

새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 제초활성에 관한 HQSAR 모델과 높은 활성 화합물의 예측

성낙도* · 김대황¹ · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, 한국화학연구원 생리분자 합성 연구팀¹

요약: 일련의 새로운 기질 분자로서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 구조 변화와 그에 따른 발아 전, 논피 (*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 분자 홀로그래피적(H) QSAR 관계를 연구하였다. 그 결과로부터 높은 제초활성 화합물들이 유도된 HQSAR 모델에 의하여 예측되었다. 가장 양호한 HQSAR 모델은 분자조각 크기(7~10bin) 조건에서 유도된 모델(VI-1)이었다. 제초활성에 관한 HQSAR 모델(VI-1)은 높은 예측성(r^2_{cv} , 또는 $q^2=0.646$)과 상관성($r^2_{ncv}=0.917$)에 근거하여 양호한 통계값들을 나타내었다. 그리고 HQSAR 기여도로부터 가장 낮은 제초활성은 4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy 고리(pred.pl₅₀=-3.20)에 의존적이었다. 특히, (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide 유도체의 R=4-fluoro, X=isobutoxy 치환체인 4-isobutoxyphenoxy-N-(4-fluorophenyl)propionamide (P2)는 가장 높은 제초활성(pred.pl₅₀=9.12)을 나타내는 화합물로 예측되었다. (2005년 11월 14일 접수, 2005년 12월 20일 수리)

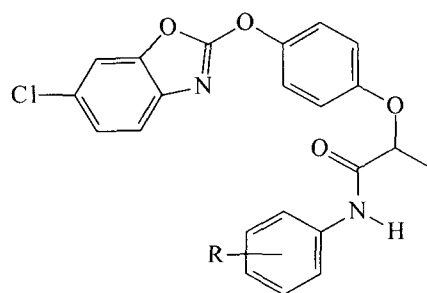
Key words : 고 활성 화합물의 예측, 논피(*Echinochloa crus-galli*), 제초활성, 2-(4-(6-클로로-2-벤조아조일옥시)-페녹시)-N-페닐프로피온아마이드 유도체, HQSAR 모델.

서 론

1970~1980년대에 소개된 aryloxyphenoxypropionate계 제초성 화합물은 acetyl-CoA carboxylase (ACCCase: EC 6.4.1.2) 저해제로서(Copping 및 Hewitt, 1998) 식물체 내에서 ACCCase의 촉매작용으로 진행되는 지방의 생합성 과정 중, malonyl CoA의 생성을 저해함으로써 제초작용을 나타낸다(Lichtenthaler, 1990). 이들 제초제는 벼에 대한 선택성이 낮아 약해를 발현하는 단점이 있으며 이러한 현상은 초종별로 작용점에 도달하는 유효성분의 농도가 다른 감수성의 차이에 따른 것으로 이해되고 있다(Hoppe 등, 1985).

근래, aryloxyphenoxypropionate계 제초성 화합물에 관한 연구들로는 Fenoxaprop-ethyl계 제초제들의 첫 단계 대사 과정인 de-esterification에 관한 pH의 영향(Zablotowicz 등, 2000), 자유 라디칼을 포함하는 반응성이 큰 oxygen species가 ethylene 합성과정에서 세포막 지질분자의 과산화 증가(Arora 등, 2002) 및 fluazifop-butyl의 제초성 발현 메커니즘을 명확하게 밝히기 위한 연구(Luo 등, 2004) 등이 보고되었다. 또한, 저자와

공동 연구자들(성 등, 1999, 2000a, 2000b)은 Fenoxaprop-ethyl계 화합물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 N-phenyl 치환체들에 의한 발아전 후, 벼와 논피의 제초활성에 미치는 2D-QSAR에 관하여(Hansch 등, 1995) 연구하였으며 특히, 전보(성 등, 2005)에서는 3D-QSAR에 대하여(Kubinyi, 1993) 검토한 바 있다.



R=miscellaneous

Fig. 1. General structure of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives as substrate molecule.

*연락처

본 연구에서는 기질 분자로서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide 유도체(Fig. 1)들의 구조 변화와 발아 전 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 관계를 분자 홀로그램(H) QSAR 방법(Lewis, 1997)으로 검토하고 유도된 모델에 기초하여 제초활성에 기여하는 골격(atomic contributions)에 관한 정보를 바탕으로 ACCase 저해활성을 개선할 수 있는 높은 제초활성 화합물들을 예측하였다.

재료 및 방법

기질 분자로서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide 유도체들의 *N*-phenyl 고리상 R-치환기의 변화에 따른 발아 전, 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초 활성값들은 전보(성 등, 2000b)의 자료를 활용하였다.

HQSAR 설명인자의 계산

분자 모델링과 PLS (partial least square) 분석은 Sybyl (Ver. 7.1) 소프트웨어(Tripos Inc.)를 사용하였다. 또한, 27개의 화합물로 구성된 training set에 대하여 HQSAR 모델을 유도하였으며 활성값을 기준(상,중,하)으로 구분된 각 그룹에서 선택된 4개 화합물을 test set으로 정하고 유도된 모델들의 예측성을 평가하였다. 제초 활성 값과 분자조각 크기 사이의 관계를 알아보기 위하여 atoms, bonds 및 connections 파라미터를 기본적으로 선택한 다음, 분자 조각의 수를 2~10 bin 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램(Heritage 등, 1999) 길이(53~401)를 넓게 선택하여 계산을 실행하였다. 이에 따른 분자 홀로그램 길이 조건에서 다양한 분자조각 특징(atoms, bonds, connections, hydrogens 및 chirality)들의 조합에 따른 몇가지 모델들을 유도하였다. 여기에서는 분자 조각의 크기가 7~10인 경우에 가장 양호한 통계값을 얻을 수 있었으며 그 조건에서 분자 조각의 특징들을 변화시켜 최종적으로 가장 좋은 통계값을 갖는 HQSAR 모델을 탐색하였다.

HQSAR-PLS의 계산

분자 홀로그램의 계산은 화합물의 수에 분자 홀로그램의 길이를 곱한 차원의 자료를 계산하여 얻어진다. 또한, PLS 계산으로부터(Mager, 1988) 적정한 성분의 수는 예측의 가장 작은 표준 오차에 연관되어 있다. 예측력(q^2)은 leave-one-out (LOO) cross-validation 과정에 의하여 결정된 다음에 적정한 주성분의 수를

사용하여 cross-validation하지 않고 유도되는 모델에 대하여 최종 PLS 분석을 실행한다(Stahle 등, 1988). 그리고 각 분자조각 중에 포함된 정보는 기본적으로 H 원자, 수소결합 주계와 받계(donor 및 acceptor) 및 키랄성(chirality)이 제외된 채로 atoms, bonds 및 connections들이 홀로그램을 생성하는데 사용된다. Training set

Table 1. Observed herbicidal activities (obs.pI₅₀) against pre-emergence barnyard grass of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives and predicted activities (pred.pI₅₀) by HQSAR model and their deviation (Dev.)

No.	Substituents (R)	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	2-n-Pr	4.51	4.44	0.07
2 ^{c)}	2-F	4.93	5.43	-0.50
3	2-Cl	5.35	4.99	0.36
4	2-Me	5.33	5.43	-0.10
5	2-MeO	5.35	5.14	0.21
6	2-MeCO	4.69	4.60	0.09
7 ^{c)}	3-MeO	5.35	4.94	0.41
8	3-OH	4.84	5.05	-0.21
9	4-Me	4.92	5.05	-0.13
10	4-MeO	5.00	5.04	-0.04
11	4-phenyl.	4.26	4.21	0.05
12	4-CN	4.86	4.83	0.03
13	4-CNCH ₂ -	4.84	4.72	0.12
14 ^{c)}	4-MeCO ₂ -	4.60	4.63	-0.03
15	4-EtOCOCH ₂ -	4.50	4.59	-0.09
16	4-MeOCOCH ₂ -	4.49	4.59	-0.10
17	2-Me, 4-MeO-	4.86	4.81	0.05
18	2,4-(Me) ₂	4.94	4.75	0.19
19	2-Me, 4-OH	4.73	4.87	-0.14
20	2-Me, 4-EtOCOCH ₂ O-	4.97	4.31	0.66
21 ^{c)}	2-Me, 4-n-BuO	4.29	4.51	-0.22
22	2-Me, 4-CO ₂ H	4.55	4.51	0.04
23	2,6-F ₂	4.91	5.14	-0.23
24	2,6-(Et) ₂	2.83	2.79	0.04
25	2,4,5-F ₃	4.89	5.00	-0.11
26	2-Me, 4-HO ₂ CCH ₂ O-	3.98	4.42	-0.44
27	2-Me, 4-MeCO ₂ -	4.15	4.25	-0.10
28	2-Cl, 4-MeCO ₂ -	3.43	3.28	0.15
29	2-Cl, 4-EtOCO-	2.82	3.00	-0.18
30	2-Cl, 4-EtOCOCH ₂ O-	3.40	3.43	-0.03
31	2,6-Cl ₂ , 3-Me	3.29	3.47	-0.18
	Ave. ^{d)}			0.153
	Test. Ave. ^{e)}			0.290

^{a)}Predicted values by the best HQSAR model (VI-1),
^{b)}difference of observed (obs.pI₅₀) values and predicted (pred.pI₅₀) values, ^{c)}test set compound, ^{d)}average residual of training set, ^{e)}average residual of test set.

Table 2. The HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters using the best fragment distinction (atoms, bonds & connections) in case of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives

Models	Fragment size	Best Length	Statistical parameters ^{a)}				
			$r_{cv.}^2(q^2)$	SE _{cv.} ^{b)}	$r_{ncv.}^2$	SE _{ncv.} ^{c)}	NC ^{d)}
I	2~5	151	0.487	0.579	0.853	0.310	5
II	3~6	83	0.530	0.555	0.891	0.267	5
III	4~7	97	0.582	0.511	0.888	0.265	4
IV	5~8	97	0.612	0.492	0.910	0.238	4
V	6~9	59	0.604	0.497	0.878	0.276	4
VI ^{e)}	7~10	97	0.609	0.494	0.904	0.244	4

^{a)}Training set, n=27 & test set, n=4., ^{b)}standard error estimate in case of cross-validated (cv), ^{c)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{d)}optimum number of component, ^{e)}the best of fragment size (bin).

Table 3. The HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using *fragment size* default (7~10) in case of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives

Models	Fragment distinctions	Best Length	Statistical parameters				
			$r_{cv.}^2(q^2)$	SE _{cv.} ^{a)}	$r_{ncv.}^2$	SE _{ncv.} ^{b)}	NC ^{c)}
VI-1 ^{d)}	Atoms & bonds ^{e)}	59	0.646	0.470	0.917	0.228	4
VI	Connections	97	0.609	0.494	0.904	0.244	4
VI-2	Hydrogen Atoms	71	0.518	0.561	0.917	0.233	5
VI-3	Donor & Acceptor	71	0.431	0.610	0.919	0.230	5
VI-4	Chirality ^{f)}	71	0.331	0.661	0.903	0.252	5

^{a)}Standard error estimate: in case of cross-validated (cv), ^{b)}standard error estimate: in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the best model, ^{e)}the *atoms* and *bonds* flags are turned on, ^{f)}this option is used by combining with all fragment distinction.

로부터 유도된 모델들은 test set에 의하여 활성이 예측된다. 그러므로 양호한 모델의 척도는 예측성을 의미하는 q^2 값($r_{cv.}^2$)=0.50 이상 그리고 상관성 즉, 적합성은 $r_{ncv.}^2$ =0.90 이상일 경우이다. 따라서 최종 HQSAR 결과는 PLS 분석 결과들에 의하여 색깔로 암호화 된 기여도(contribution map)로 해석된다.

높은 활성 분자의 예측

기질 유도체들의 제조활성에 관한 VI-1모델을 유도한 다음, 기여도(Fig. 3)로부터 제조활성에 기여하지 않는 6-chloro-2-benzoxazolyloxy 고리(X)를 삭제한 나머지 부분인 (X)-phenoxy-N(R)-phenylpropionamide 분자(Fig. 4)에 대하여 optimize QSAR tool을 적용하여 활성 증가가 예측된 X- 및 R-치환기를 갖는 309개 화합물군을 각각 구 하였다. 최종적으로 X- 및 R-치환기 군을 조합하여 도입함으로써 가장 높은 활성을 나타낼 것으로 예측되는 화합물(P1~P8)을 탐색하였다. 여기에서 탐색된 화합물들의 예측치 계산은 다음의 순서에 따랐다. 즉, 높은 활성이 예측된 치환기들이 도입된 화합물들을 기존 31개의 data set 화합물들이

들어있는 data base에 넣고 PLS table로 삽입한 후 VI-1 모델이 갖는 분자의 특징에 관련된 선택된 조건 (Table 3)에서 PLS 분석을 실시하여 새로운 화합물들의 예측치를 계산하고 기여도(Fig. 5)를 얻었다.

결과 및 고찰

분자 조각과 특징의 영향

일련의 기질 유도체 별, N-phenyl 고리상의 R-치환기들이 변화함에 따라 발아 전, 논피에 대하여 관측된 제조 활성값(obs.pl₅₀)을 Table 1에 정리하였다. 가장 높은 관측값(pl₅₀=5.35)을 나타내는 화합물은 3-methoxy, 2-methoxy 및 2-chloro-치환체들이었다. 그리고 부분 최소자승(PLS)법으로 계산된 HQSAR VI-1 모델에 의하여 예측된 제조 활성값(pred.pl₅₀) 및 이들 두 값의 차이값(Dev.)을 정리하였다. 모델을 유도한 training set과 모델의 예측성을 평가하기 위한 test set의 평균편차가 비교적 낮은 편이어서 선택된 VI-1 모델이 양호한 예측성을 갖는 모델임을 알았다.

선택된 모델(VI-1)이 유도되는 과정을 설명하기 위

하여 Table 2에는 제초 활성에 대한 분자 조각크기의 영향을 조사하여 정리하였다. 그 결과, VI 모델은 분자 조각의 크기가 7~10 bin이고 best length가 97일 경우에 주 성분수가 4이었으며 cross-validated r_{cv}^2 즉, $q^2=0.609$ 그리고 non-cross-validated $r_{ncv}^2=0.904$ 로 양호한 예측성과 상관성을 나타내었다. 이러한 분자 조각의 크기 조건(7~10 bin)에서 Table 3에는 조각의 특징을 탐색한 바, atoms/bonds 특징만을 감안하였을 경우(on)에 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내는 모델(VI-1)을 얻었다. 왜냐하면, Table 2에서 VI 모델보다 IV 모델이 더 좋은 통계치를 나타내었으나 다양한 분자 특성들을 조합하여 유도한 결과, VI-1 모델보다 다소 낮은 통계치를 보였기 때문이다. 뿐만 아니라, IV 모델은 활성 화합물의 예측 과정에서 VI-1 모델에 비교하여 낮은 활성값을 갖는 화합물들이 예측되었기 때문에 VI 모델을 대상으로 선정된 VI-1 모델을 가장 양호한 HQSAR 모델로 선택하였다.

Fig. 2에는 제초활성에 관한 관측값과 유도된 VI-1 모델에 의하여 계산된 예측값과의 비례 관계를 나타내었다. 대체로 양호한 직선관계를 보이므로 예측성이 좋은 무난한 모델임을 알 수 있었으며 VI-1 모델 뿐만 아니라, 이 직선 관계식 [$Pred.pI_{50}=0.910Obs.pI_{50}+0.419$ ($n=31, s=0.227, F=236.66, q^2=0.875$ 및 $r=0.944$)]을 이용하여 예측값을 예상할 수 있을 것으로 믿어진다.

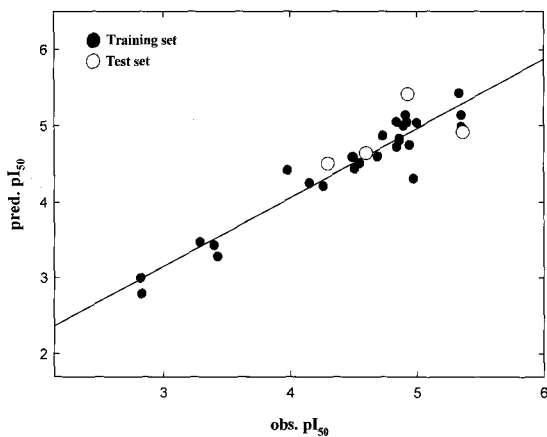


Fig. 2. Relationships between observed herbicidal activity ($obs.pI_{50}$) and predicted values ($pred.pI_{50}$) by the best HQSAR model (VI-1). For data set: $Pred.pI_{50}=0.910Obs.pI_{50}+0.419$ ($n=31, s=0.227, F=236.66, q^2=0.875$ & $r=0.944$).

기질 분자의 기여도

HQSAR 모델(VI-1)이 나타내는 기여도를 분석하기 위하여 모델에 의하여 예측된 가장 큰 제초활성을 보

인 2-methyl 치환체(4: $pred.pI_{50}=5.43$)와 가장 낮은 제초활성을 보인 2,6-diethyl 치환체 (24: $pred.pI_{50}=2.79$)에 대한 기여도를 비교하기 위하여 Fig. 3에 두 화합물의 기여도를 나타내었다. 일반적으로 HQSAR 결과는 CoMFA와 CoMSIA에서와 같은 특성 장(field)에 의한 표현이 아닌 최종 PLS 분석 결과들에 의하여 색깔로 암호화 된 기여도(contribution map)로 해석된다. 분자 내 초록색에 근접할수록 활성에 기여하는 부분이고 붉은색에 근접할수록 활성에 기여하지 않는 부분이며 회색은 중간정도의 활성을 나타낸다.

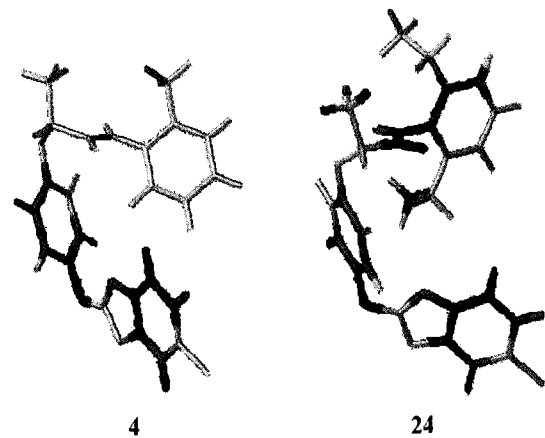


Fig. 3. Atomic contributions to herbicidal activity (pI_{50}) against pre-emergence barnyard grass of substrate molecules: The methyl (4) and 2,6-diethyl (24) substituent are shown in capped sticks., Red color denotes the lowest contribution to herbicidal activity while gray color signifies average contribution.

HQSAR 모델(VI-1)의 기여도(Fig. 3)에서는 제초활성에 기여하는 부분을 찾을 수 없었지만 N-phenyl기의 R-치환기가 달라짐에 따라 N-phenyl 고리상의 골격 부분들이 활성에 기여하는 변화를 나타냄을 확인하였다. 이와 같은 변화를 통하여 HQSAR 모델(VI-1) 조건에서 R-치환기와 활성에 기여하지 않는 4-(6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy)phenoxy 중, 6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy 고리의 구조 변형을 통하여 활성이 증가하는 화합물을 탐색할 수 있을 것으로 판단되었다.

활성 분자의 예측 모델

기질 유도체(Fig. 1)의 제초활성에 대한 기여도(Fig. 3)에서 활성에 기여하지 않는 4-(6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy)phenoxy group 중, 6-chloro-2-benzoxazolyl-oxy 고리(X)를 삭제한 (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide 유도체(Fig. 4)의 제초활성을 예측하기 위한 PVI-1 모델

이 유도되는 과정을 설명하기 위하여 Table 4에는 제조 활성에 대한 분자 조각 크기의 영향을 조사하여 정리하였다. 그 결과, PVI 모델은 분자 조각의 크기가 7~10 bin이고 best length가 257일 경우에 주 성분수가 5 이었으며 $q^2=0.837$ 그리고 $r^2_{ncv}=0.991$ 로 양호한 예측성과 상관성을 나타내었다. 이러한 분자 조각의 크기 조건(7~10 bin)에서 Table 5에는 조각의 특징을 탐색한 바, atoms/bonds 특징만을 감안하였을 경우에 $q^2=0.918$ 그리고 $r^2_{ncv}=0.997$ 로 가장 높은 예측성과 상관성을 나타내는 PVI-1 모델을 얻었다

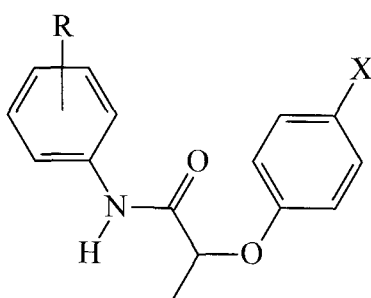


Fig. 4. Structure of predicted (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide derivatives (P1~P8) from the atomic contribution maps by the HQSAR model (VI-1).

여기에서 (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide 유도체에 관한 PVI-1 모델의 통계값들이 기질 유도체의 제조활성에 관한 VI-1 모델에 비하여 현저히 양호한 값들(r^2_{cv} 및 $r^2_{ncv}=VI-1 < PVI-1$)을 보이는 이유는 PVI-1 모델 유도시 VI-1 모델에 의한 optimize QSAR tool을 사용하여 예측된 활성값들을 사용하였기 때문이다.

예측된 활성 분자와 기여도

HQSAR 모델(VI-1)을 근거로 optimizing QSAR tool을 적용하여 N-phenyl기에 다양한 R-치환기를 도입하거나 제조활성에 기여하지 않는 것으로 나타난 6-chloro-2-benzoxazolyloxy 고리를 삭제하고 PVI-1 모델을 근거로 O-phenyl 고리상 X-치환기의 구조적 수식을 통하여 개선된 제조활성을 나타낼 것으로 예측된 화합물들(P1~P8)을 탐색하여 Table 6에 정리하였다. Data set 중 제일 큰 예측값을 나타낸 R=2-methyl 치환체(2) (pred.pI₅₀=5.43)에서 활성에 기여하지 않은 6-chloro-2-benzoxazolyloxy group을 배제한 phenoxy-N-(2-methylphenyl)propionamide (P1)의 예측값은 pred.pI₅₀=8.63 이었다. 그러므로 6-chloro-2-benzoxazolyloxy group이 활성에 기여하지 않는 예측값은 pred.pI₅₀=-3.20 이라고 가

Table 4. The HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters using fragment distinction (atoms, bonds & connections) in case of (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide derivatives

Models	Fragment size	Best Length	Statistical parameters ^{a)}				
			$r^2_{cv}(q^2)$	SE _{cv} ^{b)}	r^2_{ncv}	SE _{ncv} ^{c)}	NC ^{d)}
PI	2~5	151	0.741	0.393	0.946	0.179	5
PII	3~6	151	0.781	0.362	0.970	0.135	5
PIII	4~7	71	0.858	0.292	0.978	0.115	5
PIV	5~8	151	0.834	0.315	0.987	0.087	5
PV	6~9	59	0.857	0.292	0.977	0.116	5
PVI ^{e)}	7~10	257	0.837	0.312	0.991	0.075	5

^{a)}Training set, n=27 & test set, n=4., ^{b)}standard error estimate in case of cross-validated (cv), ^{c)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{d)}optimum number of component, ^{e)}the best of fragment size (bin).

Table 5. The HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (7~10) in case of (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide derivatives

Models	Fragment distinctions	Best Length	Statistical parameters				
			$r^2_{cv}(q^2)$	SE _{cv} ^{a)}	r^2_{ncv}	SE _{ncv} ^{b)}	NC ^{c)}
PVI-1 ^{d)}	Atoms & bonds ^{e)}	59	0.918	0.222	0.997	0.040	5
PVI	Connections	257	0.837	0.312	0.991	0.075	5
PVI-2	Hydrogen Atoms	199	0.761	0.378	0.974	0.125	5
PVI-3	Donor & Acceptor	401	0.728	0.403	0.974	0.125	5
PVI-4	Chirality ^{f)}	257	0.692	0.429	0.980	0.110	5

^{a)}Standard error estimate: in case of cross-validated (cv), ^{b)}standard error estimate: in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the best model, ^{e)}the atoms and bonds flags are turned on, ^{f)}this option is used by combining with all fragment distinction.

Table 6. Predicted herbicidal activities (pred.pI₅₀) of (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide derivatives by the two models, VI-1 and PVI-1.

No.	Substituents		VI-1		PVI-1		Dev. ^{c)}
	(R)	(X)	Pred.	Dev. ^{a)}	Pred.	Dev. ^{b)}	
P1	2-methyl	H	8.63	3.20	8.64	3.21	-0.01
P2	4-Fluoro	Isobutoxy	9.12	3.69	9.06	3.63	0.06
P3	4-Difluorophosphino	Isobutoxy	9.10	3.67	8.95	3.52	0.15
P4	4-Fluoro	Vinyloxy	9.08	3.65	9.03	3.60	0.05
P5	4-Fluoro	1-Propenyloxy	9.08	3.65	9.03	3.60	0.05
P6	4-Difluorophosphino	Vinyloxy	9.06	3.63	8.92	3.49	0.14
P7	4-Difluorophosphino	1-Propenyloxy	9.05	3.62	8.92	3.49	0.13
P8	4-Phosphino	Isobutoxy	8.98	3.55	8.88	3.45	0.10

^{a,b)}Difference between predicted values by the two models and the highest predicted herbicidal activity in this study (4: pred.pI₅₀=5.43), ^{c)}difference between predicted values by the two models.

정할 수 있다. 그리고 두 모델(VI-1 및 PVI-1)에 의하여 예측된 활성값들이 매우 작은 오차(Dev.=-0.01~0.14)를 나타내므로 구조수식 전, 화합물의 활성예측 모델(VI-1)로 구조수식 후, 화합물에 대한 활성값들을 예측할 수 있음을 잘 설명하고 있다. 따라서 두 모델은 별개의 모델이 아니라, 같은 모델로 간주된다. 왜냐하면, PVI-1 모델 유도 시 VI-1 모델을 사용하여 예측된 활성값들을 사용하였기 때문이다.

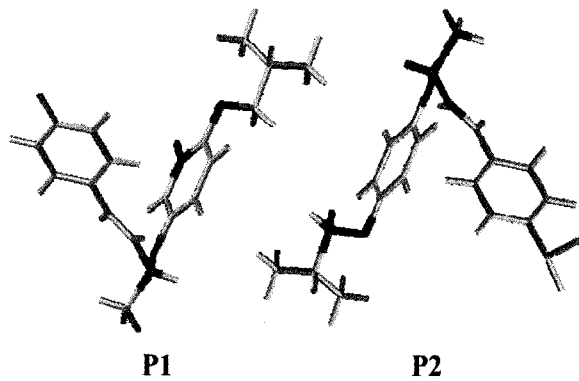


Fig. 5. Atomic contributions to predicted herbicidal activity (pred.pI₅₀) against pre-emergence barnyard grass of (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide derivatives: The P2 and P3 are shown in capped sticks., Green color denotes the greatest contribution to herbicidal activity while gray color signifies average contribution.

한편, 개선된 제조활성을 나타낼 것으로 예측된 X=isobutoxy 치환체인 고 활성 화합물(P2~P3)에 대한 기여도를 Fig. 5에 제시하였다. 이들 고 활성 화합물들이 높은 활성을 나타내는 이유는 R-치환기들이 비교적 높은 소수성을 나타내는(Table 1) 영향으로 인한 결과일 것이라는 견해에 대하여는 숙단하기 어렵다.

6-chloro-2-benzoxazolyloxy 고리 대신에 도입되는 X-치환기에 따라 분자 골격 중, 활성에 기여하는 부위가 다소 다르기는 하였으나 분자 구조를 수식하기 전, 화합물들의 기여도(Fig. 3)에 비하여 분자 구조상에서 많은 부분이 제조활성에 기여하는 개선된 활성(푸른색)을 나타내었다. 그러므로 제조활성이 가장 크게 개선된 화합물로는 (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide 분자에서 R- 및 X-치환기가 변화된 R=4-fluoro, X=isobutoxy-치환체(P2) 및 R=4-difluorophosphino, X=isobutoxy-치환체(P3)들이었다. 따라서 이들 P1~P8 화합물이 나타내는 활성값(pred.pI₅₀=8.98~9.12)은 HQSAR 모델(VI-1)에 의하여 가장 높은 예측치를 보인 2-methyl-치환체(4) 보다 크게 증가된(Δpred.pI₅₀=3.20~3.69) 제조활성 값들이 예상되었다.

Amide계 제초제로서 상용화된(Tomlin, 2000) 제제에 대하여 HQSAR 모델(VI-1)을 적용한 결과, 제제별 예측값(pred.pI₅₀)은 beflubutamide(6.66), clomeprop(7.84), mefenacet(7.47) 및 napropananilide(7.60) 등 이었다. 따라서 여기에서 예측된 화합물(P1~P8)들이 제조활성 값 측면에서는 상용화된 제제들에 비하여 비교우위적으로 높은 경향을 나타내고 있으며 이중 mefenacet는 주로 논피(*Echinochloa crus-galli*) 방제에 사용하는 것으로 알려져 있다.

이상과 같은 검토 결과를 토대로 N-phenyl 고리상에 새로운 R-치환기의 도입과 6-chloro-2-benzoxazolyloxy 고리(X)의 구조변형을 통하여 acetyl-CoA carboxylase 저해제로서 제조활성이 개선 될 것으로 판단되는 (X)-phenoxy-N-(R)-phenylpropionamide 유도체들을 예측할 수 있었다. 그러므로 다음 연구로는 높은 활성을 나타낼 것으로 예측된 화합물들의 발아 전, 논피에 대한 제조활성을 확인하기 위한 일련의 연구를 시도하고자 한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로(No. R11-2002-100-03005) 수행되었음.

인용문헌

- Arora, A., R. K. Sairam and G. C. Srivastava (2002) Oxidative stress and antioxidative system in plants, *Curr. Sci.* 82:1227~1238.
- Copping, L. G. and H. G. Hewitt (1998) Chemistry and Mode of Action of Crop Protection Agents, The Royal Society of Chemistry, London. pp.17~44.
- Hansch, C. and A. Leo (1995) Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. ACS Professional Reference Book. American Chemical Society, Washington, DC.
- Heritage, T. W. and D. R. Lowis (1999) Molecular Hologram QSAR. Ch. 4., *In Rational Drug Design; Novel Methodology and Practical Applications* (ed. Parrill, A. L. and M. R. Reddy), ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC.
- Hoppe, H. H. and H. Zacher (1985) Inhibition of fatty acid biosynthesis in isolated bean and maize chloroplasts by herbicidal phenoxy-phenoxypropionic acid derivatives and structurally related compounds. *Pestic. Biochem. Physiol.* 24:298~305.
- Kubinyi, H. (1993) 3D QSAR Drug Design, Theory, Methos and Applications, ESCOM. 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.
- Lowis, D. R. (1997) HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. Tripos Technical Notes, Vol. 1.(5).
- Luo, X. Y., Y. Sunohara, and H. Matsumoto (2004) Fluazifop-butyl causes membrane peroxidation in the herbicide-susceptible broad leaf weed bristly starbur (*Acanthospermum hispidum*). *Pesticide Biochem. & Physiol.*, 78:93~102.
- Mager, P. P. (1988) *Multivariate Chemometrics in QSAR: A Dialogue*. Letchworth, Hertfordshire, England, Wiley.
- Stahle, L. and S. Wold (1988) *Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research*, *Progr. Med. Chem.* 25:292~334,
- Tomlin, C. D. S. (2000) *A World Compendium: The Pesticide Manual*. 11th Ed., British Crop Protection Council, 49 Downing St., Farnham, Surrey, UK.
- Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.,
- Zablutowicz, R. M., R. E. Hoagland, W. J. Staddon and M. A. Locke (2000) Effects of pH on chemical stability and de-esterification of Fennoxaprop-ethyl by purified enzymes, bacterial extracts, and soils. *J. Agric. Food Chem.* 48:4711~4716.
- 성낙도, 이상호, 장해성, 김대황, 김진석 (1999) 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체중 N-phenyl 치환체들에 의한 벼와 피의 선택적 제초 활성에 미치는 구조-활성관계. *한국농약과학회지* 3(3):11~19.
- 성낙도, 이상호, 류재욱, 우재준, 구동완, 김대황 (2000a) 발아전 후 벼의 약해에 미치는 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들 중 N-phenyl 치환기의 효과. *한국농화학회지* 43(1):52~56.
- 성낙도, 이상호, 고영관, 이경모, 김대황, 김태준 (2000b) 수답에서 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체중 N-phenyl 치환체들의 제초성. *한국농약과학회지* 4(2):21~28.
- 성낙도, 정훈성 (2005) 새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolylloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 제초활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계. *한국응용생명화학회지* 48(3):252~257.

Molecular Holographic QSAR Model on the Herbicidal Activities of New Novel 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide Derivatives and Prediction of Higher Activity Compounds

Nack-Do Sung*, Dae-Whang Kim¹ and Hoon-Sung, Jung (*Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea, and ¹Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong-Ku, Daejeon 305-600, Korea*)

Abstract: The herbicidal activities against pre-emergence barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) by a series of new 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives as substrate molecule were studied using molecular holographic (H) quantitative structure activity relationships (HQSAR) methodology. From the based on the findings, the higher herbicidal active compounds are predicted by the derived HQSAR model. The best HQSAR model (VI-1) was derived from fragment distinction combination of atoms/bonds in fragment size, 7~10 bin. The herbicidal activities from atomic contribution maps showed that the activity will be able to increased according to the R-substituents variation of the *N*-phenyl ring and change of 6-chloro-2-benzoxazolyloxy group. Based on the results, the statistical results of the best HQSAR model (VI-1) exhibited the best predictability and fitness for the herbicidal activities based on the cross-validated value ($q^2=0.646$) and non cross-validated value ($r_{ncv}^2=0.917$), respectively. From the graphical analyses of atomic contribution maps, it was revealed that the lowest herbicidal activities depends upon the 4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy group ($\text{pred.pl}_{50}=-3.20$). Particularly, the R=4-fluoro, X=isobutoxy substituent (P2) of (X)-phenoxy-*N*-(R)-phenylpropionamide derivative is predicted as the highest active compound ($\text{pred.pl}_{50}=9.12$).

Key words : 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamides, herbicidal activity, *Echinochloa crus-galli*, HQSAR model, prediction of higher activity compounds.

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