

새로운 제조성 N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide 유도체의 정량적인 구조와 독성과의 관계 (QSTR)

성낙도* · 양숙영 · 강학식

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

요약 : 새로운 제조성 N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide 유도체의 구조변화에 따른 물리-화학 파라미터와 다루어진 바 없는 TOPKAT 프로그램으로 계산된 랫트 및 마우스 등의 급만성 독성에 관한 판별점수(DS) 및 치사율과의 관계(QSTR)를 정량적으로 검토하였다. 그 결과, 발암성은 랫트보다 마우스가 그리고 수컷보다는 암컷이 높은 경향이였다. R_2 -기만이 변화하는 조건에서 Hansch-Fujita 식을 유도한 결과, 발암성에서 랫트 암컷을 제외한 마우스(암, 수) 및 랫트 수컷은 공통적으로 LUMO 에너지가 영향을 미치는 주 요인이었으며 마우스 암컷과 수컷의 발암성에 관한 선택성 요소는 주로 R_2 -치환기 길이의 적정값(약 $L_{opt}=5.0\text{\AA}$)에 의존적이였다. 또한, Free-Wilson 식으로부터 R_2 -기의 기여도는 랫트 수컷의 경우, 탄화수소로 구성된 치환체가 그리고 그 이외의 경우에는 불소 치환체들의 기여도가 우세한 경향이였다. (2002년 2월 20일 접수, 2002년 3월 26일 수리)

Key words : QSTR, N-phenyl-3,4-dimethylphthalimides, Chronic & acute toxicities, TOPKAT calculation.

서 론

Cyclic imide계 화합물인 광역동성 N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide 유도체들은 protoporphyrinogen oxidase (1.3.3.4) 저해작용에 따른(Kirkwood, 1991) 제조성 화합물로 식물세포의 엽록체에 작용점을 가지므로 동물과 식물 간의 선택적인 독성을 확보하기 쉬운 장점을 가지고 있는 화합물(Pillmoor 등, 1991) 중의 하나이다.

이러한 합성 유기화학 물질들의 환경독성에 관한 연구(Hermens와 Verhaar 1995)로 수생 미생물과 세균(Nirmalakhandan 등, 1993)을 대상으로 한, 정량적인 구조-활성 관계(QSAR)(Cronin 등, 1995)는 다소 알려져 있으나(Cronin 등, 1991) 만성 독성에 미치는 물리-화학적 요인을 검토한 연구는 흔하지 않은 편이다. 그러나 근래, 식물병원성 병균에 대한 살균성 phenylthiocarbamate 유도체들이 마우스와 랫트의 급만성 독성에 미치는 정량적인 구조-독성관계(QSTR)가 보고(성 등, 2001) 되었다.

본 연구에서는 생화학적 기능만이 밝혀진 새로운 제조성 N-phenyl-3,4-dimethyl-phthalimides(Song 등, 1997) 유도체의 약리 효능을 검증하기 위하여 구조가 변화함에 따른 랫트와 마우스를 대상으로 다양한 독성의 위해 정도를 TOPKAT 방법(Landis, 1995)으로 계산하여 정량화하고(Prival, 2001) 급만성 독성에 영향을 미치는 물리-화학적 요소를 검토(강, 2001) 하였다.

재료 및 방법

판별점수와 치사율

독성 검정대상 분자, (S)로 제조성 N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide (Song 등, 1997; 성 등, 2000) 유도체(그림

1)는 $R_1 \sim R_4$ 의 치환기에 따라 A, B 및 C군으로 각각 구분하였다.

그리고 그에 따른 급만성 독성을 예측하거나 평가(정확도 85% 이상) 하고자 Health Designs Inc.에 의하여 개발된 TOPKAT(HDI) 프로그램(Ver. 5.0)을 이용하여(Landis, 1995) Ames 돌연변이성과 마우스(M) 및 랫트(R), 암컷(f)과 수컷(m)의 발암성에 관한 판별분석(Kier와 Hall, 1986) 결과인 판별점수(DS, Discriminate score)와 확률(Pro. %)을 계산하였다. 뿐만 아니라, 독물에 대한 폭로집단과 대조 집단 사이에 있어서 악영향의 빈도나 강도가 통계적 의미나 생물학적 의미에서 증가하기 시작하는 화학물질의 투여량 비율인 최저 악영향 관찰농도(LOAEL; Lowest observed adverse effect level, mg/kg)를 위시하여 다양한 급성 생물검정 시험 결과인 치사율 즉, R의 경구독성, LD_{50} (mg/kg), 잉어에 대한 어독성, LC_{50} (mg/l) 그리고 물벼룩에 대한 독성치, EC_{50} (mg/l) 등을 각각 계산하였다.

QSTR식의 유도

(S)나 R_2 -치환기의 물리-화학 파라미터들(성 등, 1999)과 TOPKAT 프로그램(Ver. 5.0)으로 계산된(Prival, 2001) DS 및 독성치와의 관계를 Hansch-Fujita 방법(Hansch 등, 1995)으로 분석하였다. 그리고 만성독성에 기여하는 치환기들의 유형은 structural data matrix(강, 2001)에 근거하여 Free-Wilson 방법(Kubinyi와 Kehrhahn, 1976)으로 SAS 프로그램(Ver. 6.12)을 이용하여 QSTR(Quantitative structure toxicity relationship) 식들을 각각 유도하고 표준편차(s), 상관계수(r) 등의 관련된 통계(SAS)값들을 얻었다.

결과 및 고찰

독성발현의 경향

새로운 제조성 N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide, (S)

*연락처

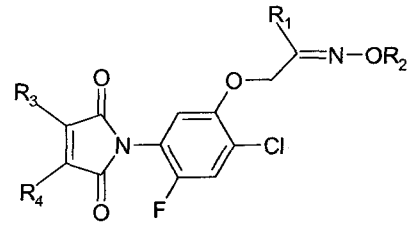
유도체 중 치환기의 변화에 따라 M, R에 대한 급만성 독성을 예측하고(Prival, 2001) 독성에 미치는 치환기들의 물리-화학적인 요소를 이해하기 위한 시도의 일환으로 TOPKAT 방법으로 계산된 치환체 별, 발암성 및 Ames 돌연변이성에 대한 DS와 확률(%)을 표 1에 요약하였다. 여기에서 표현자(Descriptor)는 분자의 성질을 의미(Msion-library)한다. 따라서 DS는 독성 검정대상 분자중의 특정 골격부분이 독성에 기여하거나(+) 기여하지 않는(-) 표현자들의 합이므로 독성발현 정도에 관한 척도로 간주되며, 독성별 발병 확률의 기준은 다르나 양의 값이 증가할수록 확률이 증가하였다.

먼저, 종별과 성별에 따른 발암성과 돌연변이성 등 비가역적인 영향을 미치는 만성독성에 대한 경향을 알아본 결과, 마우스 수컷(Mm)에서 2-propenyl-치환체, 17이 72%의 발암 확률을 나타내는 경우를 제외하고는 랫트 수컷(Rm)과 Mm의 경우에 A~C군의 모든 치환체들이 100% 발암 확률을 보였다. 반면에 랫트 암컷(Rf)과 마우스 암컷(Mf)의 경우에는 치환체에 따라 상이한 경향이었으며 돌연변이성 역시 치환체별로 불규칙적이었다. 대체로 발암 확률이 Rm, Mm > Mf > Rf의 순서로 증가하였으므로 R보다 M, 그리고 m보다 f가 높은(M > R 및 f > m) 경향이였다.

돌연변이성에 있어서 발병 확률은 A군이 B, C군에 비하여 대체로 큰 경향이었고 100% 발병 확률을 보인 화합물은 propynyl-치환체인 6 및 28 그리고 케톤체인 7~9 등이었으며 독성발현에 기여하는 부위는 주로 방향족 고리와 할로겐 치환체이었다. 특히, 3-trifluoromethylbenzyl-치환체, 2, 13 및 29는 살균성 phenylthionocarbamate 유도체(성 등, 2001) 중 같은 치환체의 경우와 같이 돌연변이성 발병 확률이 전무하였으나 이들 3-trifluoromethylbenzyl-치환체들은 phenyl 고리상에 할로겐 원자가 직접 결합된 치환체, 3, 12, 24 및 25 등에 비하여 돌연변이성 발병 확률이 낮은 편이었다.

또한, Rf의 발암성에서 3-chloro benzyl-치환체(3-Cl:σ_m = 0.37, E_s = -0.97), 3, 12 등이 3-trifluoromethylbenzyl-치환체(3-CF₃:σ_m = 0.43, E_s = -2.43) 들보다 높은 발병 확률을 보이는 것은 R₂-치환체로서 할로겐 원자들의 전자 전달효과(σ_m:3-CF₃ > 3-Cl) 보다는 입체효과(-E_s:3-CF₃ >> 3-Cl)가 더 큰 영향(Hansch, 등 1979)을 미치는 것으로 설명된다. 그리고 Rm, Mm의 발암성은 제초성인 (S)가 살균성 phenylthionocarbamate(성 등, 2001) 유도체보다 발암 확률이 높았다.

최저 악영향 관찰농도, LOAEL를 포함한 R의 경구독성, LD₅₀, 잉어에 대한 어독성, LC₅₀ 그리고 물벼룩에 대한 EC₅₀ 등 가역적인 영향을 미치는 급성독성 치사율을 표 2에 정리하였다. R의 경구독성과 LOAEL은 대부분의 화합물이 유사한 경향이었고 경구독성은 2-chloro-6-fluoro benzyl-치환체(4.5mg/kg)인 25 그리고 LOAEL의 경우에는 3-fluorobenzoylmethyl-치환체(4.0 mg/kg)인 10이 제일 강한 독성을 보였다. 또한, 잉어에서는 propenyl-치환체(9.33×10⁷mg/ℓ)인 27 그리고 물벼룩의 경우에는 n-propyl-치환체(9.34×10⁵mg/ℓ)인 15가 제일 높은 치사율을 나타내었다.



- A : 1~10, R₁=CH₃, R₂=Sub., R₃=R₄=(CH₂)₄
- B : 11~20, R₁=CH₃, R₂=Sub., R₃=R₄=CH₃
- C : 21~29, R₁=4-F-C₆H₅, R₂=Sub., R₃=R₄=CH₃

Fig. 1. General structure of herbicidal N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide derivatives (S).

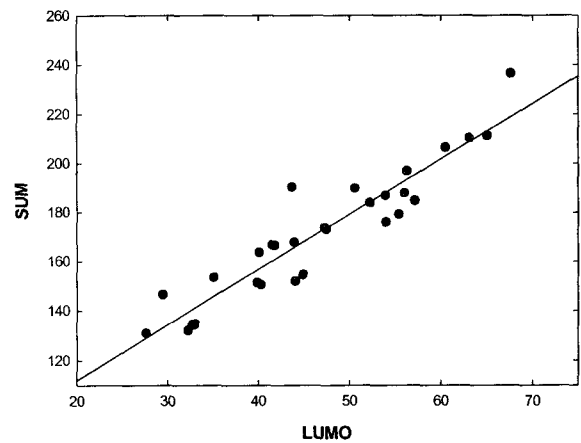


Fig. 2. Relationship between discriminate score (DS) of carcinogenicity against male mouse and LUMO energy (Kcal/Mol) of (S), Eq. (1); SUM=DS-0.831MR+2.306B₄

구조와 독성과의 관계

(S)중 R₁-기의 구조에 따라 AB, C군, 그리고 R₃ 및 R₄의 구조에 따라 A, BC군으로 나누어 독성을 설명하는 표현자들에 미치는 물리-화학적인 요인을 이해하기 위하여 STR식을 유도한 바 비교적 낮은 상관성(r=0.80)을 보였다. 그러므로 R₁, R₃ 및 R₄-기가 모두 동일하고 R₂-기만이 변화한다는 조건에서 STR식을 검토한 결과, 상관성이 비교적 높게(r > 0.81) 나타나므로 R₂-기 이외의 치환기 별 영향이 크지 않음을 알 수 있었다.

먼저, 모든 치환체들이 100% 발암 확률을 보였던 Rm, Mm의 경우, 발암성을 설명하기 위하여 유도된 STR식들은 유의할 만한 상관성(0.91 > r)을 보였다. Mm의 발암성에 관한 변이 중 83%(100r²)를 설명하는 (1) 식으로부터 발암성에는 LUMO 에너지, B₄ 및 MR상수들의 순으로 기여하였다. 여기에서 발암성이 (S)의 LUMO 에너지에 의존성을 나타내는 것은 (S)와 수용체간의 착 화합물 생성시 (S)가 전자쌍 받개인 Lewis 산으로 작용하여 전자 친화력에 대응하는 유형의 반응이 촉진될수록 발암성이 증가할 것이라는

Table 1. Melting points of herbicidal substances and discriminate scores (DS) and probability (%) on the chronic toxicities of rat and mouse by TOPKAT calculation.

No.	Sub.(R ₂)	Mp(°C)	Carcinogenicity				Mutagen ^{e)}
			Rm	Mm	Rf	Mf	
1 ^{a)}	PhCH ₂ -	liq.	11.79	47.31	2.69(89.7)	-0.65(34.3)	-1.53(17.8)
2 ^{a)}	(3-CF ₃)PhCH ₂ -	118 ~ 120	9.56	53.98	-7.85(0.0)	1.01(73.4)	-18.75(0.0)
3 ^{a)}	(3-Cl)PhCH ₂ -	104	11.90	52.26	3.21(96.1)	7.87(100)	-2.90(5.2)
4 ^{a)}	(2-Cl, 6-F)PhCH ₂ -	134 ~ 136	11.76	56.06	-2.81(5.7)	23.95(100)	-10.39(0.0)
5 ^{a)}	CH ₂ =CHCH ₂ -	liq.	9.44	44.94	-8.60(0.0)	11.08(100)	-3.75(2.3)
6 ^{a)}	CH≡CCH ₂ -	126 ~ 128	10.62	44.11	12.74(0.0)	-2.70(6.3)	18.44(100)
7 ^{a)}	(CH ₃) ₃ CCOCH ₂ -	liq.	11.00	41.57	-6.58(0.1)	-2.51(7.5)	34.28(100)
8 ^{a)}	CH ₃ OCOCH ₂ -	liq.	15.08	39.88	4.20(98.5)	1.78(85.5)	30.34(100)
9 ^{a)}	CH ₃ COCH ₂ -	87 ~ 89	2.07	40.31	-5.23(0.5)	-2.08(11.1)	33.59(100)
10 ^{a)}	(3-F)PhCOCH ₂ -	liq.	11.93	57.16	3.57(97.3)	14.30(100)	-5.31(0.5)
11 ^{b)}	C ₆ H ₅ CH ₂ -	92	13.90	35.12	3.29(96.4)	-0.70(32.2)	0.68(66.4)
12 ^{b)}	(3-Cl)PhCH ₂ -	124 ~ 126	14.00	40.10	3.65(97.5)	7.71(100)	-0.74(0.32)
13 ^{b)}	(3-CF ₃)PhCH ₂ -	103 ~ 105	11.70	41.82	-7.80(0.0)	0.94(71.9)	-16.49(0)
14 ^{b)}	(2-Cl, 6-F)PhCH ₂ -	liq.	13.87	43.99	-2.62(6.8)	23.95(100)	-8.29(0.0)
15 ^{b)}	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	liq.	13.52	32.76	-0.11(47.2)	-2.67(6.5)	-17.36(0.0)
16 ^{b)}	CH ₃ OCOCH ₂ -	liq.	17.19	27.67	4.24(98.6)	1.69(84.4)	-6.88(0.1)
17 ^{b)}	CH ₂ =CHCH ₂ -	98 ~ 99	11.63	33.02 ^{d)}	-7.93(0.0)	10.62(100)	-40.79(0.0)
18 ^{b)}	CH≡CCH ₂ -	125 ~ 127	12.75	32.31	-12.20(0.0)	-3.08(4.4)	-18.73(0.0)
19 ^{b)}	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	liq.	25.94	43.73	-14.70(0.0)	-3.64(2.6)	-16.83(0.0)
20 ^{b)}	(CH ₃) ₃ CCOCH ₂ -	146	13.19	29.50	-6.18(0.2)	-2.68(6.4)	-2.95(5.0)
21 ^{c)}	(CH ₃) ₃ CCOCH ₂ -	96 ~ 98	11.50	50.63	-10.95(0.0)	15.20(100)	-6.69(0.1)
22 ^{c)}	CH ₃ OCOCH ₂ -	136 ~ 138	15.65	47.49	-0.08(48.1)	19.52(100)	-3.40(3.2)
23 ^{c)}	PhCH ₂ -	liq.	12.30	56.28	-1.89(13.1)	19.24(100)	2.96(95.1)
24 ^{c)}	(3-Cl)PhCH ₂ -	140 ~ 141	12.43	60.56	-1.58(17.2)	28.85(100)	2.42(91.8)
25 ^{c)}	(2-Cl, 6-F)PhCH ₂ -	167	12.32	65.13	-7.42(0.1)	45.10(100)	-2.44(8.0)
26 ^{c)}	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	liq.	23.78	67.65	-19.35(0.0)	13.97(100)	-9.47(0.0)
27 ^{c)}	CH ₂ =CHCH ₂ -	liq.	10.74	55.40	-13.17(0.0)	26.41(100)	-1.00(27)
28 ^{c)}	CH≡CCH ₂ -	liq.	11.15	54.00	-17.59(0.0)	14.43(100)	19.81(100)
29 ^{c)}	(3-CF ₃)PhCH ₂ -	liq.	10.07	63.19	-13.11(0.0)	21.71(100)	-8.45(0.0)

^{a)}A, ^{b)}B, ^{c)}C, ^{d)}Pro.:72%. ^{e)}Ames mutagenicity., Rm:Male rat (Pro.: 100%), Mm:Male mouse (Pro.:100%), Rf:Female rat & Mf:Female mouse,

사실을 의미(Missionlibrary)한다.

따라서 음의 값으로 LUMO 에너지가 클수록 그리고 치환기의 폭 (B₄)의 최대치가 작을수록 발암성에 기여하며 MR상수의 계수가 작은 양의 값이므로 (S)의 분산력에 의하여 활성이 발현 될 것이나 기여 정도는 크지 않을 것이므로 치환기의 역할을 단정적으로 언급하기는 부적합할 것 (Oleson과 Christofferson, 1979) 같다. 또한, STR식 중 소

수성 상수가 포함되지 않은 것은 (S)의 소수성(logP= 2.8 3~8.46)이 넓은 범위의 값을 가짐으로서 발암성을 발현하는데 충분한 정도의 소수성을 유지하기(Hansch, 1964) 때 문이다. 그러나 MR상수와 상관성을 나타내므로 소수성과의 연관성을 다음과 같이 설명할 수 있다. 즉, 본래 MR상수는 (S)의 분극율에 비례하는 양이며 체적(molar volume)의 단위(cm³/mol)를 가진 량으로 소수성 상수(logP 또는 π)

Table 2. Predicted acute toxicities of herbicidal substances by TOPCAT calculation

No.	R. oral ^{a)}	LOAEL ^{e)}	F. min. ^{b)}	D. mag. ^{b)}
1 ^{a)}	10.0	9.9	1.2×10 ⁻³	1.0
2 ^{a)}	7.3	8.4	3.64×10 ⁻⁴	1.45×10 ⁻²
3 ^{a)}	9.0	13.4	5.36×10 ⁻⁴	0.14
4 ^{a)}	6.5	10.1	3.23×10 ⁻⁴	1.31×10 ⁻²
5 ^{a)}	86.5	352.2	3.4	180.8
6 ^{a)}	88.9	313.8	6.9	246.4
7 ^{a)}	160.2	427.6	3.2×10 ⁻³	235.3
8 ^{a)}	263.4	41.1	13.7	264.5
9 ^{a)}	112.1	153.5	17.8	500.1
10 ^{a)}	9.3	4.0	3.54×10 ⁻⁴	0.12
11 ^{b)}	7.1	18.4	1.6×10 ⁻³	744.5×10 ⁻³
12 ^{b)}	7.3	25.0	6.93×10 ⁻⁴	0.11
13 ^{b)}	5.7	15.7	4.64×10 ⁻⁴	0.13
14 ^{b)}	5.0	18.9	4.15×10 ⁻⁴	1.2×10 ⁻²
15 ^{b)}	207.3	378.2	5.3	9.34×10 ⁻³
16 ^{b)}	606.8	40.4	1.04×10 ⁻³	142.9
17 ^{b)}	210.9	349.3	3.0	100.3
18 ^{b)}	214.7	311.7	5.8	134.0
19 ^{b)}	751.9	528.2	2.98×10 ⁻³	6.7
20 ^{b)}	376.4	413.0	2.2×10 ⁻³	127.5
21 ^{c)}	8.4	8.4	4.6×10 ⁻³	0.24
22 ^{c)}	10.0	20.3	1.69×10 ⁻⁴	0.15
23 ^{c)}	9.6	32.7	1.634×10 ⁻⁴	1.49×10 ⁻²
24 ^{c)}	6.8	42.8	7.05×10 ⁻³	2.2×10 ⁻³
25 ^{c)}	4.5	34.1	4.21×10 ⁻³	2.54×10 ⁻⁴
27 ^{c)}	8.7	484.3	9.33×10 ⁻⁷	0.27
27 ^{c)}	5.3	140.3	1.4×10 ⁻³	5.96×10 ⁻²
28 ^{c)}	10.0	11.3	66.28×10 ⁻³	4.37×10 ⁻²
29 ^{c)}	5.1	28.4	4.27×10 ⁻²	2.7×10 ⁻³

^{a)}A, ^{b)}B, ^{c)}C, ^{d)}Rat oral ; LD₅₀ (mg/kg), ^{e)}mg/kg, ^{f)}Fathead minnow ; (mg /l)^{g)} & ^{h)}Daphnia magna ; EC₅₀ (mg/l).

보다 높은 상관성을 나타낼 경우에는 (S)와 반응하는 수용체 중 활성부위의 성질이 한결같지 않고 비극성부(logP와 좋은 상관성)와 극성부(MR과 좋은 상관성)가 모자이크 상으로 분포하여 (S)나 저해제의 구조에 의하여 결합부위가 달라지는 것(Fujita, 1979)이라고 생각한다.

$$Mm : DS = -14.85(\pm 5.92)LUMO + 0.38(\pm 0.08)MR - 2.31$$

$$(\pm 0.52)B_4 - 52.92(\pm 9.81) \\ (n=29, s=931.81, F=42.17 \text{ 및 } r=0.91) \dots\dots\dots (1)$$

그림 2에는 LUMO 에너지와 Sum값 (DS - 0.83MR + 2.31B₄)에 관한 (1) 식의 관계를 나타내었다.

Mf의 경우에는 발암성을 설명하는 변이 중 88%(100r²)를 설명하는 (2) 식으로부터 발암성은 주로 치환기 길이의 적정값(L)_{opt}=4.98 Å에 의존적이므로 R₂-기의 길이가 약 5 Å으로 phenyl-기 정도의 길이에 가까울수록 발암성이 높을 것으로 예상된다. 그 이외에 음의 LUMO 에너지, B₄/B₁ 및 MR 상수 등의 순으로 기여하므로 치환기가 대칭성(B₄/B₁)을 유지하지 않아야 할 것이라는 점을 제외하고는 (1) 식의 경우와 유사한 요인으로 영향을 미칠 것이다. 따라서 (1), (2)식을 이용하여 여기에서 다루지 않은 R₂-치환체들이라 할지라도 식 중의 R₂-치환체들에 대한 물리-화학 파라미터들을 계산하여 대입함으로써 비교적 높은 상관성(r < 0.90)으로 Mm 및 Mf의 발암성을 예측할 수 있다. 그리고 두 종간 발암성의 선택성 요소는 주로 R₂-치환기 길이의 적정값 (L)_{opt}=4.98 Å에 의존적이라는 사실을 알았다. 왜냐하면, 이 적정값(L=약 5 Å)에 근접할수록 Mf의 발암성은 증가하는 반면에 적정값에서 벗어날수록 Mf는 물론이려니와 Mm에도 발암성이 감소하거나 영향을 미치지 않을 것이기 때문이다.

$$Mf: DS = -19.01(L - 4.98)^2 - 38.38(\pm 7.73)LUMO + 0.92(\pm 0.11)MR - 7.57(\pm 0.92) \\ B_4/B_1 - 1047.76(\pm 134.23) \\ (n=29, s=733.90, F=25.92 \text{ 및 } r=0.94) \dots\dots\dots (2)$$

Rm과 Rf의 경우에는 상관성이 낮은 편이었으나 Rm에 대한 식, DS = -45.48(LUMO + 1.2340)² - 1.47(±0.65)logP + 1.60(±0.30)B₅ - 127.75(±35.80) (n=29, s=97.92, F= 11.07 및 r=0.81)으로부터 발암성은 주로 LUMO 에너지의 적정치 (LUMO)_{opt} = -1.2340 Kcal/Mol에 의존적이었고, 소수성은 낮을수록, 치환기의 가장 작은 폭인 B₅상수는 클수록 기여하였다. Rf는 식, DS = -1.62(B₃ - 4.95)² - 2.61(±0.96)logP - 3.57(±1.17)DM - 57.28(±5.65) (n=29, s=222.08, F=11.00 및 r=0.81)으로부터 R₂-기는 소수성과 쌍극자능율이 낮은 치환기로서 그 폭(B₃)이 적정치 (B₃)_{opt}=4.95 Å에 근접한 값을 가질수록 발암성이 증가 할 것으로 짐작된다. Ames 돌연변이성에는 상관성이 낮았으나 LUMO 에너지와 logP에 의존적인 경향이였다. Triazine을 *Salmonella typhimutium* TA92(S9)에 처리하였을 경우에도 돌연변이성은 logP에 의존적이라는 유사한 결과를 얻은 바(Venger 등, 1979) 있다.

LOAEL과 급성독성 치사율의 경우에는(표 2) 모든 치환체들이 대체로 낮은 상관성(r=0.84~0.65)을 나타내었으며 잉어와 물벼룩에는 LUMO 에너지, LOAEL에는 logP 그리고 R의 경우독성치에는 HOMO 에너지가 각각 기여하였다. 그러므로 잉어와 물벼룩의 경우에는 (S)가 전자 친화력에 대응하는 반응으로 그리고 R의 경우독성에는 (S)의 이온화 포텐셜에 대응하는 서로 상이한 반응으로 독성 발현이 진행될 것으로 예상된다.

한편, 발암성에 기여하는 R₂-기들의 경향을 알아보기 위하여 structural data matrix(강, 2001)에 의거하여 Free-Wilson 식(Kubinyi와 Kehrhahn, 1976)을 검토한 결과는 다음과 같다. 특기 할 만한 사실은 전체적으로 A군이 BC 군보다 상관성이 높았으며(r=0.91~0.98) 특히, BC군은 Rm, Mf의 발암성에 대하여 낮은 상관성(r=0.85)을 보였다. 앞서의 경우와 같이 R₂-기만이 변화한다는 조건에서 Free-Wilson 식을 유도한 바 Rm은 CH₃(CH₂)₁₁> CH₃C(=O)OCH₂> CH₃CH₂CH₂> 3-ClPhCH₂> 등의 순서로 탄화수소기의 기여가 우세하였다. 반면에 Rf는 3-Fph.OCH₂> CH₃(CH₂)₁₁> 2-Cl,6-FphCH₂> 3-CF₃PhCH₂> CH₃C(=O)OCH₂-3-ClphCH₂> ph CH₂> 그리고 Mf는 2-Cl,6-FphCH₂-CH₂=CH-CH₂> 3-ClphCH₂> 3-Fph.OCH₂> 3-CF₃PhCH₂> 등의 순서로 할로겐 치환체들 중에서도 맹독성인 불소화물의 기여가 우세한(강, 2001) 경향을 나타내었다.

이상과 같은 검토 결과로부터 발암성 확율은 랫트보다 마우스가(M> R) 그리고 수컷보다 암컷이(f> m) 큰 경향이 있었다. 또한 발암성과 돌연변이성은 주로 (S)가 Lewis 산으로 작용하여 LUMO 에너지에 의한 전자 친화력에 의존적 일 것임을 예상할 수 있었다. 또한 Mm 및 Mf 사이 발암성의 선택성 요소는 주로 R₂-치환기 길이의 적정값(L)_{opt}=4.98 Å에 의존적이라는 사실을 알았으며 R₂-치환기로서 phenyl 고리상에 직접 결합된 할로겐 치환체들이 3-trifluoromethyl-치환체들 보다 강한 독성을 보였다.

인용문헌

Cronin, M. T. D., J. C. Dearden, A. and J. Dobbs (1991) QSAR studies of comparative toxicity in aquatic organisms. *Sci. Total Environ.* 110:431~439.
 Cronin, M. T. D. and J. C. Dearden, (1995) Review: QSAR in toxicology. I. Prediction of aquatic toxicity. *Quant. Struct.-Activity Relat.* 14:1~7.
 Fujita, T. (1979) Structure Activity-Relationships., Quantitative Approaches, The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch.2.5, Nankodo, Tokyo.
 Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure activity relationships in penicillin derivatives, *J. Med. Chem.* 7:691~694.
 Hansch, C and A. Leo (1979) Substituents Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. pp.69 & pp.77, John Wiley & Sons, New York.
 Hermens, J. L. M. and H. J. M. Verhaar (1995) QSARs in Environmental toxicology and chemistry, Ch. 10, *In* Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry (ed. Hansch, C. and T. Fujita), ACS Symposium Seris No. 606., American Chemical Society, Washington, DC.
 Hansch, C, and A. Leo (1995) Exploring QSAR,

Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, Ch.9., ACS Professional Reference Book, ACS, Washington, DC,
 HDI: TOPKAT (Toxicity prediction by komputer assisted technology) (Ver.5.0). Health Designs Inc., 183 E. Main St., Rochester, New York, 14604, USA.
 Kier, L. B. and Hall, L. H. (1986) Connectivity in Structure-Activity Analysis, Ch. 6., pp.173~178. Research Studies Press Ltd. Letchworth, England.
 Kirkwood, R. C. (1991) Target Site for Herbicide Action, Ch. 5., pp.133~138, Plenum Press, New York.
 Kubinyi, H. and O. H., Kehrhahn (1976) Quantitative structure-activity relationship. I. The modified Free-Wilson approach. *J. Med. Chem.* 19:579~586.
 Landis, W. G. and M. H. Yu, (1995) Introduction to Environmental Toxicology: Impacts of chemicals upon ecological systems. Ch.5. pp.102~111. Lewis publishers, London.
 Msi onlibrary (2000) Cerius² (Release 4.5), <http://www.sinica.edu.tw/~scimath/msi/cerius45/qsar/QSAR40T OC.html>, Ch.4, Theory : QSAR+Descriptor, Molecular Simulations Inc.
 Nirmalakhandan, N., V. Arulgnanendran, M. Moshin, B. Sun and F. Cadena, (1993) Toxicity of mixtures of organic chemicals to microorganisms. *Water Res.* 28:543~551.
 Oleson, E. C. and R. E. Christofferson (1979) Computer Assisted Drug Design, 161~189, ACS Symposium Series, No. 1212, ACS, Washington, D.C.
 Prival, M. J. (2001) Evaluation of the TOPKAT system for predicting the carcinogenicity of chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 37(1):55~69.
 Pillmoor, J. B., D. K. Wright, and S. D. Lindal (1991) Herbicide discovery through rational design; Some experiences., *Proceeding of Brighton Crop Protection Conference-Weeds.* 857~866.
 QSAR, <http://www.chem.swin.edu.au/modules/mod4/>, ACCVIP; The Australian Computational Chemistry via the Internet Project.
 SAS (Ver. 6.12), (1996) SAS(r) Proprietary Software, SAS Institute Inc. Cary, NC., U.S.A.
 Song, J. H., E. K. Ryu, K. M. Kim, H. R. Kim, J. N. Kim, and J. S. Kim (1997) Herbicidal cyclohexane-1,3-dione derivatives and their preparation process. U. S. Patent No. 5,631,208.
 Venger, B. H., C. Hansch, G. J. Hatheway and Y. U. Anreim (1979) Ames test of 1-(X-phenyl)-3,3-dialkyl triazines, A quantitative structure-activity study. *J. Med. Chem.* 22: 473~476.
 성낙도, 성민규 (1999) N-phenyl-O-phenylthionocarbamate 유도체들의 살균활성에 미치는 Phenyl 치환기의

- 효과. 한국농약과학회지 3:29~36.
- 성낙도, 임치환, 윤기섭, 송중환, 김형래 (2000) N-(2-fluoro-4-chloro-5-alkyloxy-phenyl)-3,4-dimethyl-2-arylthio-5-oxo-2,5-dihydroxypyrrole 유도체 중 arylthio- 치환체들의 제조활성에 관한 구조-활성관계. 한국농약과학회지 4(2):32~36.
- 성낙도, 양숙영, 박관용 (2001) 살균성 phenylthionocarbamate 유도체들의 정량적인 구조와 독성과의 관계. 충남대 농업과학연구 28(1), 33~40.
- 강학식 (2001) 새로운 제초성 N-치환phenyl-3,4-dimethylphthalimide 유도체의 구조와 환경독성과의 관계. 충남대, 교육대학원 석사학위 논문.

Quantitative Structure Toxicity Relationships (QSTR) of New Herbicidal N-phenyl-3,4-dimethylphthalide Derivatives

Nack-Do Sung · Sook-Young Yang · Hak-Sik Kang (*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea*)

Abstrat : Quantitative structure-toxicity relationships (QSTRs) between various physicochemical parameters of substituents in new herbicidal N-phenyl-3,4-dimethylphthalimide derivatives and their discriminate score (DS) for chronic and acute toxicities against mouse and rat evaluated using TOPKAT calculation were discussed quantitatively. From the basis on the findings, it was shown that carcinogenicities of female was higher than that of male and mouse had higher tendency than rat. The STR analyses results of Hansch-Fujita type equations suggested that mouse (female & male) and rat male except rat female are dependent on LUMO energy commonly in carcinogenicity. The selective carcinogenicity factor of two species between male mouse and female mouse is dependent on optimal value (ca. $(L)_{opt.}=5.0\text{\AA}$) for length of R_2 -substituent mainly. According to Free-Wilson approach, in the case of rat male, alkyl and aryl substituents were superior and in the other case, contribution of fluoro group substituents were superior to chronic toxicity.

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