

새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들의 제초활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계

성낙도* · 정훈성

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

3D-QSAR on the Herbicidal Activities of New 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide Derivatives

Nack-Do Sung* and Hoon-Sung Jung

Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea

Received July 18, 2005; Accepted August 30, 2005

Three-dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs) for the herbicidal activities against pre-emergence barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) by new 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives were studied quantitatively using comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methodologies. The best CoMFA model (AI-2) and CoMSIA model (AII-4) were derived from an atom based fit alignment and a combination of CoMFA fields. The herbicidal activities from CoMFA and CoMSIA contour maps showed that the activity will be able to be increased according to the substituents variation on the N-phenyl ring.

Key words: 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamides, herbicidal activity, pre-emergence barnyard grass, CoMFA & CoMSIA model.

서 론

Fenoxaprop-ethyl계 제초성 화합물인 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체들은 acetyl-CoA carboxylase (ACCCase: EC 6.4.1.2) 저해제¹⁾로서 주로 광엽작물 재배시기에 발생하는 화분과 잡초를 방제하기 위하여 발아 후, 처리 밭 제초제로서 개발되었다.²⁾ 이들 유도체들은 식물체 내에서 ACCCase의 촉매작용으로 진행되는 지방의 생합성 과정 중, malonyl CoA의 생성을 저해함으로써 제초작용을 나타내며^{3,4)} ACCCase가 이들 제초제의 주요 작용점으로 알려졌다.⁵⁾

이들 Fenoxaprop-ethyl계 제초제들은 벼, 옥수수 및 논피 등에 감수성을 나타내며 특히, 국내에서는 5엽기 이상의 논피를 방제하는데 사용하고 있으나 벼에 대한 선택성이 낮으며 약해를 발현하는 단점이 있다. 이러한 현상은 작용점에 도달하는 유효성분의 농도가 초종별로 다른 감수성의 차이에 따른 것으로 이해되었다.⁶⁾ 또한, 이들 화합물의 흡수 및 이행은 초종별로 각각 다른 양상을 보이나 흡수된 것은 유사한 대사경로를 거쳐

작용점에 도달하고 처리 후, 6시간 이내에 처리량의 90% 이상이 빠르게 흡수될 뿐만 아니라, 변이유발 요인은 ACCCase에 대한 감수성의 차이인 것으로 확인되었다.⁷⁾ 전보^{8,9)}에서는 발아 전, 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 Fenoxaprop-ethyl계 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체의 구조변화와 제초활성에 관한 2D-QSAR을 검토한 바 있다.

본 연구에서는 이들 Fenoxaprop-ethyl계 제초성 분자들의 구조변화와 제초활성과의 3차원적인 정량적 구조-활성관계(3D-QSAR)¹⁰⁾를 비교 분자장 분석(CoMFA)¹¹⁾ 및 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA)¹²⁾방법으로 각각 검토하고 ACCCase 저해활성을 개선할 수 있는 기질분자의 구조적인 특성에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

분자의 정렬과 모델링. 발아 전, 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체(Fig. 1)들의 제초활성은 전보⁹⁾의 값들을 활용하였으며 CoMFA 및 CoMSIA 분석은 Sybyl 분자 모델링 (Tripos, 2001)¹³⁾ 프로그램(Ver. 7.0)을 사용하였다. 가장 안정한 형태(conformer)는 simulated annealing 방법¹⁴⁾으로 탐색하였고

*Corresponding author
Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-42-825-3306
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

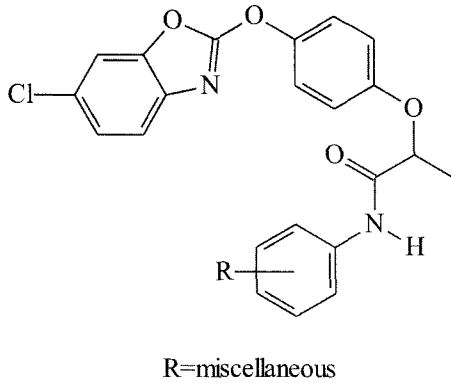


Fig. 1. General structure of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazoloyloxy) phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives.

특정 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Huckel charge¹⁵⁾를 적용하였다. CoMFA 및 CoMSIA 장을 구하기 위하여 최적화된 형태들을 18×20×22Å 규격의 3차원 입방격자 공간상에 정렬하였다.¹⁶⁾ 정렬방법에 따른 통계적 모델의 적합성을 알아보기 위하여 atom base fit (AF)¹⁷⁾과 field fit(FF) 방법¹⁸⁾으로 각각 정렬하였다. 한 예로, Fig. 2는 AF 정렬을 보여주고 있으며 입체적으로 분자간 중첩에서 벗어난 N-phenyl 고리상 치환기들의 변화에 따라 제조활성이 차별화되어 발현된다.

CoMFA 및 CoMSIA 분석. 3차원 공간상에 정렬된 각 분자들은 3차원 입방격자 공간상에 grid 간격을 1.0~3.0Å로 각각 배열하고 탄소 원자(sp³ 혼성 +1전하)를 probe atom으로 사용하여 규칙적으로 배열한 후, probe atom과 분자의 나머지 부분 사이의 Coulombic potential에 의한 정전기장과 분자간 분산력(dispersion)을 설명하기 위하여 Lennard-Jones potential에 의한 입체장(Van der Waals potential) 에너지를 계산한다. 또한, 이외에도 생체반응에서 침투 이행에 중요하게 관련된 소수성(hydrophobicity)장을 고려하기 위하여 부가적인 설명인자로써 ClogP 값을 포함하여 분석한다.

CoMFA는 3차원 공간에 일정한 간격으로 놓여있는 probe atom과 약물과의 상관관계를 입체장과 정전기장 성분으로 나타내는 반면, CoMSIA는 이들의 상관관계를 유사성 지수(similarity indices)에 근거하여 나타냄으로 CoMFA에서 입체장과 정전기장을 계산할 때 사용하는 Lennard-Jones와 Coulomb potential의 단점을 피하기 위한 방법이다.¹⁹⁾ 따라서 입체장, 정전기장, 수소결합 주계장, 수소결합 받계장 및 소수성장 등, 5가지의 물리-화학적 성질장의 비교를 통하여 기질 화합물에 대한 생물활성의 기여를 입체적으로 표시함으로써 기질 분자의 물리-화학적 성질과 생리활성 사이의 상관성을 분석한다.

부분 최소자승 분석. CoMFA 및 CoMSIA 설명 인자와 제조활성 사이의 상관관계를 부분 최소자승(PLS)법²⁰⁾으로 계산하였다. 먼저, cross-validation 과정으로 최적의 예측성, q²(또는 r²_{cv}) 값과 잠재적인 변수를 의미하는 조성의 수를 결정한다. 또한, 적절한 조성의 수는 예측의 가장 작은 표준 오차에 연관되어 있으며 q²값은 leave-one out(LOO) cross validation 과정에 의하여 결정된다. 그런 다음, 최적의 주성분 수를 사용하여 non-cross-validation을 수행하여 모델의 적합성 척도인 상관성(r²_{ncv}) 값을 얻게되며 통계값이 가장 좋은 경우의 모델을 선정한다.

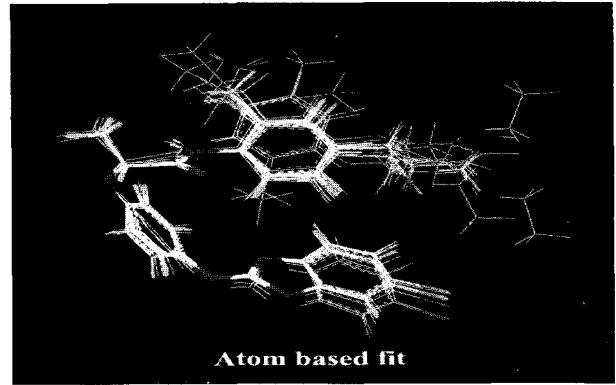


Fig. 2. The superimpose of the potential energy minimized substrate structure using atom based fit alignment method.

등고도와 활성의 예측. 선정된 모델에 있어서 CoMFA 및 CoMSIA장의 특성을 3차원 공간상에 등고도로 표현하여 기질 분자 내 제조활성 발현 부위에 대한 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 가장 높은 제조활성(obs.pI₅₀)을 나타낸 2-methoxy-치환체(5)에 대하여 등고도를 나타내었다. 또한, 고활성 화합물의 예측은 선정된 모델들이 가지고 있는 CoMFA장 및 CoMSIA장의 조건에서 optimizing QSAR(method: Random, Cycle: 1000 및 Best: 300)을 실시하여 N-phenyl 치환기(R)로서 비 치환체(R=H)를 기준으로 309개의 치환체들에 대한 제조활성을 예측함으로써 더욱 개선된 활성값을 갖는 치환기들을 탐색하였다.

결과 및 고찰

CoMFA 모델. 유도체 별, N-phenyl 고리상의 치환기들이 변화함에 따라 발아 전, 논피에 대하여 관측된 제조활성값(obs.pI₅₀)과 최적의 양호한 통계치를 보인 CoMFA모델(AI-2) 및 CoMSIA모델(AII-4)에 의하여 예측된 활성값(pred.pI₅₀) 그리고 이들 두값의 차이를 의미하는 편차(Dev.)를 Table 1에 정리하였다. 가장 높은 활성값을 나타내는 화합물(pI₅₀ = 5.35)은 3-methoxy, 2-methoxy 및 2-chloro-치환체들이었다. 또한, training set들의 평균 오차는 양호(Dev. = 0.11)하였으나 test set에 대한 오차는 높은편(Dev. = 0.41)이었다.

상이한 정렬방법과 grid의 범위(1.0~3.0Å) 그리고 CoMFA장의 조합에 따라 유도된 CoMFA 모델들의 통계값을 Table 2에 정리하였다. AF 정렬의 경우, 모델들(AI-1~AI-5)의 예측성 척도는 cross-validated value, r²_{cv}(q²) = 0.518~0.705이고 상관성은 r²_{ncv} = 0.924~0.949이었으며 FF 정렬의 모델들(FI-1~FI-5)은 r²_{cv}(q²) = 0.592~0.699이고 r²_{ncv} = 0.921~0.946이었다. 이 중에서 가장 좋은 모델(AI-2)은 grid 2.0Å에서 standard와 indicator field가 조합되었을 경우, r²_{cv}(q²) = 0.705 및 r²_{ncv} = 0.949이었으며 표준편차(SEE_{ncv}) = 0.179, 최적의 성분 수는 4이었다. 또한, 모델이 나타내는 기여도는 입체장 77.3%, 정전기장 19.0% 그리고 소수성장이 3.7%로 입체장이 가장 크게 기여함을 알 수 있었다.

CoMSIA 모델. CoMSIA장의 조합에 따라 유도된 모델들의 통계치를 Table 3에 정리하였다. AF 정렬의 경우, 모델들(AII-

Table 1. Observed herbicidal activities (obs.pI₅₀) against pre-emergence barnyard grass and predicted activities (pred.pI₅₀) by the two models

No.	Substituents (R)	obs.pI ₅₀	CoMFA		CoMSIA	
			pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	2-n-Propyl	4.51	4.69	-0.18	4.58	-0.07
2 ^{c)}	2-Fluoro	4.93	5.18	-0.25	5.13	-0.20
3	2-Chloro	5.35	5.03	0.32	4.96	0.39
4	2-Methyl	5.33	5.18	0.15	5.16	0.17
5	2-Methoxy	5.35	5.34	0.01	5.22	0.13
6	2-Acetyl	4.69	4.86	-0.17	4.71	-0.02
7 ^{c)}	3-Methoxy	5.35	5.12	0.23	5.04	0.31
8	3-Hydroxyl	4.84	5.12	-0.28	4.99	-0.15
9	4-Methyl	4.92	4.91	0.01	5.24	-0.32
10	4-Methoxy	5.00	4.87	0.13	5.13	-0.13
11	4-Phenyl	4.26	4.30	-0.04	4.07	0.19
12	4-Cyano	4.86	4.88	-0.02	4.87	-0.01
13	4-Cyanomethyl	4.84	4.73	0.11	4.89	-0.05
14 ^{c)}	4-Acetoxy	4.60	3.80	0.80	4.11	0.49
15	4-Ethoxycarbonylmethyl	4.50	4.45	0.05	4.46	0.04
16	4-Methoxycarbonylmethyl	4.49	4.48	0.01	4.52	-0.03
17	2-Methyl,4-Methoxy	4.86	4.83	0.03	4.85	0.01
18	2,4-Dimethyl	4.94	4.93	0.01	4.93	0.01
19	2-Methyl,4-Hydroxy	4.73	5.16	-0.43	4.87	-0.14
20	2-Methyl,4-Ethoxycarbonylmethoxy	4.97	4.90	0.07	4.93	0.04
21 ^{c)}	2-Methyl,4-Butoxy	4.29	3.92	0.37	3.89	0.40
22	2-Methyl,4-Carboxyl	4.55	4.38	0.17	4.59	-0.04
23	2,6-Difluoro	4.91	4.77	0.14	4.88	0.03
24	2,6-Diethyl	2.83	2.84	-0.01	2.76	0.07
25	2,4,5-Trifluoro	4.89	4.96	-0.07	4.91	-0.02
26	2-Methyl,4-Carboxymethoxy	3.98	3.92	0.06	3.98	0.00
27	2-Methyl,4-Acetoxy	4.15	3.84	0.31	3.76	0.39
28	2-Chloro,4-Acetoxy	3.43	3.64	-0.21	3.59	-0.16
29	2-Chloro,4-Ethoxycarbonyl	2.82	2.86	-0.04	3.04	-0.22
30	2-Chloro,4-Ethoxycarbonylmethoxy	3.40	3.41	-0.01	3.41	-0.01
31	2,6-Dichloro,3-Methyl	3.29	3.40	-0.11	3.37	-0.08
	Ave. ^{d)}			0.117		0.108
	Test.Ave. ^{e)}			0.413		0.350

^{a)}Predicted values by the best CoMFA model (AI-2) and CoMSIA model (AII-4), ^{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.

1~AII-5)의 통계치는 $r^2_{cv}(q^2) = 0.515 \sim 0.619$ 이고 상관성은 $r^2_{ncv} = 0.895 \sim 0.953$ 이었으며 FF 정렬시 모델들(FII-1~FII-5)의 통계치는 $r^2_{cv}(q^2) = 0.508 \sim 0.587$ 이고 $r^2_{ncv} = 0.882 \sim 0.945$ 이었다. 이 중에서 가장 양호한 모델은 AF 정렬조건인 모델(AII-4)로서 grid 2.5Å에서 steric, electrostatic 및 hydrophobic field가 조합되었을 때, $r^2_{cv}(q^2) = 0.515$ 이고 $r^2_{ncv} = 0.953$ 이었으며 표준편차(SEE_{ncv}) = 0.176, 최적의 조성의 수는 5이었다. 그리고 모델이 나타내는 기여도는 입체장이 25.8%, 정전기장이 47.2% 그리고 소수성장이 27.0%로 정전기장이 가장 크게 제조활성에 기여하는 요소이었다. 2D-QSAR 관계를 다루었던 전보⁹⁾에서도 논피에 대한 제조활성은 치환기의 소수성(π)과 장 효과(F) 및 입체상수(Es)에 의존적이었으며 특히, π 값의 적정값은 $(\pi)_{opt} = 1.34$ 이었다.

이상과 같은 분석결과, 전체적으로 AF 정렬이 FF 정렬을 통한 모델들보다 양호한 통계값을 보였다. 또한, 관측값(obs.pI₅₀)과 CoMFA 모델(AI-2)에 의한 예측값(pred.pI₅₀) 사이의 관계를 Fig. 3에 나타내었으며 CoMSIA 모델(AII-4)에 의한 관계식

$[pred.pI_{50} = 0.947obs.pI_{50} + 0.208(n=31, s=0.196, F=344.91, q^2 = 0.905 \text{ 및 } r=0.960)]$ 으로부터 test set에 대한 오차가 다소 크더라도 두 모델의 예측성은 대체로 양호하였다.

CoMFA 및 CoMSIA 등고도. 가장 양호한 CoMFA 모델(AI-2) 및 CoMSIA 모델(AII-4)이 가지는 특성 장들에 의한 기여도를 분석하기 위하여 가장 큰 제조활성을 보인 2-methoxy-치환체(5: pI₅₀ = 5.35)에 대한 등고도를 Fig. 4 및 5에 각각 나타내었다. 먼저, 등고도 상, 녹색(green)은 큰 그룹이 도입될수록 활성이 증가함을 의미하는 분자의 성질을 나타내는 반면에 노란색(yellow)은 작을수록 활성의 증가에 기여하는 입체장을 나타내고 있다. 또한 푸른색(blue)은 양하전 그리고 붉은색(red)은 음하전의 증가가 활성에 기여하는 정전기장을 나타내고 있다.

CoMFA 모델(AI-2)의 등고도(Fig. 3)에서 N-phenyl 고리상 2, 3-위치에 입체적으로 큰(green) 치환기가 도입되고 반대편의 2-위치에는 음하전(red)이 크며 3과 4-위치에는 양하전(blue)이 큰 치환기가 도입되었을 때 제조활성이 증대될 것으로 예상된다.

Table 2. Summary of statistical parameters from various CoMFA models with two alignment methods

Alignment	Atom based fit					Field fit				
	AI-1	AI-2 ^{a)}	AI-3	AI-4	AI-5	FI-1	FI-2	FI-3	FI-4	FI-5
Models No.	S	SI	SH	IH	SIH	S	SI	SH	IH	SIH
Grid (Å)	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Component	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
$r^2_{cv}(q^2)^b)$	0.630	0.705	0.518	0.614	0.649	0.628	0.699	0.592	0.632	0.668
$r^2_{ncv}(c)$	0.924	0.949	0.949	0.929	0.934	0.924	0.946	0.921	0.932	0.941
SEE _{ncv} ^{d)}	0.217	0.179	0.178	0.211	0.203	0.218	0.183	0.222	0.207	0.192
F ^{e)}	67.143	101.557	103.399	71.442	77.704	66.603	96.557	64.174	74.878	87.970
Steric	0.596	0.773	0.527	0.913	0.789	0.593	0.769	0.709	0.901	0.796
Electrostatic	0.357	0.190	0.405	0.011	0.154	0.359	0.200	0.208	0.018	0.144
ClogP	0.047	0.037	0.068	0.076	0.057	0.048	0.031	0.083	0.081	0.060

Abbreviation: S=standard field, I=indicator field, H=H-bond field, ^{a)}The best model, ^{b)}cross-validated r^2 , ^{c)}none cross-validated r^2 , ^{d)}standard error estimate, ^{e)}fraction of explained versus unexplained variance.

Table 3. Summary of statistical parameters from various CoMSIA models with two alignment methods

Alignment	Atom based fit					Field fit				
	AII-1	AII-2	AII-3	AII-4a)	AII-5	FII-1	FII-2	FII-3	FII-4	FII-5
Models No.	S	SE	SD	SEH	SHD	S	SE	SD	SEH	SHD
Grid (Å)	1.0	2.5	2.0	2.5	3.0	1.0	2.5	1.0	2.5	3.0
Component	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Atte. (α) ^{b)}	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
$r^2_{cv}(q^2)^c)$	0.552	0.554	0.619	0.515	0.518	0.508	0.568	0.587	0.530	0.516
$r^2_{ncv}(d)$	0.944	0.939	0.906	0.953	0.895	0.940	0.933	0.890	0.945	0.882
SEE _{ncv} ^{e)}	0.191	0.199	0.248	0.176	0.262	0.198	0.210	0.268	0.190	0.277
F ^{f)}	70.744	65.156	40.576	84.798	35.945	70.744	58.097	34.102	71.825	31.469
Steric	1.000	0.392	0.723	0.258	0.412	1.000	0.447	0.700	0.283	0.419
Electrostatic	-	0.608	-	0.472	-	-	0.553	-	0.407	-
Hydrophobic	-	-	-	0.270	0.351	-	-	-	0.310	0.336
HD ^{g)}	-	-	0.277	-	0.237	-	-	0.300	-	0.245

Abbreviation: S=steric field, H=hydrophobic field, E=electrostatic field, D=H-bond donor field, ^{a)}The best model, ^{b)}Attenuation factor, ^{c)}cross-validated r^2 , ^{d)}non-cross-validated r^2 , ^{e)}standard error estimate, ^{f)}fraction of explained versus unexplained variance, ^{g)}hydrogen bond donor.

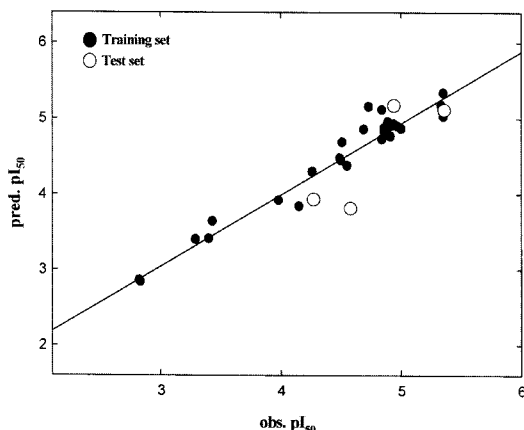


Fig. 3. Relationships between observed values (obs.pl₅₀) and predicted values (pred.pl₅₀) by the best CoMFA model AI-2. For data set: pred.pl₅₀ = 0.948obs.pl₅₀ + 0.196 (n = 31, s = 0.228, F = 254.14, q² = 0.897 & r = 0.947).

또한, CoMSIA 모델(AII-4)의 등고도(Fig. 4)는 대체로 CoMFA 등고도와 유사하나, *N*-phenyl 고리상 2와 4-위치에 입체장 (green)이 큰 치환기가 그리고 외부 공간상 2-위치에 친수성

(white)이면서 양하전(blue)이 큰 치환기가 도입될수록 활성이 증가할 것으로 판단된다. 또한, 4-위치에 소수성(orange)과 음하전(red)이 큰 치환기 그리고 2-위치 주변의 넓은 공간에 음하전(red)이 큰 치환기가 도입되었을 때 제조활성이 증대될 것으로 판단된다.

고활성 분자의 탐색. 등고도에 나타난 CoMFA 모델(AI-2) 및 CoMSIA 모델(AII-4)의 조건과 부합하는 높은 활성분자를 탐색하기 위하여 optimizing QSAR을 실시한 결과, 얻어진 309개의 치환체 중에서 가장 높은 활성이 예측된 ortho 및 meta-치환체 5개를 Tabel 4에 제시하였다. 이들은 기질분자 중에서 가장 높은 활성값을 보인 2-methoxy-치환체(5: obs.pl₅₀ = 5.35, EC₅₀ (ppm) = 1.90)보다 향상된 예측치를 보여주고 있으며 CoMSIA 모델이 CoMFA 모델보다 더 높은 활성을 나타내었다. 특히, 두 모델에 의하여 예측된 화합물들의 평균 예측값(Aver, pred.pl₅₀) 이 가장 높은 화합물은 2-nitro-치환체(P1: 6.50)와 2-sulfo-치환체(P2: 6.43)이었다. 이들은 모두 강한 전자끌개로서 2-위치에 음 하전을 선호하는 작용기가 도입됨으로써 높은 예측치를 보여주는 경우이었다. 따라서 선택된 모델을 만족하는 높은 제조 활성 분자는 *N*-phenyl 고리 상 치환기의 구조 변화로부터 개선

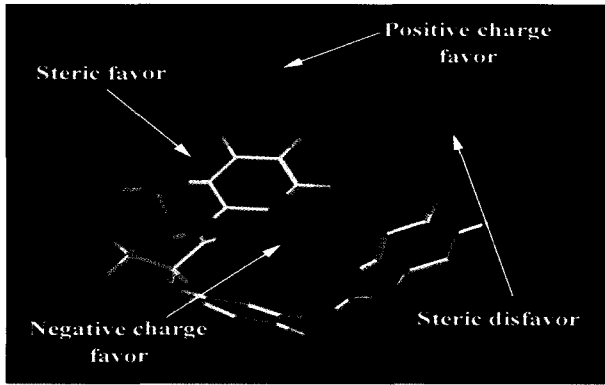


Fig. 4. CoMFA contour map for steric and electrostatic field (stdev*coeff) on the herbicidal activity against pre-emergence barnyard grass. The most active compound 2-methoxy substituent (5) is shown in capped sticks.

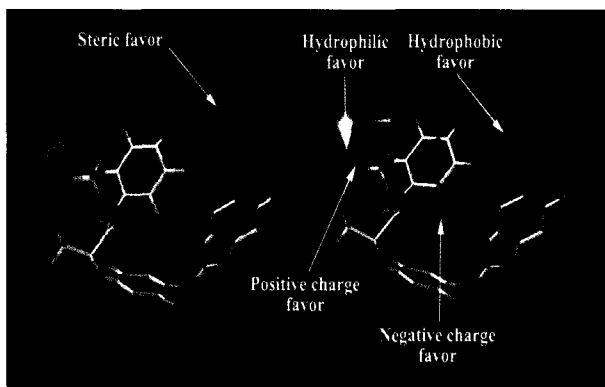


Fig. 5. CoMSIA contour maps for steric, electrostatic and hydrophobic field (stdev*coeff) on the herbicidal activity against pre-emergence barnyard grass. The most active compound 2-methoxy substituent (5) is shown in capped sticks.

Table 4. Herbicidal activities (pred. pI_{50}) of predicted compounds^{a)} by the best CoMFA and CoMSIA models

No.	Sub. (R)	CoMFA	CoMSIA	Aver. ^{b)}
P1	<i>o</i> -NO ₂	5.61	7.38	6.50
P2	<i>o</i> -SO ₃ ⁻	5.63	7.22	6.43
P3	<i>o</i> -N ₂ ⁺	5.83	6.76	6.30
P4	<i>o</i> -SO ₂ CH ₃	5.36	6.35	5.86
P5	<i>m</i> -CH ₂ NMe ₃ ⁺	6.04	5.56	5.80

^{a)}Confirmed by optimizing qsar¹³⁾ method., ^{b)}Average value of two predicted values.

될 수 있었다. 이상과 같은 검토결과를 토대로 기질 분자와 수용체인 ACCase 사이의 반응성에 영향을 미치는 기질분자의 구조적인 특성에 대하여 이해할 수 있었으며 유도된 두 모델로부터 활성이 개선된 화합물들을 예측할 수 있었다.

초 록

새로운 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide 유도체들의 구조 변화에 따른 발아 전, 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 3D-QSAR 관계를 상이한 정렬방법에 따라 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교

분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 연구하였다. 가장 양호한 3D-QSAR 모델은 atom based fit 정렬과 CoMFA장과 CoMSIA장의 조합 조건에서 유도된 CoMFA 모델(AI-2)과 CoMSIA 모델(AII-4)이었다. CoMFA 및 CoMSIA 등고도로부터 제초활성은 *N*-phenyl 고리 상 치환기의 구조변화로 개선될 수 있었다.

Key words: 발아전 논피(*Echinochloa crus-galli*), 제초활성, 2-(4-(6-chloro-2-benzoxa-zolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamides, CoMFA 및 CoMSIA 모델.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2002-100-03005)에 의하여 이루어진 것입니다.

참고문헌

- Copping, L. G. and Hewitt, H. G. (1998) In *Chemistry and Mode of Action of Crop Protection Agents*. The Royal Society of Chemistry, London, pp. 17-44.
- Harwood, J. L. (1991) In *Target Sites for Herbicide Action; Lipid Synthesis*. Kirkwood, R. C. (ed.) Plenum Press, New York and London, pp. 57-91.
- Kuk, Y. I., Jingrui, W., Jeffrey, F. D. and Kriton, K. H. (1999) Mechanism of Fenoxaprop Resistance in an Accession of Smooth Crabgrass (*Digitaria ischaemum*) *Pesti. Biochem. Physiol.* **64**, 112-123.
- 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.
- Inclendon, B. J. and Hall, J. C. (1997) Acetyl-CoA carboxylase: Quaternary structure and inhibition by graminicidal herbicides. *Pestic. Biochem. Physiol.* **57**, 255-271.
- Hoppe, H. H. and Zacher, H. (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.
- Ma, S. Y. and Chun, J. C. (1997) Physiological factors causing interspecific differential phytotoxicity to fenoxaprop-ethyl. *Korean. J. Pestic. Sci.* **1**, 52-60.
- Sung, N. D., Lee, S. H., Chang, H. S., Kim, D. W. and Kim, J. S. (1999) Structure-activity relationships in the selective herbicidal activity between rice plant and barnyard grass by the *N*-phenyl substituents in 2-(4-(6-chloro-2-benzoxa-zolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives. *Korean. J. Pestic. Sci.* **3**, 11-19.
- Sung, N. D., Lee, S. H., Ko, Y. K., Lee, K. M., Kim, D. W. and Kim, T. J. (2000) Structure activity relationship on the herbicidal activity by the *N*-phenyl substituents of 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy)-*N*-phenylpropionamide derivatives in down land. *Korean. J. Pestic. Sci.* **4**, 21-28.
- Kubinyi, H. (1993) In *3D QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications*, ESCOM. Leiden.

11. Cramer, R. D., Patterson, D. E. and Bunce, J. D. (1988) Comparative molecular field analysis (CoMFA), 1. Effect of shape on the binding of steroids to carrier proteins, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5959-5967.
12. Klebe, G., Abraham, U. and Mietzner, T. (1994) Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity., *J. Med. Chem.*, **37**, 4130-4146.
13. Tripos, Sybyl (2001) In *Molecular Modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 7.0)*, Tripos Associates, Inc., Suite 303, St. Louis, MO.
14. Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. *Biophys. J.* **67**, 1501-1515.
15. Purcell, W. P. and Singer, J. A. (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Huckel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data.* **122**, 235-246.
16. Klebe, G. (1993) In *3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications: Structural Alignment of Molecules*. Kubinyi, H. (ed.) pp. 173-199, ESCOM. Leiden.
17. Marshall, G. R., Barry, C. D., Bosshard, H. E., Dammkoehler, R. A. and Dunn, D. A. (1979) In *Computer-assisted drug design: The conformational parameter in drug design; active analog approach.* Olsen, E. C. and Christoffersen, R. E. (ed.), pp. 205-226, American Chemical Society, Washington, D.C.
18. Clark, M., Cramer III, R. D., Jones, D. M., Patterson, D. E. and Simeroth, P. E. (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases, *Tetrahedron Comput. Methodol.* **3**, 47-59.
19. Sobhia, M. E. and Bharatam, P. V. (2005) Comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) studies of 1,2-naphthoquinone derivatives as PTP1B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 2331-2338.
20. Stahle, L. and Wold, S. (1988) Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research. *Prog. Med. Chem.* **25**, 291-338.