

## 제초성 3-Phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들의 생장 저해활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA)과 분자 홀로그램 구조-활성관계(HQSAR)

성낙도\* · 이상호<sup>1</sup> · 송종환<sup>1</sup> · 김형래<sup>1</sup>

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

**요약:** 새로운 quinclorac계 제초성 화합물을 탐색하기 위하여 기질 화합물로 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들의 벼(*Ory*)와 논피(*Ech*) 줄기 및 뿌리에 대한 생장 저해활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA)과 분자 홀로그램 구조-활성관계(HQSAR)를 분석하였다. 두 초종의 부위 별 생장 저해 활성에 대한 PLS 계산에 따른 교차 확인된 예측성( $q^2$ )과 Pearson 상관계수( $r^2$ )를 비교한 바, HQSAR 모델이 CoMFA 모델보다 양호한 결과를 나타내었다. 논피에 대한 선택성 조건은 입체적으로 큰 치환기로서 phenyl 고리상에 양하전을 생성하는 전자 끌개가 도입되어야 할 것으로 판단되었으며 2,6-dichloro, U5 및 2,4,6-trichloro-치환체, U6( $\Delta pI_{50}$ =CoMFA: 1.18 및 HQSAR: 1.82) 등은 두 초종에 대하여 선택성과 고효능이 예측되는 화합물이었다.(2003년 1월 13일 접수, 2003년 6월 20일 수리)

**Key words:** 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazoles, CoMFA, HQSAR, growth inhibition activity, rice plant & barnyard grass.

### 서론

Auxin형 제초제는 phenoxyalkanoic acid, benzoic acid, pyridine 그리고 auxine을 포함한 aromatic carboxymethyl 및 최근에 소개된 quinoline carboxylic acid계 등의 5가지 유도체들로 분류되며 이들은 모두 음전하를 띠는 carboxyl 기가 활성에 필수적인 것으로 인식되고 있다. 그리고 auxine과 친화력이 높은 옥신결합 단백질(auxine-binding protein)이 진정한 의미에서 auxine-수용체라는 가능성이 제기되고(Loler 등, 1985) 있기도 하다.

Quinoline carboxylic acid 형(Grossmann 등, 2000)의 제초제로서 quinclorac (BASF, 1986)은 원예 채소에 대한 후작물 잔류문제(구 등, 1993)와 후작물에 대한 약해 발생을 억제시키려는 연구가 진행되고(국 등, 1992) 있으며 논 조건에서 O-quinolinylamidoxime 유도체들의 제초활성에 대하여(송 등, 1999) 연구된 바 있다. 근래에는 3D QSAR 기법(성, 2003b)에 의한 분자 설계 방법이 도입되면서 비교분자 유사성 지수분석

(CoMSIA)과 비교 분자장분석(CoMFA) (성 등, 2002c) 및 분자 홀로그램(H)QSAR 기법을 활용한 연구들이 보고되고 있다.

본 연구에서는 새로운 auxin 계열의 제초활성이 개선된 분자설계(CMC, 1996)를 위하여 quinclorac계 화합물인 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체(그림 1) 중 R-치환기의 변화에 따르는 벼(*Oryza sativa* L.)와 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리에 대한 생장 저해활성에 관한 2D QSAR분석 결과를 근거(성 등, 2002a)로 비교 분자장 분석(CoMFA) (Cramer 등, 1993)과 분자 홀로그램 구조-활성관계(HQSAR)(Heritage 등, 1999)를 분석하고 예측 결과를 검토하였다.

### 재료 및 방법

일련의 quinclorac계 화합물인 3-치환-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들에 의한 벼(*Oryza sativa* L., 동진벼)와 잡초인 논피(*Echinochloa crus-galli*)의 줄기와 뿌리 등, 부위별 생장 저해활성

\*연락처

값( $pI_{50}$ )은 전보(성 등, 2002a)의 값(표 1)을 이용하였다. 그리고 모든 분자 모델링(CMC, 1996)과 CoMFA 및 HQSAR 분석을 위한 부분최소 자승(PLS) 계산은 Sybyl(Ver. 6.8) 프로그램(Tripos)을 사용하여 O<sub>2</sub> Workstation으로 계산하였다.

### 분자의 형태와 정렬

Phenyl 고리상에 비 치환 된 기질 화합물 1(그림 1)은 분자내 결합들이 모두 짝지은 이중결합으로 회전이 억제되어 있으나 simulated annealing 방법(Kerr 등, 1994)으로 위치 에너지가 최소화 된 가장 안정한 형태를 탐색하였다. 탐색은 Heat molecule: 800K/1000fs 및 Anneal molecule: 300k/1000fs의 조건으로 cut off는 8.0에서 10번의 cycle을 실행하여 가장 낮은 최소화 에너지를 가지면서 위치 에너지가 가장 낮은(minimization energy: 14.554 Kcal/mol, potential energy: 38.143 Kcal/mol 및 kinetic energy: 17.725 Kcal/mol) 안정한 형태를 탐색하였다. 각 화합물들의 가장 안정한 형태를 flexible field fit과 atom by atom fit 방법으로 3차원 공간상에 정렬하고 각각에 대하여 예측능력을 비교한 결과, atom by atom fit 방법에 의한 결과가 양호하여 이 방법으로 정렬시킨 다음에 CoMFA 계산을 실시하였다.

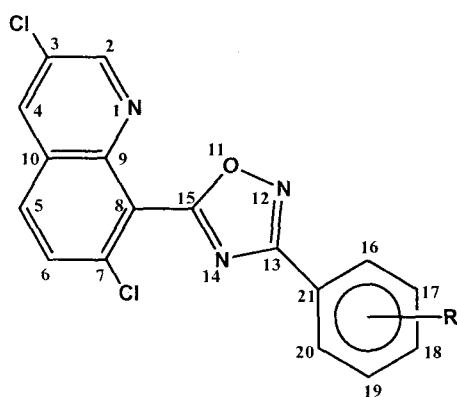


Fig. 1. Numbering scheme of heavy atoms of substrates, (1)

### CoMFA 계산

CoMFA 설명 인자들을 계산하기 위하여 정렬된 분자를 18×20×22 Å 규격의 3차원 입방격자 공간상에 2 Å 간격으로 배열하고 탄소원자(sp<sup>3</sup> 혼성, +1전하)를 probe atom으로 사용하여 모든 격자점에서 각 분자에 대한 electrostatic(Coulombic) field와 steric(van der

Waals) field 를 계산하고 PLS (partial least square) 방법으로 분석하였다(Klebe 1993). 이때 분자내 원자의 부분 전하는 각 기질 화합물에 대하여 Gasteiger-Huckel charge를 계산하여(Gasteiger 등, 1980) 사용하였다. CoMFA field 설명인자는 CoMFA standard 방법(Tripos)으로 정하고 분자장의 유형은 steric, electrostatic, both(steric 및 electrostatic)와 생물활성에 영향을 미치는 소수성은 CLOGP module로 계산된 logP 값을 사용하였다. 그리고 steric과 electrostatic 모두 cut off 에너지를 30.0 kcal/mol로 하고 PLS table를 작성하여 PLS 계산을 실행(Tong 등, 1998)하였다.

### HQSAR의 계산

분자 홀로그램 (H) QSAR(Lewis, 1997) 기법은 2D 화합물의 구조적 특징들과 생물활성 사이의 예측관계를 PLS 기법으로 분석하는 방법인데 설명인자로는 홀로그램의 길이(L)와 분자조각의 크기이며 분자조각을 구분하기 위하여 원자, 결합, 수소원자, 원자의 혼성화 척도인 연결성 및 키랄성 등이 사용된다. 즉, 분자들은 몇 개의 분자 조각으로 나누어 지고 일정한 길이의 분자 홀로그램 형태로 점입되는 bin은 CRC (cyclic redundancy check) 연산 논리에 의하여 기호 구성과 형태적인 분자에 대한 정보를 기호화한 양의 정수로 표기되어 구조적인 설명 인자들이 된다. 이상과 같이 각 분자에 대한 구조적인 조각의 생성과 홀로그램(지문)중에 분자 조각들의 암호화 그리고 생물활성 자료의 PLS분석 과정으로 HQSAR 계산이 이루어진다.

### 부분 최소제곱(PLS) 계산

CoMFA 기법의 분석 자료를 토대로 CoMFA나 HQSAR 계산에 사용된 화합물 수의 절반의 수와 사용되는 홀로그램의 길이의 절반보다 작은 수를 조성의 수로 사용하여 leave-one-out cross-validation과 같은 PLS 방법으로 계산하였다. 이 과정에서 전체의 경향에 벗어나는 화합물들은 factor analysis 방법으로(Weiner 등, 1973) 하나씩 제거하면서 0.5이상의 cross-validated r<sup>2</sup>값(q<sup>2</sup>)을 가지므로서 적절한 예측 모델을 따르는 조성의 수를 사용하여 최종적으로 no validation을 실시하였다(Wold 등, 1984). 그리고 q<sup>2</sup> (predictivity)는 예측성에 관한 값이고(Malinowski 등, 1980) r<sup>2</sup>(goodness of fit)는 관측된 활성값과 계산된 관측값 사이의 Pearson 상관계수이다.

결과 및 고찰

기질 화합물들에 의한 벼(Ory.)와 논피(Ech.)의 줄기와 뿌리에 대한 생장 저해활성(표 1)은 평균  $pI_{50}=5.20\sim 6.13$ 으로 벼 보다는 논피에 대하여 약간 높은 경향이였으며 대조 물질로 사용한 quinclolrac은 벼 보다 논피에 대하여 선택적이고 월등히 높은 저해활성(벼: 2.58 및 논피: 4.00)을 나타내었다(성 등, 2002a). 또한, 기질 화합물의 소수성(logP)은 4.31~6.49 범위의 값을 나타내므로 제초제들의 분포비율이 가장 많은 2.50~4.60 범위(Tanaka 등, 1995)에 비하여 높은 소수성을 보이는 화합물들이다. 또한, 두 초종의 부위 별 생장 저해활성에 관한 2D QSAR 연구(성 등, 2002a)에 의하면 3-phenyl 고리상에 입체적으로 큰 치환기가 도입되어야 활성이 개선 될 것임을 시사한 바 있다.

Table 1. Observed (Obs.) growth inhibition activities ( $pI_{50}$ ) for the root and shoot of the two plants

No.	Sub.(R)	logP	Ory.		Ech.	
			Shoot	Root	Shoot	Root
1	H	4.86	5.21	5.44	5.77	5.51
2	2-CF <sub>3</sub>	5.75	5.33	4.84	5.59	5.55
3	2-Cl, 6-F	5.47	4.84	5.00	5.62	6.64
4	3-OH	4.45	5.26	4.19	5.38	5.02
5	3-CH <sub>3</sub>	5.36	5.12	5.17	5.62	5.53
6	3-OCH <sub>3</sub>	4.90	5.36	4.93	5.51	5.57
7	3-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5.96	5.29	5.10	5.43	5.57
8	3-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6.49	5.41	5.34	5.43	5.54
9	3-COCH <sub>3</sub>	4.37	5.36	5.81	5.55	5.65
10	3-Cl	5.58	5.40	5.51	5.78	6.25
11	3-CF <sub>3</sub>	5.75	5.30	5.37	5.46	5.53
12	3-NO <sub>2</sub>	4.61	5.31	5.11	5.39	5.71
13	3-NO <sub>2</sub> , 4-Br	5.27	5.33	5.42	5.88	6.04
14	4-CH <sub>3</sub>	5.36	5.14	5.31	5.52	5.53
15	4-COCH <sub>3</sub>	4.37	5.35	5.38	5.77	5.55
16	4-Br	5.73	5.28	5.72	5.63	5.61
17	4-NO <sub>2</sub>	4.61	5.38	5.55	5.66	6.07
	Quinclolrac <sup>u)</sup>		2.58		4.00	

Abbreviation; Ory.: Rice plant, Ech.: Barnyard grass,

<sup>u)</sup>Compared substance (Upland & Premergence).

비교 분자장 분석

일반적으로 제초제에 대한 선택성은 작용부위에 도달하는 제초제의 양과 작용 부위에서의 감수성 차이에 의하여 결정될 뿐만 아니라, 감수성 조직내 제초제의 양은 제초제의 흡수, 이행 및 대사에 의존적이다. 특히, auxin계 제초제에 대한 외떡잎 및 쌍떡잎 식물의 감수성과 선택성의 차이는 auxin 수용체의 위상학적 및 물리-화학적인 차이로 인하여 발현하므로 (Katekar 등, 1979; 1983) 실질적인 auxin 수용체와 기질 화합물과의 결합 특성에 관한 이해가 필요하다.

여기에서는 기질 분자에 관련한 정보만을 알고 있으므로 ligand-based approach 방법으로 그 이해를 도모하기 위하여 3차원 공간상의 격자원자와 두 초종의 부위 별 생장 저해활성에 미치는 기질 화합물들과의 상관관계를 입체적 성분과 정전기적 성분으로 구분하여 각 성분을 계산하고 분자 장(field)에 대한 밀도를 등고도(contour map) 형식의 공간지도를 통하여 CoMFA 분석을 실시하였다.

기질 분자들의 가장 안정한 형태는 simulated annealing 방법(Kerr 등, 1994)으로 결정하였다. 결정된 평면성(성 등, 2002) 형태를 3차원 공간상에 atom fit 방법으로 정렬하고 CoMFA장을 부분 최소제곱(PLS) 방법으로 분석하여 그 결과를 표 2에 정리하였다. 두 초종의 부위 별 생장 저해활성에 대한 PLS 계산시 제외시킨 화합물(outlier) 수는 모든 경우에 2개이었다. 그리고 관측값(obs)과 CoMFA 모델에 의한 예측값(pred)과의 차이값(Deviation)에서 알 수 있듯이 차이값(표 4)이 적으므로 CoMFA식들이 두 초종의 부위 별 생장 저해활성을 잘 설명하고 있음을 나타내고 있다. 교차 확인값( $q^2$ )과 Pearson 상관계수( $r^2$ )를 비교한 바, 벼보다 논피의 경우가 더 양호하였으며 각 경우의 PLS 분석결과는 다음과 같다.

먼저, 벼 줄기의 경우에는  $q^2=0.380$  및  $r^2=0.865$  그리고 뿌리는  $q^2=0.215$  및  $r^2=0.921$ 이었다. 이는 PLS 계산 결과로부터 알 수 있듯이 교차 확인값인 예측성보다 상관계수가 큰 안정성이 작은 모델임을 암시하고 있다. 또한, 논피에 있어서 줄기는  $q^2=0.600$  및  $r^2=0.994$  그리고 뿌리의 경우에  $q^2=0.375$  및  $r^2=0.906$ 인 값을 각각 얻으므로 특히, 방제 대상인 논피의 줄기에 대하여 매우 양호한 예측성( $q^2$ )을 나타내었다. 한 예로 그림 2에 나타난 논피 줄기의 생장 저해활성에 대한 예측값(pred.  $pI_{50}$ )과 관측값(obs.  $pI_{50}$ )과의 양호

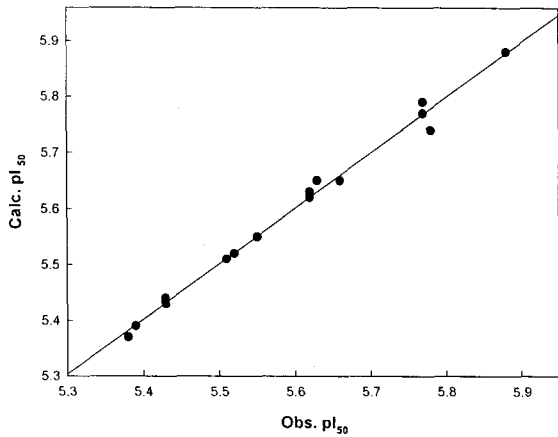


Fig. 2. Plot ( $r=0.992$ ) of CoMFA predicted (atom by atom fit) versus observed  $pI_{50}$  (*Ech. shoot*) values for the training set compounds.

한 직선 관계( $r=0.992$ )로부터 CoMFA 결과가 생장 저해활성을 잘 설명하고 있음을 알 수 있다.

또한, 표 2에서 분자 상호작용장을 비교한 바 가장 낮은 소수성(logP)을 기준으로 두 초종의 부위 별 생장 저해활성에 대한 분자장의 상대적인 기여 비율(입체장:정전기장)은 각각 다음과 같다. 즉, 벼의 줄기는 9.8:14.2:1 및 뿌리는 3.4:3.93:1 그리고 논피의 줄기는 126.5:122.5:1 및 뿌리는 14.3:28.2:1의 비율이었다. 그러므로 벼의 생장 저해활성에는 정전기장, 입체장, 소

Table 2. CoMFA analyses for growth inhibiting activities ( $pI_{50}$ ) against the root & shoot of rice plant and barnyard grass

Statistic & RC <sup>a)</sup> (%)	Ory.		Ech.	
	Shoot	Root	Shoot	Root
No. of compds	17	17	17	17
Outlier <sup>b)</sup>	2	2	2	2
Component	5	5	8	6
$q^2$	0.380	0.215	0.601	0.375
$r^2$	0.865	0.921	0.994	0.906
Steric	39.2	40.8	50.6	32.7
Electro.	56.8	47.1	49.0	65.0
logP	4.0	12.0	0.4	2.3

<sup>a)</sup>Relative contribution, <sup>b)</sup>Ory. shoot: 3, 9; Ech. shoot: 2, 11; Ory root: 4, 9; Ech. root: 2, 8.

수성장의 순으로 영향을 미쳤으나 논피에서 줄기에는 입체장과 정전기장이 거의 같은 비율로 영향을 미치는 반면에 뿌리에는 정전기장이 입체장(2:1)보다 2배 가까이 큰 영향을 미치고 모든 경우에 소수성장은 상대적으로 아주 작은 영향을 미치는 경향이었다.

표 3에는 R-치환기의 변화에 따르는 측정값 그리고 표 4에는 CoMFA 및 HQSAR 방법에 따라 계산된 예측값(Pred.) 및 이들 두 값의 차이값(Dev.)을 각각 정리하였다. 표 4에서 알 수 있듯이 차이값이 적으므로 CoMFA식들이 두 초종의 부위 별 생장 저해활성을 잘 설명하고 있음을 나타내고 있다.

### 홀로그램 QSAR

기질 분자의 홀로그램을 이용한 HQSAR(Heritage 등, 1999) 분석은 양호한 통계치를 얻기 위하여 factor analysis를 실시하고 PLS 계산하여 얻어진  $q^2$ 과  $r^2$ 값을 표 3에 그리고 관측값(obs)과 예측값(pred)의 차를 표 4에 각각 정리 한 바 CoMFA 분석 결과(표 2)보다 양호한 예측성과 상관성을 나타내었다.

홀로그램 생성을 위하여 분자조각(fragment) 수를 정할 때 수소원자를 포함하거나(on) 포함하지 않은(off) 조건과 홀로그램 길이가 짧은 경우(53~97)와 긴 경우(151~401)를 번갈아 가며 계산하였는데(Seel 등, 1999) HQSAR에 의하여 생성된 모델은 홀로그램 길

Table 3. HQSAR analyses for growth inhibiting activities ( $pI_{50}$ ) against the root & shoot of rice plant and barnyard grass.

Statistic	Ory.		Ech.	
	Shoot	Root	Shoot	Root
CN	17	17	17	17
Outlier <sup>a)</sup>	2	2	2	1
Component	3	7	3	6
$q^2$	0.626	0.408	0.440	0.526
$r^2$	0.977	0.989	0.855	0.985
Fragment	4~9	4~7	4~7	4~7
Best length	307	257	199	97
H Atom	on	off	off	off

<sup>a)</sup>Ory. shoot: 3, 10; Ech. shoot: 9, 12; Ory root: 3, 11; Ech. root: 7.

Table 4. Predicted growth inhibition activities and deviation for the root and shoot of the two plants using CoMFA and HQSAR methodology.

No.	CoMFA								HQSAR							
	Prediction (pI <sub>50</sub> )				Deviation (pI <sub>50</sub> )				Prediction <sup>b)</sup> (pI <sub>50</sub> )				Deviation <sup>b)</sup> (pI <sub>50</sub> )			
	Ory.		Ech.		Ory.		Ech.		Ory.		Ech.		Ory.		Ech.	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
1	5.22	5.44	5.77	5.46	-0.01	0.00	0.00	0.05	5.23	5.40	5.66	5.49	-0.02	0.04	0.11	0.02
2	5.31	4.85	5.93 <sup>a)</sup>	6.53 <sup>a)</sup>	0.02	-0.01	-	-	5.34	4.83	5.59	5.56	-0.01	-0.01	0.00	-0.01
3	5.35 <sup>a)</sup>	4.98	5.63	6.63	-	0.02	-0.01	0.01	5.29 <sup>a)</sup>	5.56 <sup>a)</sup>	5.66	6.63	-	-	-0.04	0.01
4	5.27	5.40 <sup>a)</sup>	5.37	5.03	-0.01	-	0.01	-0.01	5.26	4.20	5.48	5.13	0.00	-0.01	-0.10	-0.11
5	5.09	5.18	5.62	5.46	0.03	-0.01	0.00	0.07	5.11	5.20	5.62	5.48	-0.01	-0.03	0.00	0.05
6	5.36	4.95	5.51	5.64	0.00	-0.02	0.00	-0.07	5.34	4.87	5.44	5.49	-0.02	0.06	0.07	0.08
7	5.28	5.10	5.43	5.54	0.01	0.00	0.00	0.03	5.29	5.20	5.42	5.59 <sup>a)</sup>	0.00	-0.10	0.01	-
8	5.42	5.31	5.44	5.93 <sup>a)</sup>	-0.01	0.03	-0.01	-	5.42	5.30	5.41	5.59	0.01	0.04	0.02	-0.05
9	5.19 <sup>a)</sup>	4.91 <sup>a)</sup>	5.55	5.59	-	-	0.00	0.06	5.34	5.84	5.78 <sup>a)</sup>	5.66	-0.02	0.03	-	-0.01
10	5.35	5.56	5.74	6.05	0.05	-0.05	0.04	0.20	5.26 <sup>a)</sup>	5.48	5.72	6.28	-	-0.03	0.06	-0.03
11	5.33	5.40	5.84 <sup>a)</sup>	5.52	-0.03	-0.03	-	0.01	5.30	5.11 <sup>a)</sup>	5.45	5.53	0.00	-	0.01	0.00
12	5.31	5.10	5.39	5.72	0.00	0.01	0.00	-0.01	5.33	5.16	5.80 <sup>a)</sup>	5.70	0.02	0.05	-	0.01
13	5.35	5.38	5.88	6.19	-0.02	0.04	0.00	-0.15	5.35	5.42	5.84	6.02	-0.02	0.00	0.04	0.02
14	5.23	5.48	5.52	5.73	-0.09	-0.17	0.00	-0.20	5.14	5.33	5.60	5.52	0.00	0.02	-0.08	0.01
15	5.36	5.44	5.79	5.70	-0.01	-0.06	-0.02	-0.15	5.34	5.37	5.80	5.51	0.01	-0.01	-0.03	0.04
16	5.28	5.63	5.65	5.68	0.00	0.09	-0.02	-0.07	5.27	5.72	5.70	5.61	0.01	0.00	-0.07	0.00
17	5.34	5.41	5.65	5.85	0.04	0.14	0.01	0.22	5.37	5.51	5.67	6.12	0.01	-0.04	-0.01	-0.05

Abbreviation: S: Shoot, R: Root., <sup>a)</sup>Excluded compound (outlier)., <sup>b)</sup>Obs.-Prediction.Table 5. The predicted growth inhibition activities (pI<sub>50</sub>) against rice plant (Ory) and barnyard grass (Ech) of unknown compounds using the two methodology.

No.	Sub.(R)	CoMFA						HQSAR					
		Shoot			Root			Shoot			Root		
		Ech.	Ory.	Dev <sup>b)</sup>	Ech.	Ory.	Dev <sup>b)</sup>	Ech.	Ory.	Dev <sup>b)</sup>	Ech.	Ory.	Dev <sup>b)</sup>
U1	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , 4-Br	5.97	5.18	0.79				5.66	5.28	0.38			
U2	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , 4-CF <sub>3</sub>	6.15	5.16	0.99				5.42	5.35	0.07			
U3	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>a)</sup> -	5.91	5.55	0.36				5.71	5.25	0.46			
U4	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> <sup>a)</sup> -	5.89	5.36	0.53	6.18	5.50	0.68	5.69	5.88	-0.19	5.68	5.48	0.20
U5	2,6-(Cl) <sub>2</sub>				6.41	5.23	1.18				7.01	5.47	1.54
U6	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>				6.56	5.38	1.18				7.54	5.72	1.82
U7	2-Cl, 3-NO <sub>2</sub>				6.27	5.16	1.11				6.57	5.06	1.51

<sup>a)</sup>Substituent on the C13 atom of 1,2,4-oxadiazole ring., <sup>b)</sup>Dev=Ech.-Ory.

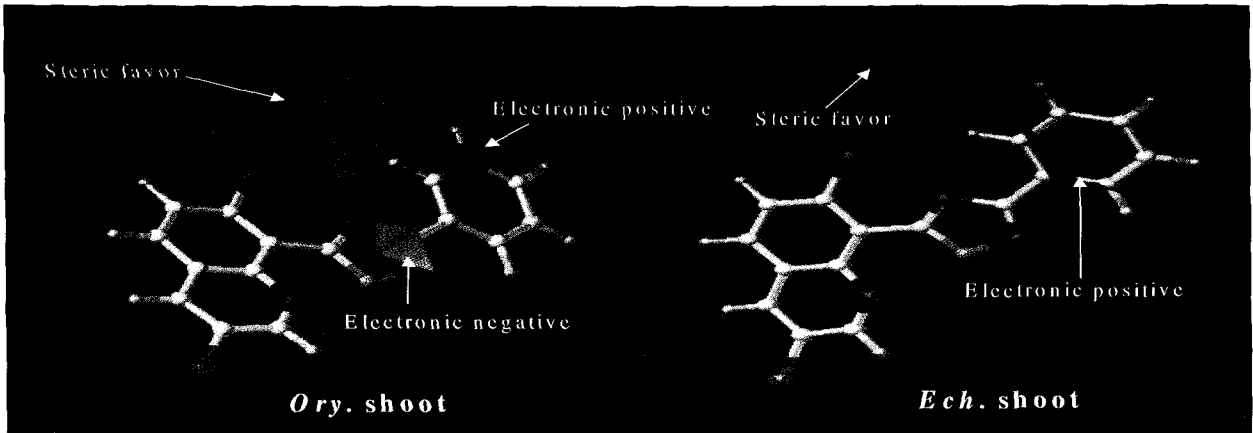


Fig. 3. Steric and electrostatic contour map from CoMFA model for growth inhibitions against shoot of *O. sativa* L. (Ory.) and *E. crus-galli* (Ech).

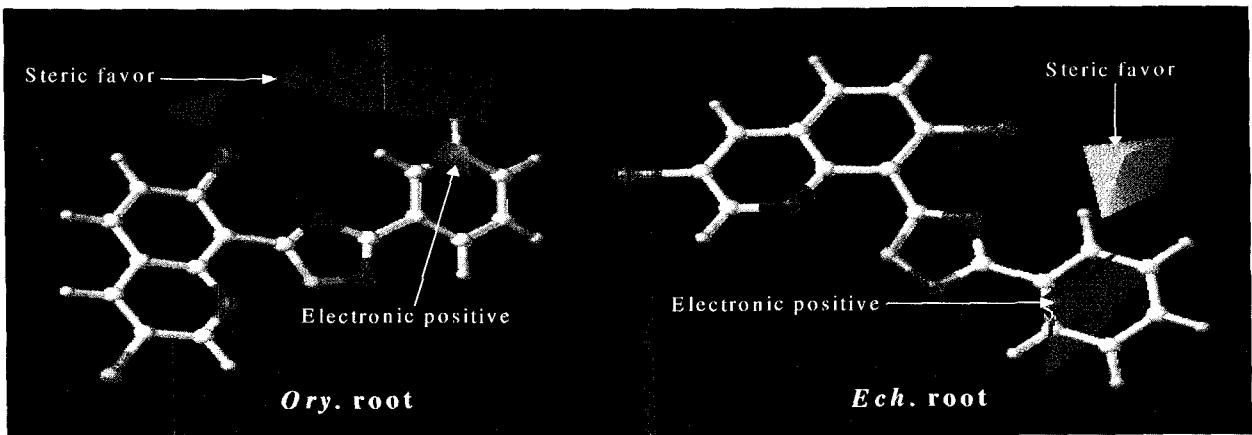


Fig. 4. Steric and electrostatic contour map from CoMFA model for growth inhibitions against root of *O. sativa* L. (Ory.) and *E. crus-galli* (Ech).

이에 의존적이다. 두 초종의 부위 별, 생장 저해활성에 대한 PLS 계산시 제외된 화합물 수는 1~2이었고 잠재변수인 조성의 수는 3~7 범위이었다. 또한, 분자 조각의 수는 4~9이었고 가장 좋은 홀로그램의 길이는 벼의 경우, 257~307 bin 그리고 논피는 97~199 bin 이었다.

이상과 같이 HQSAR 분석 결과가 CoMFA 분석 결과에 비하여 대체로 양호한 결과를 나타내므로 분석 방법이 상이함에 따라 결과가 어떻게 다른지에 대한 정도를 가늠하고자 같은 치환체로서 두 초종의 부위별 생장 저해활성에 관한 예측을 시도하였다.

#### 등고도 분석 및 예측

CoMFA 분석결과 특히, 방제 대상인 논피 줄기 ( $q^2=0.600$  및  $r^2=0.994$ )의 매우 양호한 예측성( $q^2$ )에 근

거한 등고도를 분석하기 위하여 3차원 공간에 일정한 간격으로 놓여있는 격자원자(probe atom)와 약물과의 상관관계를 각각 입체적 성분과 정전기적 성분으로 구분하여 그림 3에는 줄기 그리고 그림 4에는 뿌리의 생장 저해활성에 관한 CoMFA 계수를 등고도(contour map)로 나타내었다.

먼저, 줄기의 경우(그림 3), 벼는 phenyl 고리상 ortho(C16), meta(C17)-위치의 분리된 공간에 입체적으로 큰 치환기와 음하전 그리고 meta(C17)-위치에 양하전이 생성될수록 활성이 증가 할 것이다. 이는 2-chloro-6-fluoro-치환체, 3 및 3-butoxy-치환체, 8 등이 기여하고 있다. 논피는 ortho, meta-위치 사이의 작은 영역에 입체적으로 큰 치환기가 phenyl 고리 안쪽으로 넓은 영역에 양하전이 생성되므로서 2-trifluoromethyl-치환체, 2 및 3-nitro-4-bromo-치환체, 13 등이 치환되

므로서 활성이 개선되고 있음을 시사하고 있다.

뿌리의 경우(그림 4), 벼는 meta-위치에 그리고 논피는 ortho-위치에 입체적으로 큰 치환기가 도입되어야 하며 특히, 논피 뿌리는 줄기의 경우와 마찬가지로 phenyl 고리상 안쪽으로 양하전이 생성될수록 즉, 2, 3 및 13 등과 같은 치환체들에 의하여 활성이 증가 할 것임을 나타내고 있다. 이와 같은 결과는 phenyl 고리상에 입체적으로 큰 치환기가 도입되어야 활성이 개선 될 것임을 시사한 전보(성 등, 2002a)의 결과와 잘 부합된다.

이상과 같은 검토에 따라서 논피만을 선택적으로 제거하기 위한 조건은 ortho-위치에 입체적으로 큰 치환기로서 phenyl 고리상 안쪽 공간에 양하전을 생성할 수 있는 전자 끌개가 도입되어야 할 것으로 판단되었다.

한편, CoMFA 방법과 HQSAR 방법으로 두 초종에 따른 부위별로 높은 생장 저해활성을 나타내는 화합물을 예측한 결과를 표 5에 정리하였다. 이들은 알려지지 않은 화합물(U)들로서 부위별로 약 30~35여 개의 선발된 총 150여개의 화합물 중에서 동일한 치환기로 초종간 생장 저해활성의 차이(Dev.)가 크게 나타나는 선택성이 큰 화합물만을 대상으로 탐색된 것이다. 즉, 벼에는 가능한 작은 생장 저해활성을 미치는 반면에 논피에는 가장 큰 저해활성을 미치므로서 높은 활성과 두 초종간 선택성이 큰 치환체들을 예측하였다.

CoMFA 모델에 의한 예측 결과, 줄기에는 3-ethyl-4-trifluoromethyl-치환체, U2가 그리고 뿌리의 경우에는 2,6-dichloro 및 2,4,6-trichloro-치환체, U5 및 U6이 각각 선발되었다. HQSAR 모델에 의한 예측 결과, 줄기의 경우에는 두 초종간 차이가 없었으나 뿌리의 경우에는 CoMFA 예측과 같은 결과이었다. 따라서 전체적으로 줄기보다는 뿌리에 대한 활성이 더 크고 CoMFA 보다는 HQSAR 방법에 의한 예측 결과가 더 활성이 높은 경향을 나타내었다. 그러므로 두 방법에 의한 예측결과, 두 초종간 뿌리의 경우에 있어서 2,6-dichloro 및 2,4,6-trichloro 치환체, U5 및 U6 ( $\Delta pI_{50}$ =CoMFA: 1.18 및 HQSAR: 1.82) 등은 선택성과 고 활성이 예측되는 화합물이었다.

## 감사의 글

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

## 인용문헌

- BASF (1986) BAS 514H, Selective experimental herbicide for control of *Echinochloa*, *Ceschnomene*, *sesbaria*, and *Denanthe* in rice, BASF AF, Limburgerhof, FRG.
- CMC, (1996) Computational Medical Chemistry, CMC modeling guide, Computer Aided Molecular Design, QSAR. Faculty of pharmacy, Utrecht University: www.cmc.pharm.uu.nl. Netherlands.
- Cramer, R. D. III, S. A. DePriest, D. E. Patterson and P. Hecht (1993) Comparative molecular field analysis. pp. 443-485, *In* 3D QSAR Drug Design. Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Grossmann K. and J. Kwiatkowski (2000) The mechanism of quinclorac selectivity in grasses, *Pestic. Biochem. physiol.* 66:83~91.
- Heritage, T. W. and D. R. Lewis (1999) Molecular hologram QSAR. Ch. 4, 212~225. *In* Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications (ed. Parrill, A. L. and Reddy, M. R.), ACS Symposium Series 719. American Chemical Society, Washington, DC.
- Katekar, G. F. (1979) Auxine: On the nature of the receptor site and molecular requirements for auxine activity. *Phytochemistry* 18:223~233.
- Katekar, G. F. and A. E. Geissler (1983) Structure-activity differences between indole acetic acid auxin on pea and wheat. *Phytochemistry* 22:27~31.
- Kerr, I. D., R. Sankararamakrishnan, O. S. Smart and M. S. P. Sansom (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modelling via simulated annealing and restrained molecular dynamics, *Biophysical Journal* 67:1501~1515.
- Klebe, G. (1993) Structural alignment of molecule, pp.173~199. *In* 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications. (ed. Kubinyi, H.) ESCOM, Leiden.
- Loler, M. and D. Klambt (1985) Auxine-binding protein from coleoptile membranes of corn (*Zea mays* L.) II. Localisation of a putative auxine receptor. *J. Biolog-*

- ical Chem. 260:9854~9859.
- Lewis, D. R. (1997) HQSAR. A new highly predictive QSAR technique. Vol. 1, No. 5. Tripos Technical Notes.
- Seel, M., D. B. Tuner and P. Willett (1999) Effect of parameter variations on the effectiveness of HQSAR analysis. *Quant. Struct. Act. Relat.* 18:245~249.
- Tanaka S., M. Takahashi, Y. Funaki, K. Izumi, H. Takano and Miyakado (1995) Hydrophobicity and Systemic Activities of Fungicidal Triazoles and Blaching Herbicidal Compounds, Ch. 8, 108~119, *In Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry* (ed Hansch, C. and T. Fujita), ACS symposium Series No. 606, American Chemical Society, Washington, D.C. USA.
- Tong, W., Lewis, D. R., Perkins, R., Chen, Y., Welsh, W. J., Goddette, D. W., Heritage, T. W. and Sheehan, D. M. (1998) Evaluation of quantitative structure-activity relationship methods for large-scale prediction of chemicals binding to the estrogen receptor. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 38:669~677.
- Tripos Associates (Ver. 6.9) Sybyl program, 1699 S. Hanley Rd., Suite 303, St. Louis, MO 63144, U. S. A.
- Weiner, M. L. and P. H. Weiner (1973) A study of structure activity relationships of a series of diphenylaminopropanols by factor analysis, *J. Med. Chem.* 16:655~662.
- Wold, S., Albano, C., Dunn, W. J., Edlund, U., Esbensen, K., Geladi, P., Hellberg, S., Johansson, E., Lindberg, W. and Sjostrom, M. (1984) Multivariate data analysis in Chemistry. *In Chemometrics: Mathematics and Statistics in Chemistry* (ed. Kowalski, B. R.) Reidel, Dordrecht, Netherlands. 17-94.
- 구자옥, 한성욱, 천상욱, (1993) Quinclorac 함량감소를 위한 혼합처방의 가능성 연구, *한국잡초학회지* 13 (1):14~18.
- 국용인, 한성욱, 구자옥, (1992) 담후작의 quinclorac 잔류 피해에 대한 경감대책 연구, *한국잡초학회지* 12 (4):387~392.
- 송중환, 이수영, 홍경식, 성낙도, 유응걸 (1999) 새로운 O-Quinolinyloxadiazole 유도체의 합성과 제조활성, *한국농약과학회지* 3(3):1~5.
- 성낙도, 이상호, 김형래, 송중환 (2002a) 제조성 3-Phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinolinyl)-1,2,4-oxadiazole 유도체들의 정량적인 구조와 생장 저해활성의 관계. *한국농약과학회지* 6(4):279~286.
- 성낙도, 이희철 (2002b) 고추 역병균에 대한 3-phenylisoxazole과 3-phenyl-2,5-dihydroisoxazol-5-one 유도체들의 살균 활성에 관한 비교 분자장 분석 (CoMFA), *한국농약과학회지* 6(2):72~79.
- 성낙도, 김기현 (2002c) 고추역병균에 대한 2-N-benzyl-5-phenoxy-3-isothiazolone 유도체의 살균활성에 관한 비교분자 유사성 지수분석(CoSIA)과 홀로그램 구조-활성관계(HQSAR), *한국농약과학회지* 6(3):209~217.
- 성낙도 (2003a) 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발. III. 3D QSAR 기법들과 컴퓨터를 이용한 분자설계(CAMD), *한국농약과학회지* 7(1):1~11.
- 성낙도, 옥환석, 송중환, 이용구 (2003b) N-치환 phenyl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide와 N-치환 phenyl-3,4-dimethylmaleimide 유도체의 생장 저해활성에 관한 비교 분자장 분석(CoMFA), *한국농약과학회지*, 7(2):75~82.



---

**Comparative molecular field analysis (CoMFA) and holographic quantitative structure-activity relationship (HQSAR) on the growth inhibition activity of the herbicidal 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinoliny)-1,2,4-oxadiazole derivatives**

Nack-Do Sung\*, Sang-Ho Lee<sup>1</sup>, Jong-Hwan Song<sup>1</sup> and Hyoung-Rae Kim<sup>1</sup> (*Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agricultural & Life Sciences, Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chung-nam National University, Daejeon 305-764, Korea\**, *Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-606, Korea<sup>1</sup>*)

**Abstract :** A series of new quinclorac family, herbicidal 3-phenyl-5-(3,7-dichloro-8-quinoliny)-1,2,4-oxadiazole derivatives as substrate were synthesized and their growth inhibition activity ( $pl_{50}$ ) against root and shoot of rice plant (*Oryza sativa L.*) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) were determined. And then comparative molecular field analysis (CoMFA) and molecular holographic quantitative structure-activity relationship (HQSAR) were compared in terms of their potential for predictability. The statistical results were suggested that HQSAR based model had better predictability than CoMFA model. The selective factors to remove barnyard grass take electron withdrawing groups which can be created positive charge and steric bulky on the phenyl ring. Results revealed that the unknown 2,6-dichloro-substituent, U5 and 2,4,6-trichloro-substituent, U6 ( $\Delta pl_{50}$ =CoMFA: 1.18 & HQSAR: 1.82) were predicted as compound with higher activity and selectivity.

---

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