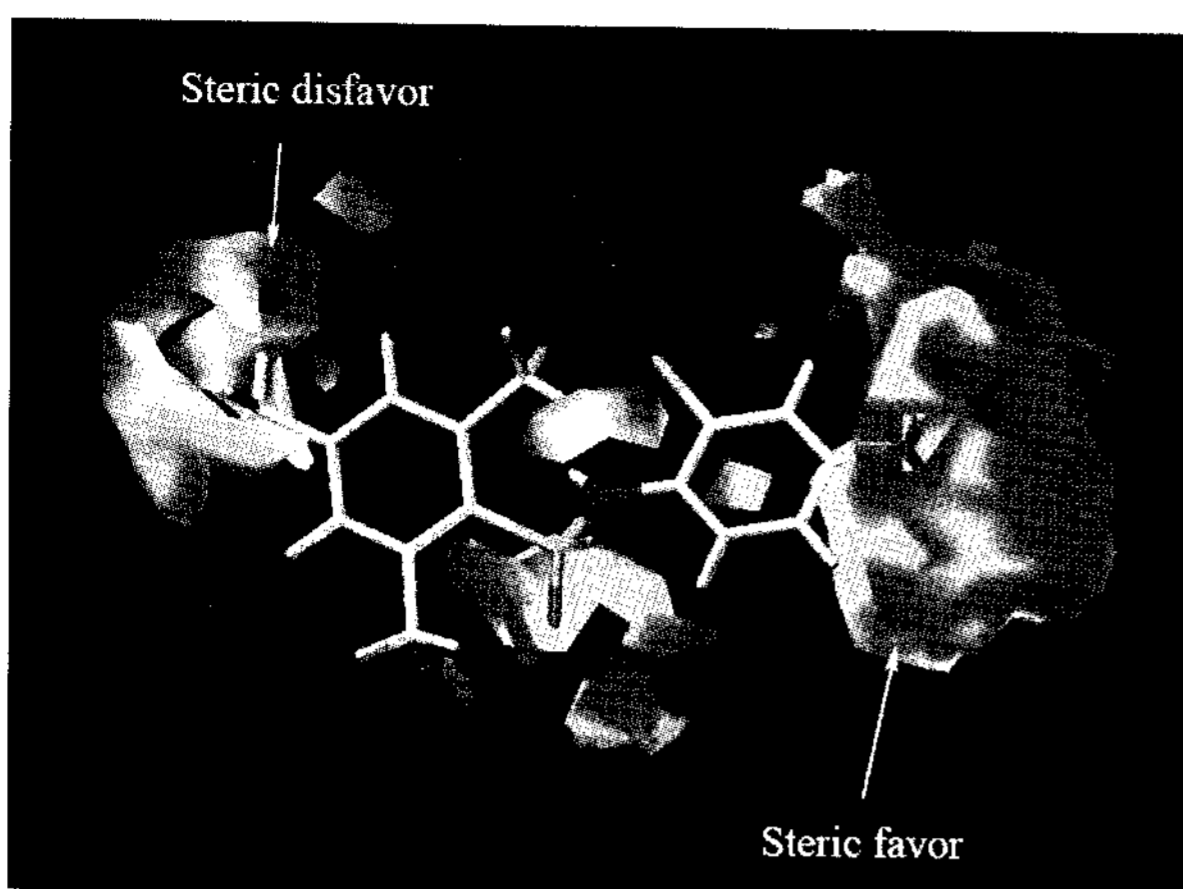
<sup>a)</sup>Optimized model, <sup>b)</sup>predicted activity by the models., <sup>c)</sup>different between observed activity and predicted activity.

**Table 5.** Model stability test for CoMFA models by progressive scrambling

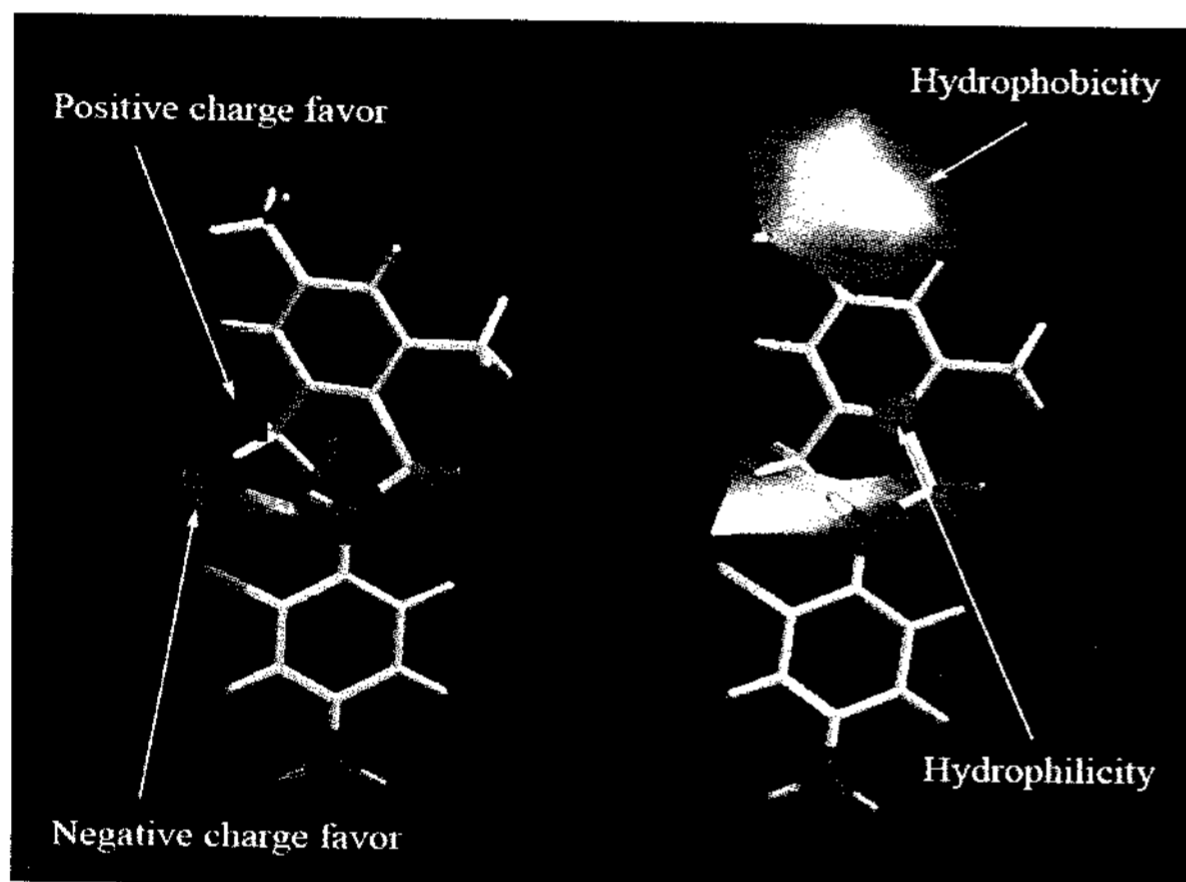
Components	Model I <sup>a)</sup>			Model II		
	$q^{2b)}$	cSDEP <sup>c)</sup>	$d_q^2/dr_{yy}^2$ <sup>d)</sup>	$q^{2b)}$	cSDEP <sup>c)</sup>	$d_q^2/dr_{yy}^2$ <sup>d)</sup>
2	0.281	0.628	0.231	0.206	0.642	0.387
3	0.280	0.620	0.223	0.301	0.612	0.202
4	0.344	0.600	0.357	0.379	0.584	0.471
5	0.336	0.612	0.786	0.447	0.559	0.732
6	0.346	0.614	0.898	0.419	0.582	0.764

<sup>a)</sup>Optimized model., <sup>b)</sup> $q^2=1-(sSDEP)^2$ , predictivity of the models., <sup>c)</sup>calculated cross-validated standard error as function of correlation coefficient between the true values (y) of the dependent variables and the perturbed values (y') of the dependent variables., <sup>d)</sup>slope of  $q^2$  (cross-validated correlation coefficient from Sybyl) with respect correlation of the original dependent variables versus the perturbed dependent variables.





**Fig. 4.** The contour map (stdev\*coeff) of the CoMFA for the steric field for *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues. The highest active compound (8) is shown in capped sticks (favor: 80% & disfavor: 20%).



**Fig. 5.** Electrostatic (Left) and CoMFA-HINT contour map (Right) for hydrophobic fields (stdev\*coeff) for *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues. The highest active compound (8) is shown in capped sticks (hydrophobic favor: 80%, hydrophilic favor: 20%).

그 인접 부분에 음전하(red)를 띠는 치환기가 도입될수록 살균 활성을 증가시킬 것으로 예상되었다. 그리고 소수성을 나타낸 등고도(오른쪽)에서는 *S*-phenyl 고리의 *para*-치환체 및 *ortho*-치환체 부분과 인접의 imide-기와 sulfonyl-기 부분에 걸쳐서 소수성(red)이 그리고 *S*-phenyl 고리의 ipso 탄소(C<sub>1</sub> 원자)의 작은 영역에 친수성(Cyan)이 큰 치환기가 도입될수록 활성이 개선 될 것으로 예상되었다. 여기에서는 입체장이 약 52% 그리고 정전기장이 35.6%이었으므로 주로 이들 2가지 CoMFA 장을 만족하는 구조적인 특성을 갖는 화합물이 잿빛곰팡이균에 대한 살균활성을 한층 개선 할 것으로 판단된다.

## >> 인 / 용 / 문 / 헌

- Ashek, A. and S. J. Cho (2005) A combined approach of docking and 3D QSAR study of b-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 14:1474~1482.
- Bi, Y. M., B. P. A., Cammue, P. H., Goodwin, S. KrishnaRaj and P. K. Saxena (1999) Resistance to *Botrytis cinerea* in scented geranium transformed with a gene encoding the antimicrobial protein Ace-AMP1. *Plant Cell Rep.* 18:835~840.
- Clark, R. D. and Fox, P. C. (2004) Statistical variation in progressive scrambling. *J. Computer-Aided Molecular Design*. 18:563~576.
- Cotoras, M., Folch, C. and Mendoza, L. (2004) Characterization of the antifungal activity on *Botrytis cinerea* of the natural diterpenoids kaurenoic acid and 3-hydroxy-kaurenoic acid. *J. Agric. Food Chem.* 52:2821~2826.
- Cramer, R. D. III., J. D. Bunce and D. E. Patterson (1988) Cross-validation, Bootstrapping and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* 7:18~25.
- Cramer, R. D. III., S. A. Depriest, D. E. Patterson and P. Hecht (1993) The Developing Practice of Comparative Molecular Field Analysis. In *3D-QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Applications*. (Ed. Kubiny, H.) pp. 443~485. ESCOM, Leiden, Germany.
- Glazebrook, J. (2005) Contrasting mechanisms of defense against biotrophic and necrotrophic pathogens. *Annu. Rev. Phytopathol.* 43:205~227.
- Herlander, A., L. N. Teresa and M. T. Rui (2008) The Necrotroph *Botrytis cinerea* Induces a Non-Host Type II Resistance Mechanism in *Pinus pinaster* Suspension-Cultured Cells. *Plant Cell Physiol.* 49:386~395.
- Jang, S. C., K. Y. Kang and N. D. Sung (2007) CoMFA and CoMSIA analysis on the fungicidal activity against Damping-off (*Pythium ultimum*) with *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues. *Kor. J. Pesticide Sci.* 11:8~17.
- Juan, A. A. S. and S. J. Cho (2007) 3D-QSAR study of microsomal prostaglandin E<sub>2</sub> synthase (mPGES-1) inhibitors. *J. Mol. Model.* 13:601~610.
- Kang, J. G., D. H. Yang, L. N. Ten, K. H. Park and K. Y. Kang (2003a) *N*-2-Chloro-4-nitrophenylbenzenesulfonamide derivative compounds having anti-fungal activities against phytopathogens and method for using thereof., Kor. Patent. 10-2003-0042320.
- Kang, J. G., D. H. Yang, L. N. Ten, K. H. Park and K. Y. Kang (2003b) *N*-2,6-dichloro-(4-trifluoromethyl)-phenylbenzenesulfonamide derivative compounds having anti-fungal activities against phytopathogens and method for using thereof., Kor. Patent. 10-2003-0042321.
- Li, X., X., Yang, X., Liang, Z. Kai, H. Yuan, Y D. Yuan,

- J. Zhang, R. Wang, F. Ran, S. Qi, Y. Ling, F. Chen and D. Wang (2008) Synthesis and biological activities of 2-oxocycloalkylsulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16:4538~4544.
- Rosslensbroich, H. J. and D. Stuebler (2000) *Botrytis cinerea*-history of chemical control and novel fungicides for its management. *Crop Prot.* 19:557~561.
- Saiz-Urra, L., M. P. Gonzalez, I. G. Collado and R. Hernandez-Galan (2007) Quantitative structure-activity relationship studies for the prediction of antifungal activity of *N*-arylbenzenesulfonylamides against *Botrytis cinerea*. *J. Mol. Graphics & Model.* 25:680~690.
- Shigeru, M., A. Satoshi, T. Yasuko, O. Takeshi, M. Norifusa and M. Hideto (2001) The Biochemical Mode of Action of the Novel Selective Fungicide Cyazofamid: Specific Inhibition of Mitochondrial Complex III in *Phythium spinosum*. *Pesticide Biochem. Physiol.*, 71:107~115
- Soung, M. G., K. Y. Kang, Y. G. Cho and N. D. Sung (2007) 3D-QSAR analysis the fungicidal activity with *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues against phytophthora blight (*Phytophthora capsici*) and prediction of higher active compounds. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 50:192-197.
- Soung, M. G., T. Y. Hwang, K. Y. Kang and N. D. Sung (2008) 3D-QSARs analysis on the fungicidal activity with *N*-phenylbenzenesulfonamide Analogues against *Fusarium oxysporum* *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 51:38~43.
- Stuardo, M. and R. S. Martin (2008) Antifungal properties of quinoa (*chenopodium quinoa willd*) alkali treated saponins against *Botrytis cinerea*. *Industrial crops and products.* 27:296~302.
- Tripes, S. (2001) Molecular modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 8.0), Tripes Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303 St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.

## 젯빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 살균활성에 관한 CoMFA 분석

황태연 · 강규영<sup>1</sup> · 성낙도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, <sup>1</sup>경상대학교 농업생명과학대학 환경생명화학전공

**요 약** 젯빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)에 대한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체(1-45)들의 살균활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA)을 정량적으로 검토하였다. 통계적으로 CoMFA 모델의 예측성과 상관성이 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 모델보다 월등히 좋았다. 최적화 된 CoMFA I 모델의 통계값은 예측성이  $r^2_{cv.}$ (or  $q^2$ )=0.457 그리고 상관성이  $r^2_{ncv.}$ =0.959이었고 살균활성은 기질 분자들의 입체장(51.9%)과 정전기장(35.6%)에 의존적이었다. 또한 progressive scrambling 분석으로 얻어진 섭동에 대한 감도( $d_q^2/dr_{yy}^2$ =0.898)와 예측성( $q^2$ =0.346 및 SDEP=0.614)에 의하여 최적의 CoMFA I 모델은 우연 상관성에 의존적이지 않음을 알았다. 그러므로 CoMFA I 모델의 등고도 분석 결과로부터, *N*-phenyl 고리상 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>-치환기는 입체적으로 크고 R<sub>1</sub>-치환기로서 *S*-phenyl 고리상 para-치환기는 입체적으로 작은 치환체가 살균활성에 기여할 것으로 기대되었으며 최적화 된 CoMFA I 모델은 젯빛곰팡이균에 대한 살균활성을 예측하는데 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

**색인어** 비교 분자장 분석(CoMFA), *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체, 살균활성, 젯빛곰팡이균(*Botrytis cinerea*)