

N-치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide와 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 생장 저해활성에 관한 1 분자장 분석(CoMFA)

성낙도* · 옥환석¹ · 송종환² · 이용구

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부*, 대전보건대학 환경보건시스템과¹,
한국화학연구원 생물화학연구부²

요 약: 일련의 새로운 *N*-치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides(A)와 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide(B) 유도체들의 치환-aryloxy(또는 alkoxy)기의 변화에 따르는 벼(*Oryza sativa* L.)와 강피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기 및 뿌리 등, 부위 별 생장저해 활성에 대한 비교 분자장 분석(CoMFA) 결과를 검토하였다. 부위 별 Pearson 상관성, r^2 값과 교차 확인방법으로 얻은 예측값, q^2 은 각각 다음과 같다. 즉, 벼 줄기는 $r^2=0.987$, $q^2=0.387$, 강피 줄기는 $r^2=0.902$, $q^2=0.535$ 그리고 벼 뿌리는 $r^2=0.923$, $q^2=0.307$, 강피 뿌리에 대하여는 $r^2=0.900$, $q^2=0.450$ 이었다. 또한, (A)분자에 대한 등고도로부터 강피만을 제거할 수 있는 선택성 요소로서 benzylic 탄소원자(C27)에는 양 하전, meta 탄소원자(C29)에는 음하전 그리고 cyclic imino 고리상 (C7-C8)에는 입체적으로 큰 작용기가 도입되는 경우이었으며 CoMFA 방법으로 알려져 있지 않은 화합물들에 대하여 활성값을 예측하였다. (2002년 10월 12일 접수, 2003년 6월 20일 수리)

Key words : *N*-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides, *N*-phenyl-3,4-dimethylmaleimides, growth inhibition activity, *Echinochloa crus-galli*, comparative molecular field analysis (CoMFA).

서 론

대부분의 diphenyl ether(DPE)계 화합물이나 또는 cyclic imide(CyI)계 화합물들은 광역동성 제초제(photodynamic herbicides) (Pallet, 1991)로 잘 알려져 있다. 이 중에서 CyI계 화합물의 구조와 생물 활성관계(QSAR)에 관한 연구에 따르면 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 고리는 필수적이어야 하며 특히, cyclic imino 고리 부분은 평면성이어야 한다(Wakabayashi, 1988).

근래, CyI계 화합물의 제초활성에 관한 QSAR 연구(Iwataki, 1992)에서는 cyclic imino 헤테로 고리를 변화시켜 선택성을 탐색하려는 방향으로 연구가 진행되고(Boger 등, 1999) 있으며 2-fluoro-4-chloro-5-alkoxyanilino 고리상 5-위치의 변화에 따른 제초성에 대하여 주목하고 있다(Fujita, 2002). 또한, 새로운 CyI계 제초성 화합물로 cinidone-ethyl 뿐만 아니라 (Grossmann

등, 1999), 향균성 화합물로서 dicarboximide 구조를 가지는 화합물 중에는 procymidone, metomeclan, iprodione 및 vinconazole 유사체로서 chlozolinate, myclozoline 등이 있다(Tomlin, 2000).

본 연구에서는 광역동 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 새로운 *N*-치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides 및 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체(그림 1) 중 azomethine 결합의 치환기 변화에 따른 벼(*Oryza sativa* L.)와 강피(*Echinochloa crus-galli*)의 부위 별 생장저해 활성에 관한 2D QSAR 연구 결과에 근거하여(성 등, 2003) 비교 분자장 분석(CoMFA) (Cramer 등, 1993) (성 및 이, 2002) 결과를 검토하였다.

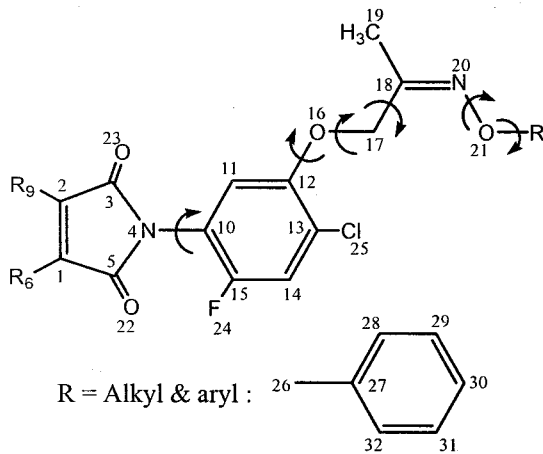
재료 및 방법

기질 화합물과 제초활성

기질 물질로는 일련의 새로운 20개의 화합물, *N*-(2-fluoro-4-chloro-5-*O*-[1-(methyl)ethane-1-(alkoxy 또는 aryloxy)

*연락처

imino-2-yl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide(A : 1~10)와 N-(2-fluoro-4-chloro-5-O-[1-(methyl)ethane(alkoxy 또는 aryloxy)imino-2-yl])-3,4-dimethylmaleimide(B : 11~20) 유도체들을 사용하였다. 이들 화합물은 4-fluorophenol 을 출발 물질로 한, 5 단계의 실험을 거쳐 중간체, 2-chloro-4-fluoro-5-aminophenol을 합성한 다음에 도입 되는 치환기에 따라 다소 다르기는 하지만, 다시 4~5 단계의 과정을 거쳐서 합성되는 3,4,5,6-tetrahydrophthalimide 및 3,4-dimethylmaleimide계 화합물이다. 그리고 이들 유도체(그림 1) (A), (B)의 벼(*Oryza sativa* L.)와 강피(*Echinochloa crus-galli*) 줄기 및 뿌리에 대한 부위 별, 생장 저해활성은 전보(옥, 2001)의 값을 사용하였다.



- (A) : $R_9 = R_6 = C(8)H_2 - C(7)H_2$
- (B) : $R_9 = R_6 = CH_3$

Fig. 1. Numbering scheme of heavy atoms and rotatable dihedral angles in A: 1~10 and B: 11~20.

CoMFA 계산

기질분자 A, B의 가장 안정한 형태는 Sybyl molecular modeling 프로그램(Ver. 6.8) 중 GA(Genetic algorithm) 형태 탐색방법(David 등, 1994)으로 결정하였다. CoMFA장으로 정 전기장(Coulomb potential)과 입체장(Lennard-Jones potential)은 GRID spacing이 1~2 Å 간격으로 그리고 탄소 격자원자(sp³ 혼성, +1 전하)가 8x20x22 Å 크기로 배열된 3D 공간상에 기질 분자의 형태를 겹침 법칙에 따라 atom-by-atom fit로 3차원 공간상에 정렬시킨 후에 입체장과 정 전기장에 관한 설명인자들을 계산하였다. 이때 전하는 Gasteiger-Huckel charge를 사용하였고 입체적 및 정 전기적인

cut off 에너지는 30 Kcal/mol로 설정하였다. CoMFA 분석(Cramer 등, 1993)을 위한 전처리 과정으로 CoMFA 계산값들을 PLS table에 채운다. 그 요소로서는 형태 별로 생장 저해활성 값(pl₅₀), clogP module로 계산된 소수성(clogP), 입체장 및 정 전기장들이며 CoMFA standard scaling을 실시하여 CoMFA module로 생장 저해활성에 대한 비교 분자장을 계산(Triplos associate)하였다.

부분 최소자승 계산

부분 최소자승(PLS: partial least square) 계산(Cramer 등, 1988) 방법 중에서 boot-straping 방법은 초기의 자료 설정을 참 집단으로 가정하고 그것으로부터 새로운 자료 설정을 무작위로 n번 발생하여 각각을 통계 분석함으로써 모델의 안전성을 예측한다. 그에 반하여 교차확인(cross-validation) 방법은 자료중의 분자를 하나씩 제거하여 새로운 모델을 설정하고 높은 상관성을 얻을때 까지 대상 성질을 예측하는 재설정-예측의 순환과정을 계속하여 진행시킨다. 여기에서는 교차확인 방법으로 분석하고 leave-one-out 방법을 이용하여 경향성에서 어긋나는 화합물들을 하나씩 제거하는 factor analyses 과정(Joliffe 1986)을 통하여 q²값이 0.50 이상 그리고 r²값은 0.80의 값을 가져야 유의할 만한 통계 조건을 구비한 것으로 간주된다. 이때 조성의 수는 분석 대상 분자수의 반을 넘지 않는 수를 택한 다음에 CoMFA standard scaling을 실행하여 q²값과 조성의 수를 얻게된다. 계산된 조성의 수를 다시 대입하고 no validation 시켜 r²값과 CoMFA장의 비율에 대한 결과는 모두 Silicon Graphic O₂ Workstation을 사용하여 계산하였다.

결과 및 고찰

기질 분자의 형태와 정렬

기질 분자의 3차원적인 형태와 관련된 정보를 이해하기 위하여 가장 안정한 기질 분자의 형태는 분자내 원자들의 반발력이 최소화되었을 경우이다. 이때 자유로운 회전에 대한 장벽을 분자의 가리워진 eclipsed 형태를 비틀림 변형(torsion strain)이라하며 anti-형태는 원자나 원자단들이 서로 엇갈려 멀리 떨어져 있어 비틀림 변형이 없는 가장 안정한

형태이다. 또한, *gauche* 형은 원자단들이 비교적 가까이 존재하여 van der Waals 힘이 작용하여 밀어내는 이 힘이 인력인지 반발력인지는 원자단들 사이를 분리하여 놓은 거리에 따라 정하여 진다. 즉, 두 원자들간의 거리가 좁을수록 인력은 증가하나 최대가 되는 거리는 두 원자단의 van der Waals 반경의 합과 같다. 원자단이 더욱 가까이 놓여지게 되면 반발력이 작용하여 전자운이 서로 침범하게 되어 전자-전자 상호작용이 일어난다.

그림 1은 기질분자 A, B의 분자내 수소 원자들을 제외한 원자들에 대한 번호와 회전 가능한 단일결합을 표기하였다. 그리고 가장 안정한 형태를 알아보기 위하여 GA(Genetic algorithm) 형태 탐색방법(David 등, 1994) 으로 분자의 상호작용 에너지가 최소화 된 비틀림 각도를 찾는 최소화 과정으로 결정된 가장 안정한 형태의 이면각은 다음과 같다. 한 예로, (B)분자 중 비 치환체, 1의 형태에 대한 이면각은 각각 $\angle C3-N4-C10-C11=-39.57$, $\angle C13-C12-O16-C17=159.42$, $\angle C12-O16-C17-C18=-61.24$, $\angle O16-C17-C18-N20=123.75$, $\angle C18-N20-O21-C26=-174.78$, $\angle N20-O21-C26-C27=61.81$ 및 $\angle O21-C26-C27-C28=174.32$. 이었고 전체 에너지는 9.17 Kcal/mol 이었다.

그림 2는 가장 안정한 기질 분자의 형태중에서 azomethine 결합의 산소원자(O19 또는 O21)에 결합된 치환기(R)를 제외한 공통 부분을 중심(core) 분자로 정하여 겹침 법칙에 따라 atom-by-atom fit로 3차원 공간상에 정렬하고 (Klebe, 1993) 정면과 측면 구조를 나타낸 것인데 표기상 dodecyl-치환체, 19는 제외하였다. 기질 분자의 형태에 대한 측면구조는 산소(O16) 원자를 중심으로 치환 phenyl 고리와

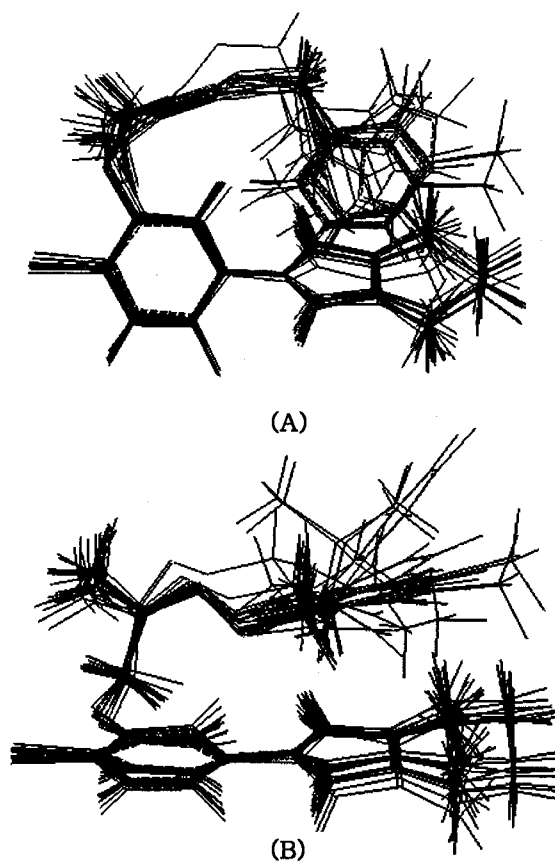


Fig. 2. Alignment of potential energy minimized structures (A: front view & B: side view) according to a least-squares atom-by-atom fit.

2-fluoro-4-chloro-phenyl 고리가 ferrocene과 같은 샌드위치(March, 1992) 모양의 형태를 나타내고 있다. 이러한 Z(Cis) 형태를 유지하는 이유는 두 수평면 사이에 π -전자간 회합은 물론, 정전기적이고 소수성적인 인력이 상호간에 작용하는 결과로 믿어진다.

Table 1. Summary of CoMFA correlation statistics for growth inhibiting activities (pI_{50}) against the root & shoot of rice plant and barnyard grass.

Species.	CN ^a	O ^b	C ^c	Conventional		Cross-validated ^d		RC ^e (%)		
				s	r ²	s	q ²	Steric	Electro.	clogP
<i>Ory.root</i>	17	3	3	0.036	0.923	0.027	0.307	37.6	40.6	22.0
<i>Ech.root</i>	17	3	3	0.032	0.900	0.031	0.450	49.6	33.2	17.7
<i>Ory.shoot</i>	17	3	5	0.011	0.987	0.017	0.387	36.8	45.6	17.6
<i>Ech.shoot</i>	17	3	3	0.031	0.902	0.021	0.535	56.8	42.6	0.4

^a)Number of compounds in data set, ^b)Outlier (*Ory. root*: 15, 17 & 18., *Ech. root*: 3, 13 & 16., *Ory. shoot*: 11, 13 & 17., *Ech. shoot*: 12, 13 & 17), ^c)Number of component, ^d)Obtained from the leave-one-out cross validation. ^e)Relative contribution. s; standard error, r²: conventional correlation coefficient.

비교 분자장 분석

전체 화합물 중에서 3개의 화합물을 제거 한 17개의 화합물에 대하여 CoMFA장을 부분최소 제곱(PLS) 방법으로 분석하여 그 결과를 표 1에 정리하였다. 벼 줄기의 경우에 잠재변수인 조성의 수는 5로 그리고 그 이외의 경우에는 3으로 정하였다. 이 조건에서 얻어진 Pearson 상관성(r^2)과 교차 확인 방법으로 구한 예측값(q^2)은 다음과 같았다. 먼저, 벼의 경우에 줄기는 $q^2=0.387$ 및 $r^2=0.987$ 그리고 뿌리는 $r^2=0.923$ 및 $q^2=0.307$ 이었으며 강피에 대하여는 줄기는 $r^2=0.902$ 및 $q^2=0.535$ 그리고 그 뿌리에 대하여는 $r^2=0.900$ 및 $q^2=0.450$ 이었다. 따라서 벼 보다 강피의 경우에 예측성이 양호한 경향이였다. 이와 같이 q^2 값보다 r^2 값이 큰 값을 나타내므로 본 CoMFA 모델은 안정성이 낮은 모델임을 알 수 있다.

표 2에는 두 초종의 부위별로 관측된 생장 저해활성(Obs. pI_{50})과 PLS분석 결과(표 1)로부터 구한 CoMFA

식으로 계산 된 예측값(Pred. pI_{50}) 그리고 관측값과 예측값과의 차이 (Dev.)값을 정리하였다. 두 초종의 부위 별 생장 저해활성을 설명하는 CoMFA 식은 다음 (1)~(4) 식과 같으며 차이값이 작은 것으로 미루어 이들 CoMFA식들이 생장 저해활성을 잘 설명하는 것으로 판단되며 CoMFA식에는 소수성(clogP)의 normal coefficient만을 표기하였다.

먼저, 강피 뿌리에 대한 생장 저해활성의 변이 중 90%($r^2/100$)을 설명하는 (1)식으로부터 가장 작은 소수성을 기준으로 정 전기장은 1.88배 그리고 입체장은 2.80배 정도의 크기로 입체장이 정전기 장보다 큰 영향을 미치고 있다.

$$\text{강피 뿌리: } pI_{50}=0.455[\text{clogP}]+[\text{Electro.}]+[\text{Steric}]+3.731$$

$$(n=17, s=0.032, F=39.635 \text{ 및 } r^2=0.900) \quad (1)$$

강피 줄기에 대한 생장 저해활성의 변이 중 90%($r^2/100$) 을 설명하는 (2)식으로부터 가장 작은 소수성 장을 기준으로 정 전기장은 106.5배 그리고 입체장은

Table 2. Observed and predicted growth inhibition activities (pI_{50}) against the root and shoot of the two plants.

No.	Sub.(R)	logP	Barnyard grass						Rice plant					
			Root			Shoot			Root			Shoot		
			Obs.	pred ^{a)}	Dev ^{b)}	Obs.	pred ^{a)}	Dev ^{b)}	Obs.	pred ^{a)}	Dev ^{b)}	Obs.	pred ^{a)}	Dev ^{b)}
1	CH ₂ Ph-	5.29	3.92	3.92	0.00	3.92	3.87	0.05	3.89	3.82	0.05	3.77	3.77	0.00
2	(3-CF ₃)phCH ₂ -	6.17	4.03	4.03	0.00	3.87	3.87	0.00	3.90	3.87	0.03	3.80	3.80	0.00
3	ph(3-Cl)CH ₂ -	6.00	3.95	- ^{c)}	-	3.86	3.88	-0.02	3.75	3.81	-0.06	3.73	3.74	-0.01
4	(2-Cl, 6-F)phCH ₂ -	6.14	4.01	3.97	0.04	3.80	3.82	-0.02	3.83	3.79	0.04	3.66	3.65	0.01
5	CH ₂ =CHCH ₂ -	4.36	3.91	3.94	-0.03	4.03	4.00	0.03	3.91	3.91	0.00	3.76	3.75	0.01
6	CH≡CCH ₂ -	3.68	3.91	3.93	-0.02	3.94	3.93	0.01	4.03	4.04	-0.01	3.85	3.84	0.01
7	C(CH ₃) ₃ C(=O)CH ₂ -	4.76	3.97	3.95	0.02	3.94	3.91	0.03	3.80	3.79	0.01	3.77	3.78	-0.01
8	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	3.56	3.94	3.95	-0.01	4.01	4.01	0.00	3.90	3.91	-0.01	3.83	3.83	0.00
9	CH ₃ C(=O)CH ₂ -	3.30	3.95	3.95	0.00	3.92	3.99	-0.07	3.89	3.92	-0.03	3.90	3.90	0.00
10	(3-F)phOCH ₂ -	5.07	4.04	4.03	0.01	3.93	3.92	0.01	3.77	3.77	0.00	3.77	3.77	0.00
11	phCH ₂ -	4.89	3.80	3.83	-0.03	3.76	3.78	-0.02	3.81	3.86	-0.05	3.74	- ^{c)}	-
12	(3-Cl)phCH ₂ -	5.60	3.92	3.85	0.07	3.89	- ^{c)}	-	3.94	3.96	-0.02	3.85	3.83	0.02
13	(3-CF ₃)phCH ₂ -	5.77	4.06	- ^{c)}	-	4.07	- ^{c)}	-	4.08	4.05	0.03	3.79	- ^{c)}	-
14	(2-Cl, 6-F)phCH ₂ -	5.75	3.79	3.83	-0.04	3.75	3.72	0.03	3.95	3.95	0.00	3.76	3.78	-0.02
15	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	4.77	3.81	3.82	-0.01	3.85	3.86	-0.01	3.84	- ^{c)}	-	3.84	3.84	0.00
16	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	3.17	4.14	- ^{c)}	-	4.14	- ^{c)}	-	4.21	4.21	0.00	4.00	4.00	0.00
17	CH ₂ =CHCH ₂ -	3.96	3.82	3.82	0.00	3.78	3.81	-0.03	3.92	- ^{c)}	-	3.75	- ^{c)}	-
18	CH≡CCH ₂ -	3.29	3.83	3.80	0.03	3.79	3.78	0.01	3.89	- ^{c)}	-	3.80	3.81	-0.01
19	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	9.54	4.01	4.04	-0.03	3.81	3.83	-0.02	3.79	3.82	-0.03	3.68	3.68	0.00
20	(CH ₃) ₃ CC(=O)CH ₂ -	4.36	3.76	3.78	-0.02	3.74	3.74	0.00	3.92	3.89	0.03	3.73	3.73	0.00

A:1~10 & B: 11~20., ^{a)}The values were calculated according to the CoMFA equations, 1~4; ^{b)}Obs.-Pred., ^{c)}Outlier.

142배로 강피 뿌리의 경우와 같은 경향으로 입체장이 정 전기장보다 큰 영향을 미치고 있으나 그 차이는 강피의 뿌리의 경우에 비하여 현저하게 큰 경향이있다. 그림 3은 강피의 줄기에 대한 성장 저해활성을 설명하는 CoMFA식 (2)에 의하여 예측된 값(Pred. pI_{50})과 관측값(Obs. pI_{50})과의 관계($r=0.997$)를 나타낸 것으로 이들 두 값이 잘 일치하고 있음을 나타내고 있다.

강피 줄기: $pI_{50}=0.009[\text{clog}P]+[\text{Electro.}]+[\text{Steric}]+3.835$
($n=17, s=0.031, F=39.792$ 및 $r^2=0.902$) (2)

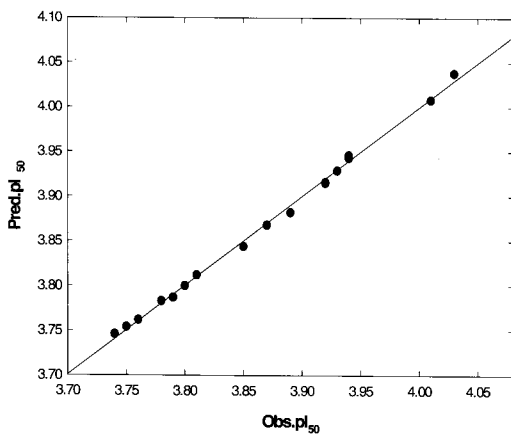


Fig. 3. Plot($r=0.997$) of CoMFA predicted versus observed pI_{50} (shoot of barnyard grass) values for the training set compounds.

벼 뿌리에 대한 성장 저해활성은 (3)식으로 설명된다. 소수성장을 기준으로 정 전기장은 1.85배 그리고 입체장은 1.72배로 정 전기장과 입체장이 비슷한 크기로 영향을 미치고 있음을 알 수 있다.

벼 뿌리: $pI_{50}=0.635[\text{clog}P]+[\text{Electro.}]+[\text{Steric}]+4.281$
($n=17, s=0.036, F=52.133$ 및 $r^2=0.923$) (3)

벼 줄기에 대한 성장 저해활성의 변이 중 98.7% ($r^2=100$)을 설명하는 (4)식으로부터 역시 가장 작은 소수성장을 기준으로 정 전기장은 2.6배 그리고 입체장은 2.1배로 정 전기장이 입체장에 비하여 약간 상회하는 영향을 미치므로 강피의 경우와 다른 경향을 보이고 있다. 따라서 강피는 부위를 불문하고 모두 입체장, 정 전기장 및 소수성장의 순으로 영향을 미치는 경향이였으나 벼의 경우에는 정 전기장 및 입체장의 순으로 영향을 미치는 경향이였다.

벼 줄기: $pI_{50}=0.624[\text{clog}P]+[\text{Electro.}]+[\text{Steric}]+3.988$
($n=17, s=0.011, F=170.705$ 및 $r^2=0.987$) (4)

상대적인 기여도(RC: %)에 있어서 강피의 경우에는 공히 입체장, 정 전기장 및 소수성장의 순이었으며 벼의 경우에는 강피와 다른 정 전기장, 입체장 및 소수성장의 순서로 두 경우 모두 소수성장의 기여도가 제일 작은 영향을 미치고 있음을 설명하고 있다. 여기에서 식물체내 약제의 흡수와 이동에 관여하는 자유 에너지의 척도인 소수성장(Kellogg 등, 1992)의 기여도가 가장 작은 이유는 $\text{clog}P$ module로 계산된 기질 분자의 소수성(표 2)이 상용하는 제초제들이 가지는 보편적인 소수성($\log P=3.0$ 내외) 값(Tanaka 등, 1995)보다 비교적 큰 값인 3.17~9.54 범위를 나타내므로 성장 저해활성을 발현하는데 더 이상의 소수성을 필요로 하지 않는 때문으로 설명된다(Hansch 등 1964).

등고도와 예측

두 초종의 부위 별, 성장 저해활성에 미치는 CoMFA 장에 대한 PLS 계산으로 구한 계수를 나타낸 등고도를 그림 4 및 5에 각각 제시하였다.

먼저, 뿌리에 대한 등고도(그림 4)로부터 벼의 경우, (A) 분자중 azomethine 결합의 인접 산소원자(O21)는 음하전 그리고 benzyl-기상의 ipso-탄소원자(C27)와 cyclic imino 고리의 C2 원자 사이에는 양하전이 생성될 수록 활성이 증가 할 것이다. 또한, benzyl-기의 ortho (C28) 및 meta(C29) 위치는 입체적으로 큰 치환기가 그리고 para(C30) 위치에는 입체적으로 작은 치환기가 도입 될 수록 활성이 증가 될 것이다. 반면에 강피의 경우에 benzylic 탄소원자(C26)는 양하전을 그리고 meta위치와 cyclic imino 고리의 C2 원자 사이에는 음하전이 생성 될 수록 활성이 증가 할 것이다. 그리고 meta-위치는 입체적으로 크지 않아야 하며 cyclic imino 고리의 C7-C8 부분은 입체적으로 큰 작용기가 도입는 경우에 활성이 증가 될 것으로 나타났다. 그러므로 두 초종의 선택성은 입체적으로 큰 치환기의 위치(green)가 상이함에 따라 것으로 예상된다.

줄기의 성장저해 활성에 대한 등고도(그림 5)로부터 벼의 경우에 (A) 분자 중 benzyl-기의 ipso 탄소원자는 양하전이 그리고 meta 탄소원자는 큰 음하전이 생성될 수록 활성이 증가 할 것이다. 또한, ortho 및 meta 탄소원자 위치의 아래 방향으로 입체적으로 큰 치환기가 그리고 ortho, meta 탄소원자 위치의 위 방향

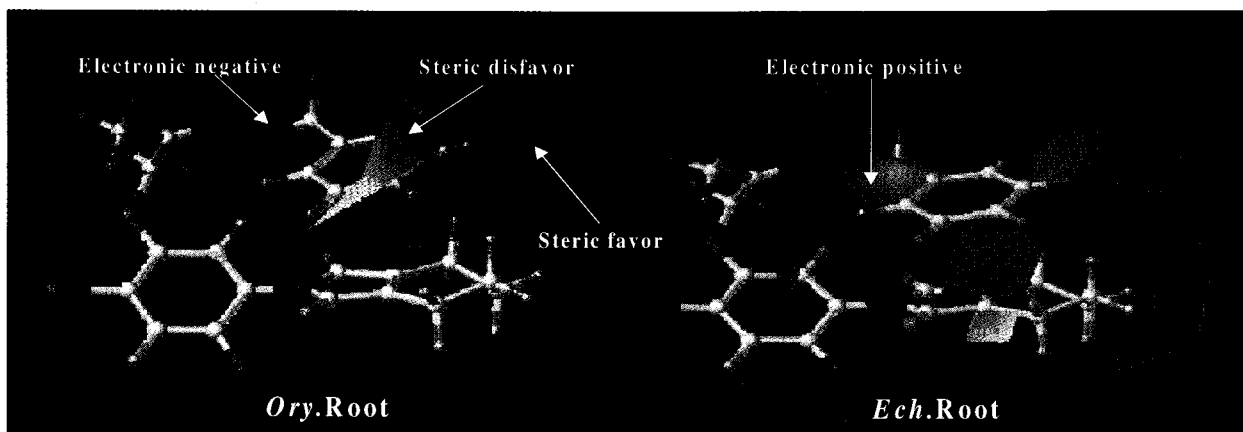


Fig. 4. Contour map from CoMFA model for growth inhibition activities against root of rice plant(ORY) and barnyard grass(ECH).

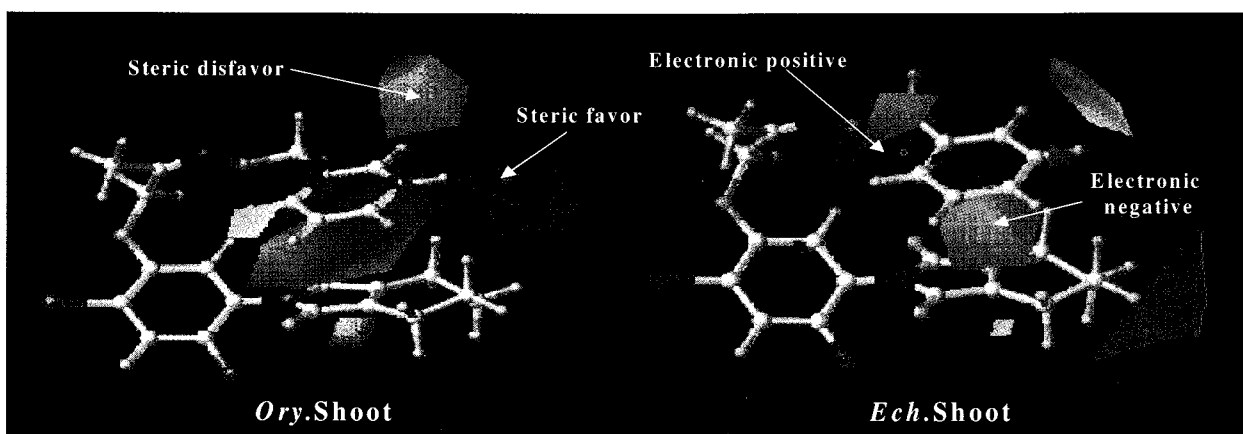


Fig. 5. Contour map from CoMFA model for growth inhibition activities against shoot of rice plant(ORY) and barnyard grass(ECH).

으로는 입체적으로 작은 치환기가 도입 될 수록 활성이 증가 할 것으로 설명된다. 강피의 경우, benzylic 탄소원자에는 양하전이 그리고 cyclic imino 고리상 C2 원자와 benzyl-기의 meta, para-위치 사이에 음 하전이 생성 될 수록 성장 저해활성이 증가 할 것이다. 또한, ortho, meta-위치에는 입체적으로 작은 치환기가 치환 될 수록 그리고 cyclic imino 고리상 탄소원자(C7-C8)에는 입체적으로 큰 치환기가 도입되어야 활성이 증가 할 것이다. 그러므로 줄기의 경우에도 앞서의 뿌리 경우와 유사하게 두 초종의 선택성 요소는 입체적으로 큰 치환기의 위치(green)가 벼의 경우에는 benzyl-기상에 그리고 강피의 경우에는 cyclic imino 고리상 탄소원자 상에 도입되어야

할 것으로 판단된다.

한편, 표 3 및 4에는 CoMFA 분석에서 제외되었던 화합물(outlier)과 새로운 화합물들에 대한 예측값을 정리하였다. 제외되었던 화합물의 실측값과 예측된 값과의 차가 작은 값을 나타내는 것으로 보아 산출된 CoMFA 모델이 부위 별 성장저해 활성을 잘 설명하고 있음을 알 수 있다. 또한, 예측된 새로운 화합물(U)들 중에서 벼에는 작은 약해를 나타내는 반면에 강피에는 큰 성장저해 활성을 나타내는 화합물(A)로는 3-chlorobenzyl, C7-C8-ditert-butyl-기가 치환된 U3에 의하여 두 초종의 뿌리에 대한 성장 저해활성 차이($\Delta pI_{50}=0.28$)가 제일 크므로 선택성 징후가 엇보이는 화합물로 예상되었다.

Table 3. Predicted growth inhibition activities (pI_{50}) against the two plants for outliers.

Plant	No.	Substituents (R)	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
Ory. Root	14	(2-Cl, 6-F)phCH ₂ -	3.95	3.91	0.04
	17	CH ₂ =CHCH ₂ -	3.92	3.97	-0.05
	18	CH≡CCH ₂ -	3.89	4.00	-0.11
Ech. Root	3	ph(3-Cl)CH ₂ -	3.95	3.94	0.01
	13	(3-CF ₃)phCH ₂ -	4.06	3.80	0.26
	16	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	4.14	3.90	0.24
Ory. Shoot	11	phCH ₂ -	3.74	3.78	-0.04
	13	(3-CF ₃)phCH ₂ -	3.79	3.76	0.03
	17	CH ₂ =CHCH ₂ -	3.75	3.83	-0.08
Ech. Shoot	12	(3-Cl)phCH ₂ -	3.89	3.86	0.03
	13	(3-CF ₃)phCH ₂ -	4.07	3.88	0.19
	16	CH ₃ OC(=O)CH ₂ -	4.14	3.96	0.18

^{a)}The values were calculated according to the CoMFA equations, 1~4., ^{b)}Dev.=Obs.-Pred.

Table 4. Predicted growth inhibition activities^{a)} (pI_{50}) of unknown compounds against the two plants using CoMFA method.

No.	(R) & CyIm ^{b)}	Root	
		Ory	Ech
U1 ^{c)}	3-CF ₃ -phCH ₂ - & C ₇ -t-Bu	3.92	4.07
U2 ^{c)}	3-CF ₃ -phCO ₂ -CH ₂ - & C ₇ -t-Bu	3.89	4.06
U3 ^{c)}	3-Cl-phCH ₂ - & C ₇ C ₈ -ditert-Bu.	3.77	4.05
No.	(R) & CyIm ^{b)}	Shoot	
		Ory	Ech
U4 ^{c)}	Et- & C ₇ -t-Bu	3.77	3.95
U5 ^{d)}	Et-, C ₂ -OH & C ₇ -CH=CH-C(CH ₃) ₃ ^{e)}	3.81	3.92
U6 ^{c)}	CH ₂ -CH ₂ -CO-CH ₃ & C ₇ -NO ₂ , C ₈ -CH=CHBr	3.80	3.92

^{a)}The values were calculated according to the CoMFA equations, 1~4., ^{b)}C₇ & C₈ atom on cyclic imide ring in (A)., ^{c)}A-series compounds, ^{d)}B-series compounds, ^{e)}R₉ group.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-03002-2)의 일부로 수행된 것으로 지원에 감사드립니다.

인용문헌

- Boger, P. and K. Wakabayashi (1999) Peroxidizing Herbicides, Springer, Berlin.
- Cramer, R. D. III, S. A. Deprivers, D. E. Patterson and D. E. P. Hecht (1993) Comparative molecular field analysis. pp. 443-485, *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Cramer, R. D. III, J. D. Bunce, D. E. Patterson and I. E. Frank (1988) Cross-validation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quantum. Struct. Act. Relat.* 7:18~25.
- David, R. and A. J. Hopfinger (1994) Application of genetic function approximation to quantitative structure-activity relationships and quantitative structure-property relationships. *J. Chem Inf. Comput. Sci.*, 34:854~866.
- Fujita, T. (2002) Similarities in bioanalogous structural transformation patterns, Ch. 15, *In* Agrochemical Discovery, Insect, Weed, and Fungal Control (ed. Baker, D. R. and N. K. Umetsu), ACS Symposium Series No. 774., American Chemical Society, Washinton, DC.
- Grossmann, K. and Schiffer, H. (1999) Protoporphyrinogen oxidase inhibiting activity of the new wheat selective isoindoldione herbicide, cinidone-ethyl, *Pestic. Sci.*, 54:687~695.
- Hansch, C. and A. R. Steward (1964) The use of substituent constants in the analysis of the structure activity relationship in penicillin derivatives. *J. Med. Chem.* 1:691~694.
- Iwataki, I. (1992) Cyclohexanedione herbicides: Their activities and properties, Ch. 16, *In* Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals (ed. Wilfried Draber and Toshio Fujita), CRC Press Inc., London.
- Jolliffe, I. T. (1986) Principal Component Analysis, Springer-Verlag, New York.
- Kellog, G. E. and D. J. Abraham (1992) KEY, LOCK, and LOCKSMITH: Complementary hydrophatic map predictions of drug structure from a known receptor-

- receptor structure from known drugs, *J. Mol. Graph.* 10:212~217.
- Klebe, G. (1993) Structural alignment of molecule. pp. 173~199. *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- March, J. (1992) *Advanced Organic Chemistry* (4th ed.), Ch. 2, pp.47~48, John Wiley & Sons, New York.
- Pallett, K. E. (1991) Other primary target sites for herbicide. pp. 138, *In* Target Sites for Herbicide Action (ed. Ralph C. Kirkwood), Plenum Press, New York.
- Tanaka, S., M. Takahashi, Y. Funaki, K. Izumi, H. Takano and M. Miyakado (1995) Hydrophobicity and systemetic activities of fungicidal triazoles and bleaching herbicidal compounds. Ch. 8., pp.114, *In* Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry (ed. Hansch, C. and T. Fujita). ACS Symposium Series 606., American Chemical Society, Washington.
- Tomlin, C. D. S. (2000) *The Pesticide Manual* (12th ed.), British Crop Production Council, 49 Dowing St., Farnham, Surrey Gu9 7PH, UK.
- Tripos Associates: Sybyl program (Ver. 6.5) 1699 South Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO 63144, USA.
- Wakabayashi, K. (1988) Molecular design of cyclic imide herbicides using biorational approaches, *J. Pesticide Sci.* 13:337~361.
- 옥환석 (2001) *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 정량적인 구조와 제초활성과의 관계, 충남대학교 대학원 박사학위 논문.
- 성낙도, 이희철 (2002) 고추 역병균에 대한 3-phenyl-isoxazole과 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one 유도체들의 살균 활성에 관한 비교 분자장 분석 (CoMFA), *한국농약과학회* 6(2):72~79.
- 성낙도, 옥환석, 송중환, 정현준 (2003) 제초성 *N*-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 구조-활성관계와 분자 유사성. *한국농약과학회* 7(2):100~107.

Comparative molecular field analyses(CoMFA) on the growth inhibition activity of *N*-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide and *N*-phenyl-3,4-dimethylmaleimide Derivatives.

Nack-Do Sung*, Hwan-Suk Ock¹, Jong-Hwan Song² and Yong-Gu Lee (*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Daejeon 305-764, Korea., ¹Daejeon Health Sciences College, Daejeon 300-711, Korea., ²Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea*)

Abstract : We discuss that the growth inhibition activities against root and shoot of rice plant (*Oryza sativa* L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) by *N*-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide (A) and *N*-phenyl-3,4-dimethylmaleimide (B) derivatives with changing substituents can be explained and predicted using comparative molecular field analyses (CoMFA) method. And the results show that the cross-validation value, q^2 at three components and Pearson correlation coefficient, r^2 were rice plant: shoot; $r^2=0.987$, $q^2=0.387$ & root; $r^2=0.923$, $q^2=0.307$ and barnyard grass: shoot; $r^2=0.902$, $q^2=0.535$ & root; $r^2=0.900$, $q^2=0.450$, respectively. In addition, The activities of unknown compounds were predicted by CoMFA method. From the contour map of (A) derivatives, the selective factors to remove barnyard grass takes positive charge on the benzylic carbon atom (C27), negative charged carbon atom (C29) of meta position and steric bulky groups on the cyclic imino ring (C7-C8).

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