

새로운 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate 유도체들의 반응성과 제초활성에 관한 2D-QSAR 및 HQSAR 분석

성낙도* · 장석찬 · 황태연

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부
(2007년 5월 15일 접수, 2007년 6월 8일 수리)

2D-QSAR and HQSAR Analysis on the Herbicidal Activity and Reactivity of New *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate Analogues.

Nack-Do Sung,* Seok-Chan Jang and Tae-Yeon Hwang(Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.)

Abstract :Quantitative structure-activity relationships (QSARs) on the pre-emergence herbicidal activity and reactivity of a series of new *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonates (S) analogues against seed of cucumber (*Cucumis Sativa*) were discussed quantitatively using 2D-QSAR and HQSAR methods. The statistical values of HQSAR model were better than that of 2D-QSAR model. From the frontier molecular orbital (FMO) interaction between substrate molecule (S) and BH^+ ion (I) in PDH enzyme, the electrophilic reaction was superior in reactivity. From the effect of substituents, R_2 -groups in substrate molecule (S) contributed to electrophilic reaction with carbonyl oxygen atom while X,Y-groups contributed to nucleophilic reaction with carbonyl carbon atom. And the influence of X,Y-groups was more effective than that of R_2 -groups. As a results of 2D-QSAR model (I & II) and atomic contribution maps with HQSAR model, the more length of X,Y-groups is longer, the more herbicidal activity tends to increased. And also, the optimal ϵ LUMO energy, $(\epsilon LUMO)_{opt} = -0.479$ (e.v.) of substrate molecule is important factor in determining the herbicidal activity. It is predicted that the herbicidal activity proceeds through a nucleophilic reaction. From the analytical results of 2D-QSAR and HQSAR model, it is suggested that the structural distinctions and descriptors that contribute to herbicidal activities will be able to applied new herbicide design.

Key word : *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonates, Reactivity, Herbicidal activity, 2D-QSAR & HQSAR analysis

서 론

유기인계 화합물은 크게 phosphorane, phosphinate, phosphine, phosphonate 및 phosphate로 분류되며 농업용 약제로서의 활용성이 넓은 편이다. Resistance action committee (RAC) 에 따르면 살충제 27개군, 살균제 2개군 그리고 제초제 4개군으로 분류되어 있다. 그 중에서 제초제로서는 glyphosate가 EPSP synthase, phosphinic acid가 glutamine synthase, phosphoro-

amidate가 microtubule assembly 그리고 phosphorodithioate가 Lipid 합성을 각각 저해함으로써 제초활성을 나타낸다(FRAC, 2005; HRAC, 2005I; RAC, 2007). 이와 같이 유기인계 화합물은 주로 살충제로서의 용도가 대부분이고 제초제로서 이용되고 있는 경우는 상대적으로 적다.

Phosphonate 화합물들은 식물체내에서 pyruvate와의 경쟁반응에서 선택적으로 pyruvate dehydrogenase (PDH) 효소에 대하여 저해활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(Kluger와 Pike, 1977). Pyruvate dehydrogenase (PDH) 효소는 보조소 thiamine pyrophosphate (TPP) 효

* 연락저자 : Tel: +82-42-821-6737, Fax: +82-42-825-3306,
E-Mail: ndsung@cnu.ac.kr

소 에 의하여 pyruvate로부터 산화적인 탈 카르복실화 반응으로 Acetyl-CoA를 생성한다(Koike 등, 1963; Mahler 와 Cordes, 1971). 지난 몇 년간에 걸쳐서 phenoxy-acetoxyalkylphosphonates 유도체들이 PDH 저해제로서 높은 제조활성을 나타내는 사실을 확인할 수 있었으며(He 등, 2001; Wang 등, 2003) phosphonate monosalt 는 염의 구조가 pyruvate dehydrogenase complex의 기 질인 pyruvate에 더 유사하므로 더욱 높은 제조활성을 나타낸다고 보고되었다(He 등, 2005).

본 연구에서는 phosphonate계 화합물인 일련의 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate 유도체 중, 치환기가 변화함에 따른 오이(*Cucumis sativa*)씨의 발아 전, 제조활성에 대한 2차원적인 정량적 구조-활 성관계(2D-QSAR)(Hansch, 1976)와 분자 홀로그래피적 인 QSAR (Lowis, 1997)에 관한 모델을 유도하고 반응 성과 제조활성을 검토하였다.

재료 및 방법

설명 인자들의 계산

기질 분자인 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methyl phosphonates 유도체(그림 1)의 오이(*Cucumis sativa*)씨 에 대한 발아 전, 제조활성값(Obs.pl₅₀)은 문헌값(He, 2007)을 활용하였다. 분자의 설명인자인 Randic 지수 (RI)와 STERIMOL 파라미터인 분자나 치환기의 길이 (S.L) (Tipker와 Verloop, 1984) 그리고 분자의 극성표 면적(PSA: Polar Surface area, Å²) 등, 물리-화학적 파 라미터들은 TSAR 프로그램(TSAR, 2000) (Ver. 3.3)을 이용하여 계산하였다. 양자화학적 파라미터로 ε LUMO (lowest unocc- upied molecule orbital), εHOMO (highest occupied molecule orbital) 에너지(e.v.) 및 특정 원자의 전하(δ/δ⁺) 등, 분자궤도(MO) 함수는 Sybyl 분 자 모델링(Tripes, 2007) 프로그램(Ver. 7.3)의 MOPAC (Stewart, 1990)중, 반경험적 분자궤도(semi-empirical molecular orbital) 계산법인 AMI방법(Dewar 등, 1985) 으로 계산하였다.

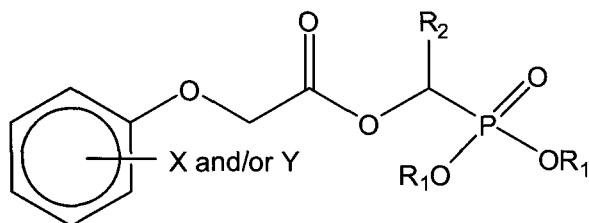


Fig. 1. General structure of *O,O*-dialkyl-1-phenoxy acetoxy-1-methylphosphonate analogues.

2D-QSAR 모델의 유도

기질 유도체의 치환기 변화에 따르는 분자의 설명 인자들과 관측된 제조활성 값(Obs.pl₅₀)과의 구조-활성 상관관계(SAR)를 분석하기 위하여 다중 회귀분석을 실시하였다. 제조활성값에 대한 상관성이 양호한 2D-QSAR 모델을 탐색하기 위하여 TSAR 프로그램(Ver. 3.3)과 SAS 프로그램(SAS, 2002) (Ver. 9.1)으로 Hansch-Fujita 식(Broka 와 Randie, 1996)을 유도하였다. 높은 상관성을 나타내는 모델을 유도하기위하여 저해활성 값과 설명인자 간 상관성에서 벗어나는 화합물들 (out-lier; 2)을 제외시키고 training set (n; 13) 화합물을 대상으로 모델을 유도하였다. Chance correlation을 배 제하기위하여 설명인자로서 변수는 3개 이내로 제한 하였다. 모델의 통계값 중, r은 상관계수, r²는 유의성 이고, q²는 예측성, F는 상관율이며 그리고 s는 표준 편차를 각각 나타낸 것이다.

HQSAR/PLS 계산

분자 모델링과 PLS (partial least square) 분석은 Sybyl (Ver. 7.3) 프로그램(Tripes, 2007)을 사용하였다. 통계적으로 양호한 모델을 유도하고자 저해활성값과 분자조각 크기 사이의 상관성에서 벗어나는 화합물들 (test set; 3)을 제외하고 training set (n; 12) 화합물들을 대상으로 모델을 유도하였다. 기질분자 조각의 수를 2~10 bin 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램 (Heritage와 Lowis, 1999) 길이(53-257)를 선택하여 PLS 계산을 실행하였다(Mager, 1988). 분자 홀로그램 길 이의 조건에서 다양한 분자조각 특징들의 조합에 따른 모델들을 유도하였다. 적정한 성분 의 수와 예측력(q²) 은 leave-one-out (LOO) 교차확인 과정으로 결정하고 적정한 주성분의 수를 사용하여 교차확인하지 않고 유도되는 모델에 대하여 최종 PLS 분석을 실행한다 (Stahle와 Wold, 1988). 교차확인 결과로 얻게되는 squared prediction errors의 합에 관한 PRESS (predictive residual sum of squares) 값은 작을수록 모델의 적합성 과 예측성이 양호하다고 판단한다. 또한, training set (n; 13)으로부터 유도된 모델들은 test set (n; 3)에 의 하여 예측성이 평가된다. 그리고 최종 HQSAR 모델이 가지고 있는 제조활성에 관한 정보들은 시각적인 분 석을 위하여 색깔로 암호화되어 기여도로 나타내었다.

결과 및 고찰

기질 분자로서 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methyl

Table 1. Observed herbicidal activity (Obs.pI₅₀) against Cucumber (*Cucumis sativa*) and predicted activity (Pred.pI₅₀) by the optimized 2D-QSAR and HQSAR models

No.	Substituents				Obs.pI ₅₀	2D-QSAR		HQSAR	
	X	Y	R ₁	R ₂		Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	H	3-CF ₃	CH ₃	2-Clph	5.45	5.51	-0.06	5.68	-0.23
2	H	3-CF ₃	CH ₃	4-Clph	5.50	5.57	-0.07	5.45	0.05
3	H	3-CF ₃	C ₂ H ₅	4-Clph	5.36	5.86	-0.50	5.49	-0.13
4	H	3-CF ₃	CH ₃	4-CH ₃ ph	5.39	5.54	-0.15	5.28	0.11
5	H	3-CF ₃	CH ₃	3,4-OCH ₂ Oph	5.31	4.96	0.35	5.16	0.15
6	H	3-CF ₃	C ₂ H ₅	3,4-OCH ₂ Oph	5.23	4.70	0.53	5.21 ^{c)}	0.02
7	H	3-F	CH ₃	CH ₃	3.95	3.90	0.05	3.97	-0.02
8	3-F	5-F	CH ₃	CH ₃	4.03	4.10	-0.07	3.94	0.09
9	2-Cl	3-Cl	CH ₃	CH ₃	4.13	4.12	0.01	5.42 ^{c)}	-1.29
10	H	4-NO ₂	CH ₃	ph	3.65	3.99	-0.34	3.74	-0.09
11	2-F	4-F	CH ₃	CH ₃	6.23	5.80	0.43	4.11 ^{c)}	2.12
12	2-Cl	4-Cl	CH ₃	2-Clph	7.32	7.34	-0.02	7.22	-0.10
13	2-Cl	4-Cl	Na, CH ₃	H	6.50	6.07 ^{c)}	0.43	6.56	-0.06
14	2-Cl	4-Cl	K, CH ₃	n-C ₃ H ₇	5.38	6.84 ^{c)}	-1.46	5.38	0.00
15	H	H	CH ₃	CH ₃	4.05	4.20	-0.15	4.04	0.01
Ave. ^{d)} (PRESS ^{e)})						0.21(1.02)		0.09(0.14)	

Abbreviation: ph=phenyl, ^{a)}predicted values by the 2D-QSAR model (I) and HQSAR model (3), ^{b)}different between observed value and predicted value, ^{c)}outlier or test set compounds, ^{d)}average residual of training set, ^{e)}predictive residual sum of squares of the training set.

phosphonates 유도체의 치환체 별로 받아 전, 오이 (*Cucumis sativa*)씨에 대하여 관측된 제초활성값(Obs. pI₅₀)과 2D-QSAR 및 HQSAR 모델에 의한 예측값 (Pred.pI₅₀) 그리고 이들 두값들 사이의 편차(Dev.)를 표 1에 각각 정리하였다. 제초 활성값은 화합물, **12** (7.32)가 제일 높았고 **10**(3.65)이 제일 낮았으며 그 차이는 ΔObs.pI₅₀=3.67이었다. 또한 두 모델의 Ave. 및 PRESS 값으로부터 HQSAR 모델이 2D-QSAR 모델보다 통계적으로 양호하였다(Ave. 및 PRESS=2D-QSAR ≫HQSAR).

FMO 상호작용

기질 유도체들의 반응성과 pyruvate dehydrogenase (PDH:acetyl-transfering, EC 1.2.4.1) 효소에 대한 저해 활성을 이해하기 위하여 기질 유도체들의 εLUMO 및 εHOMO 에너지 그리고 치환기상수를 표 2에 정리하였다. 이들 값들에 근거하여 가장 높은 제초활성을 나타낸 기질분자(**12**)와 효소의 반응중심(BH⁺)과 유사한 모델로서 methylammonium 이온 사이의 경계분자

궤도(FMO; frontier molecular orbital) 상호작용에 관한 (Fleming, 1976) MO diagram을 그림 2에 나타내었다.

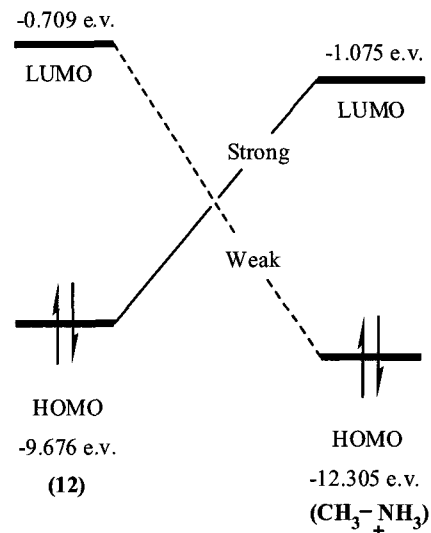


Fig. 2. Frontier molecular orbital (FMO) interaction between compound, **12** and methylammonium ion (-BH⁺) as model compound of PDH enzyme.

Table 2. Substituent constants, ϵ HOMO and ϵ LUMO energy of *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate analogues

No.	Substituents		ϵ LUMO ^{c)}	ϵ HOMO ^{c)}
	$\Sigma\sigma(X,Y)$	$\Sigma\sigma(R_2)$		
1	0.43	0.19	-0.435	-9.739
2	0.43	0.22	-0.495	-9.768
3	0.43	0.22	-0.451	-9.678
4	0.43	-0.07	-0.375	-9.539
5	0.43	-1.16	-0.432	-9.263
6	0.43	-1.16	-0.384	-9.188
7	0.34	- ^{d)}	-0.352	-9.842
8	0.68	- ^{d)}	-0.634	-10.044
9 ^{a)}	0.57	- ^{d)}	-0.578	-10.032
10	0.78	-0.01	-1.727	-9.850
11 ^{b)}	0.30	- ^{d)}	-0.604	-9.826
12 ^{a)}	0.43	0.19	-0.709	-9.676
13 ^{a)}	0.43	- ^{d)}	-0.551	-9.812
14 ^{a)}	0.43	- ^{d)}	-0.525	-9.792
15	0.00	- ^{d)}	-0.108	-9.842

Ortho substituents : ^{a)}2-Cl=0.20, ^{b)}2-F=0.24, ^{c)}electron volt, ^{d)}aliphatic group.

섭동이론(Klopman, 1974)에 따르면 기질분자의 ϵ LUMO 에너지와 methylammonium 이온의 ϵ HOMO 에너지 사이의 차이($\Delta\epsilon=-11.596$ e.v.)보다 methyl ammonium 이온의 ϵ LUMO 에너지와 기질 분자의 ϵ HOMO 에너지 사이의 차이($\Delta\epsilon=-8.601$ e.v.)가 $\Delta\epsilon=-2.995$ (e.v.) 정도로 작다. 그러므로 기질분자 (hard nucleophile)와 효소의 BH^+ 이온 (hard electrophile)과의 반응은 기질분자의 ϵ HOMO 에너지와 methylammonium 이온의 ϵ LUMO 에너지 사이의 강한 상호작용 (Coulomb interaction)에 따른 hard-hard한 전하조절 반응인 친전자성이 기질분자의 ϵ LUMO 에너지와 methylammonium 이온의 ϵ HOMO 에너지 사이의 약한 상호작용(energy gap interaction)에 따른 soft-soft한 케도조절 반응인 친핵성 반응보다 우세하게 일어날 것이다.

치환기의 효과

Hammett식에 기초하여 기질 분자의 phenyl 고리상 X,Y-치환기와 phosphoryl기 인접 R₂-치환기의 치환기 효과를 이해하기 위하여 먼저, 치환기상수 $\Sigma\sigma(X,Y)$ 및 $\Sigma\sigma(R_2)$ 와 ϵ LUMO 및 ϵ HOMO 에너지와의 관계를 검토하였다. Ortho-치환기 상수는 Taft의 상수를 이용하였으며(Shorter, 1982) R₂-치환기 중, 지방족 치환기는 제외하였다. 전체적으로 치환기상수와 ϵ LUMO 및

ϵ HOMO 에너지와의 관계로부터(그림. 3 및 4) 치환기가 전자를 밀수록($\Sigma\sigma<0$) 에너지가 음의 값으로 감소하는($\rho<0$) 경향이였다. 치환기 별, 에너지 변화를 검

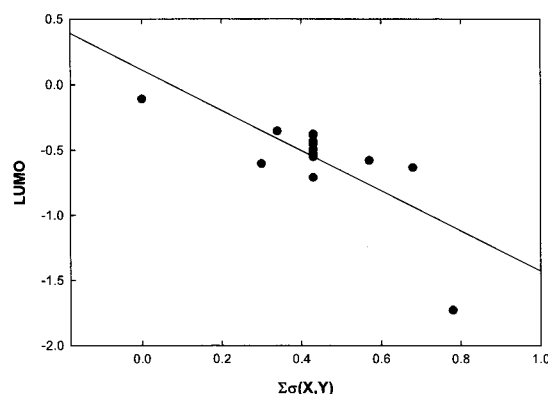


Fig. 3. Relationships between substituent constants ($\Sigma\sigma$) of X, Y groups and ϵ LUMO energy ($-\epsilon$ LUMO= $-1.540\Sigma\sigma(X,Y)+0.114$, $n=15$, $s=0.2440$, $F=16.488$, $r^2=0.560$ & $q^2=-0.062$).

토하기 위하여 그림. 3에는 X,Y-치환기상수, $\Sigma\sigma(X,Y)$ 와 $-\epsilon$ LUMO 에너지와의 직선관계($-\epsilon$ LUMO= $-1.540\Sigma\sigma(X,Y)+0.114$, $n=15$, $s=0.2440$, $F=16.488$ 및 $r^2=0.560$)를 나타내었다. X,Y-치환기는 전자를 끌수록($\sigma>0$) 음의 값으로 $-\epsilon$ LUMO 에너지가 증가하여 ammonium ion의

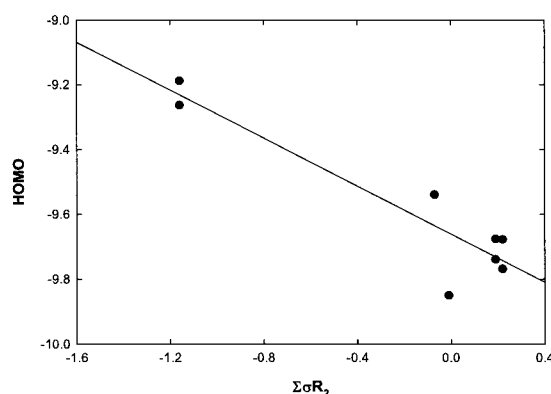


Fig. 4. Relationships between substituent constants ($\Sigma\sigma R_2$) of R₂ groups and ϵ HOMO values ($-\epsilon$ HOMO= $-0.370(\Sigma\sigma R_2)-9.661$, $n=8$, $s=0.098$, $F=36.803$, $r^2=0.860$ & $q^2=0.798$).

$-\epsilon$ HOMO 에너지 간 상호작용이 증가하였으나 X,Y-치환기와 $-\epsilon$ HOMO 에너지와는 상관성이 성립하지 않았다. 따라서 X,Y-치환기는 ϵ LUMO 에너지에 의존적이므로 기질 분자가 전자쌍 받개인 Lewis acid로 작용하여 친핵성 반응을 촉진 할 것으로 예상되었다.

반면에 그림. 4에는 R₂-치환기상수, $\Sigma\sigma(R_2)$ 와 $-\epsilon$

HOMO 에너지와의 직선관계($-\epsilon\text{HOMO} = -0.370\Sigma\sigma$ (R_2)-9.660, $n=8$, $s=0.098$, $F=36.803$ 및 $r^2=0.860$)를 나타내었다. R_2 -치환기는 전자를 밀수록($\sigma < 0$) 음의 값으로 $-\epsilon\text{HOMO}$ 에너지가 감소하여 기질 분자의 $-\epsilon\text{HOMO}$ 에너지와 ammonium ion의 $-\epsilon\text{LUMO}$ 에너지 간 상호작용이 증가하였으나 R_2 -치환기와 $-\epsilon\text{LUMO}$ 에너지와는 상관성이 성립하지 않았다. 따라서 R_2 -치환기는 ϵHOMO 에너지에 의존적이므로 기질 분자가 전자쌍 주개인 Lewis base로 작용하여 친전자 반응성을 촉진시킬 것으로 예측되었다. 치환기들의 에너지에 미치는 치환기의 감도(ρ)로부터 X,Y-치환기의 영향이 R_2 -치환기의 영향보다 크지만($\rho_{X,Y} \gg \rho_{R_2}$) 상관성은 ϵHOMO 에너지의 경우가 더 컸다($r^2 = \epsilon\text{HOMO} \gg \epsilon\text{LUMO}$). 그러므로 X,Y-치환기에 의한 친핵 반응성이 R_2 -치환기에 의한 친전자성 반응보다 우세하게 일어날 것이다. 이와 같이 두 치환기는 각각 역할이 다르게 반응성에 기여할 것으로 예상된다. 그러나 제초활성(Obs.PI₅₀)은 치환기상수와 낮은 상관성($r \approx 0.20$)을 나타내므로 치환기들의 유도효과만으로는 제초활성을 설명할 수 없음을 시사한다.

PDH 저해 반응성

Pyruvate dehydrogenase(PDH) 효소 저해활성 반응에 기초하여(Jenks, 1969) 기질 분자와 PDH와의 반응과정을 그림 5에 제시하였다. 저해반응은 효소중 BH^+ 이

은 (I)이 일반-산 촉매반응(general acid catalysis)으로 기질분자의 carbonyl oxygen에 대하여 양성자화 반응이 일어나는 반면에 효소 활성화 반응은 pyruvate의 carbonyl oxygen에 대하여 양성자화 반응이 일어나게 된다. 이러한 경쟁반응에서 기질분자(S) 중 치환기(X 및 Y)의 변화에 따라서 carbonyl oxygen의 음하전($\delta^- = -0.187 \sim -0.217$)은 pyruvate 중 carbonyl oxygen의 음하전($\delta^- = -0.154$)보다 크기 때문에 양성자화 반응은 선택적으로 기질 분자의 carbonyl 산소원자에 대하여 주로 일어난다.

그러므로 양성자화 반응으로 생성된 oxonium ion이 공명에 의하여 양하전이 증가된 carbocation (sp^2)에 대하여 효소중 thiazolium zwitterion (II)의 음이온(carbanion)에 의한 친핵성 첨가반응으로 (III)과 (IV)를 경유하는 PDH의 저해반응(PI₅₀)이 진행된다. 치환기 효과에서 검토된 바와 같이 phenyl 고리상 X,Y-치환기는 반응중심인 carbonyl 탄소 원자의 양하전을 증가시켜 (II)와의 친핵성 반응을 촉진시킬 것으로 예상되었다.

그러므로 PDH 효소에 대한 저해제로서 기질 분자(S)가 구비하여야 할 구조적인 요건중의 하나는 pyruvate의 carbonyl 산소원자의 음하전 크기보다 월등히 크므로서 PDH의 BH^+ 이온(I)로부터 양성자를 선택적으로 받아들일 수 있을 정도로 큰 음하전(δ^-)을 띄는 작용기가 존재하여야 할 것이라 판단된다.

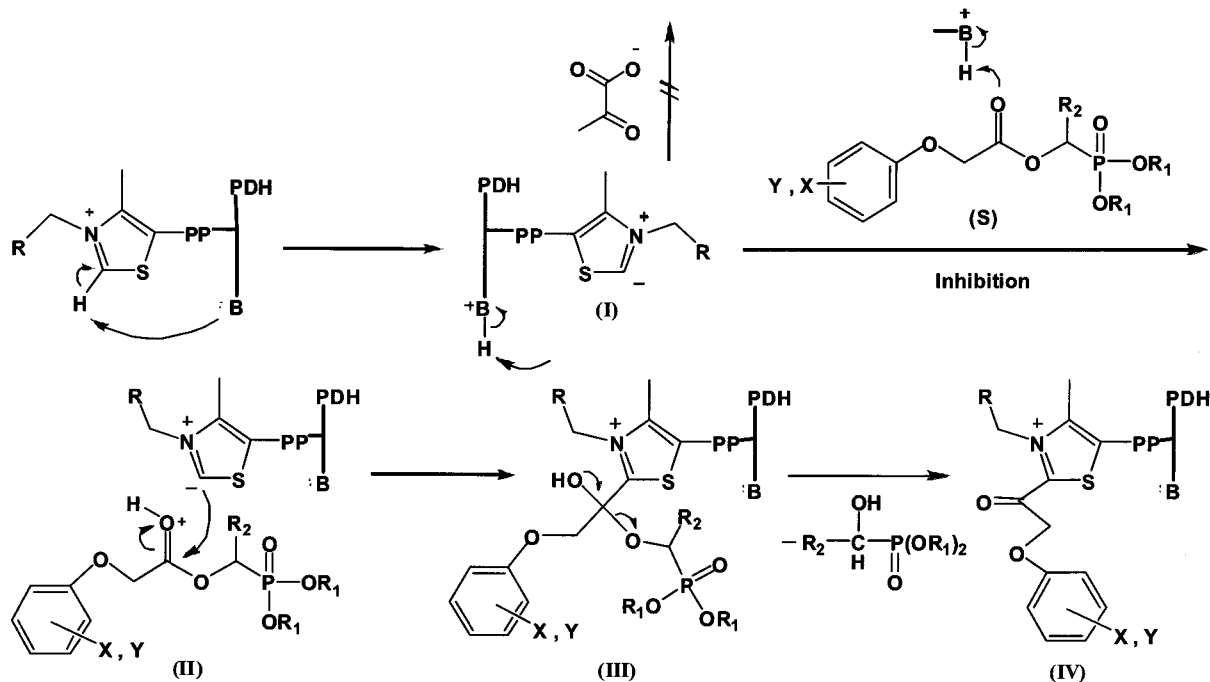


Fig. 5. Proposed plausible inhibition process of the pyruvate dehydrogenase (PDH) complex with *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonates (S). R=4-amino-2-methyl pyrimidinyl group.

Table 3. Summary of statistical results and weighting factors in development of 2D-QSAR Model (I)

No.	Intercept	S.L	S.RI	PSA	s	F	r ²
1	-1.967	1.033	-	-	3.354	3.72	0.253
2	-2.429	0.931	0.279	-	1.804	1.87	0.272
3	2.808	-	0.835	-0.020	1.885	1.98	0.284
4	-7.499	2.217	-	-0.041	5.733	31.66	0.864
5 ^{a)}	-8.563	2.086	0.501	-0.043	4.088	36.39	0.924

Abbreviations: s; mean square, F; fraction of explained versus unexplained variance., r²; adjust correlation coefficient., S.L; length, of X,Y group, PSA; polar surface area (Å²), S.RI; Randic index of X,Y group, ^{a)}optimized model; n=13.

Table 4. Summary of statistical results and weighting factors in development of 2D-QSAR model (II)

No.	Intercept	S.L	εLUMO	εLUMO ²	s	F	r ²
1	-1.967	1.033	-	-	3.354	3.72	0.253
2	3.324	-	-5.551	-3.092	2.266	2.59	0.341
3	-9.227	2.314	2.577	-	4.914	14.25	0.740
4	-10.042	2.312	-	-1.374	5.870	38.20	0.884
5 ^{a)}	-9.591	2.124	-2.302	-2.402	4.074	34.81	0.921

Abbreviations: s; mean square, F=fraction of explained versus unexplained variance., r²; adjust correlation coefficient, εLUMO; lowest unoccupied molecular orbital energy, ^{a)}optimized model; optimal value, (εLUMO)_{opt}=-0.479 electron volt.

2D-QSAR 모델

치환체 별, 관측된 제조활성 값(Obs.pl₅₀)과 유도된 2D-QSAR 모델에 의한 예측값(Pred.pl₅₀) 그리고 이들 두 값들 사이의 차이값인 편차(Dev.)를 표 1에 각각 정리하였다. 치환기 변화에 따른 제조활성과의 관계를 알아보기 위하여 검토된 3가지 설명인자들의 correlation matrix는 변수들 간 서로 독립적이었으며 2D-QSAR 모델들의 유도 과정을 표 3 및 4에 각각 정리하였다. 모델 유도과정으로부터 제조활성의 92%를 설명하는 통계적으로 가장 양호한 2D-QSAR (I) 및 (II) 모델(r²=0.920)은 다음 (1)식 및 (2)식과 같다.

$$\text{Obs.pl}_{50} = 2.086S.L(\pm 0.240) + 0.501S.RI(\pm 0.188) - 0.043PSA(\pm 0.005) - 8.563(\pm 1.496),$$

$$(n=15, s=4.088, F=36.39 \text{ 및 } r^2=0.924) \dots\dots\dots (1)$$

먼저, (1)식과 같은 2D-QSAR 모델(I)은 제조활성(pl₅₀)이 치환기(X,Y)의 STERIMOL 파라미터인 길이(S.L)와 Randic 지수(RI) 및 극성표면적(PSA)의 순으로(S.L>>RI>>PSA) 특히, 치환기 길이가 제조활성에 가장 큰 영향을 미치고 있었다. 이 식으로부터 위상학적 설명인자인 치환기의 길이가 길수록 그리고 RI상수가 클수록 제조활성에 기여하며 정전기적 인자인

PSA는 작고 그 영향은 매우 미약함을 시사하였다.

$$\text{Obs.pl}_{50} = -2.402(\epsilon LUMO + 0.479)^2 + 2.124(S.L) - 10.143$$

$$(n=15, s=4.074, F=34.81 \text{ 및 } r^2=0.920) \dots\dots\dots (2)$$

(2)식과 같은 2D-QSAR 모델(II)은 (1)식에서와 같이 치환기(X,Y)의 길이(S.L)에 의존적일뿐 아니라, εLUMO 에너지에 대한 포물선식으로 제조활성이 적정 값(εLUMO)_{opt}=-0.479 (e.v.)의 εLUMO 에너지를 갖는 경우에 제조활성이 최대치를 나타낼 것임을 잘 설명하고 있다. 그러므로 PDH 효소의 저해에 따른 제조활성은 FMO 상호작용과 치환기 효과에서는 물론, 2D-QSAR 모델(II)에서 검토된 바와 같이, 기질분자는 X,Y-치환기에 의하여 Lewis acid로 작용하여 친핵 반응성으로 진행됨을 시사하고 있다. 2D-QSAR 모델(I)로 계산된 예측값과 관측값과의 비례관계식(Pred.pl₅₀=0.923Obs.pl₅₀ +0.387, n=13, s=0.291, F=132.838 및 r²=0.924)으로부터 상관성이 양호함을 나타내었다.

HQSAR 모델

기질 유도체들의 구조변화에 따른 제조활성(pl₅₀)과의 관계를 알아보기 위하여 HQSAR 모델을 유도하고 (Lowis, 1997) PLS 분석 결과들을 표 5에 정리하였다. 최적의 통계값을 가지는 분자조각의 크기는 4~7 범

Table 5. HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters

Models	Fragment size	Best length	$r_{cv}^2(q^2)$	SE _{cv}	r_{ncv}^2	SE _{ncv}	NC
1	2~5	97	0.611	0.798	0.951	0.284	3
2	3~6	59	0.652	0.754	0.938	0.317	3
3 ^{a)}	4~7	83	0.637	0.823	0.989	0.143	4
4	5~8	53	0.609	0.854	0.992	0.125	4
5	6~9	83	0.312	1.134	0.988	0.151	4
6	7~10	71	0.312	1.133	0.989	0.142	4

^{a)}The best of fragment size, training set; n=12, test set: n=3 (6, 7 & 11)., SE_{cv}: cross-validated standard error, SE_{ncv}: non-cross-validated standard error, NC :number of component.

Table 6. HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (4-7)

Models	Fragment distinctions	Best length	$r_{cv}^2(q^2)$	SE _{cv}	r_{ncv}^2	SE _{ncv}
3-1	Atoms/bonds ^{b)}	199	0.532	0.935	0.989	0.142
3 ^{a)}	Connections	83	0.637	0.823	0.989	0.143
3-2	Hydrogen	83	0.447	0.896	0.855	0.459
3-3	Chirality	53	0.248	1.042	0.834	0.491

^{a)}The optimized HQSAR model, ^{b)}In all case, the atoms and bonds fragment distinction are turned on., SE_{cv}: cross-validated standard error, SE_{ncv}: non-cross-validated standard error, number of component; 4.

위로서 길이는 83 bin으로 분석되었다. 이 조건에서 분자 조각의 특징들을 변화시켜 주성분의 수가 4인 모델 중에서 예측성과 상관계수가 제일 양호한 모델 No.3을 최적의 모델로 선택하였다. 표 6에서는 모델 No.3을 바탕으로 분자 조각의 크기가 4-7인 조건에서 조각의 특징을 변화시켜 최적의 통계값을 갖는 모델을 탐색하였다. 분자조각의 특징으로서 원자/결합, 연결형태, 수소결합 주체 및 받체가 사용되었다. 특히, 연결조건에서 최적의 모델($q^2=0.637$ 및 $r^2=0.989$)을 얻었으며 분자 홀로그램의 길이는 83 bin이었다. 그리고 PLS분석에 따라서 최종 HQSAR 모델(3)에 관한 정보에 근거하여 제조활성에 미치는 구조상 특이성을 시각적으로 비교 분석하기 위하여 다루어진 화합물 중에서 저해활성이 가장 작은 화합물(10)과 가장 큰 화합물(12)에 대한 기여도를 색깔로 암호화하여 그림 6에 나타내었다. 즉, 제조활성에 기여하는 부분은 녹색 그리고 기여하지 않는 부분은 붉은색으로 나타내었다. 노란색은 약간 기여하는 정도를 그리고 회색부분은 중간 정도의 평균적인 기여수준을 의미한다.

2D-QSAR (I) 및 (II) 모델에 의하여 치환기(X,Y)의 길이(S.L.)가 긴 화합물이 짧은것보다 기여도 상에서 녹색 부분이 많은 경향이였다. 한 예로, 두 화합물 별 X,Y-치환기의 길이를 비교한 바(S.L.: 12, 2Cl; 7.04Å 및 10, NO₂; 3.44Å), 화합물 12가 10보다 컸다. 그러

므로 화합물, 10은 구조상 R₁-치환체와 C-H 결합부분이 저해활성에 기여하지 않는 것으로 분석되었고 나머지 부분은 회색으로 평균적인 기여정도를 나타냈다. 그러나 화합물, 12는 phenyl 고리가 녹색으로 그리고, R₁-치환체가 노란색과 녹색을 나타내어 10보다 많은 녹색부분을 나타내었다. 최적의 HQSAR 모델로

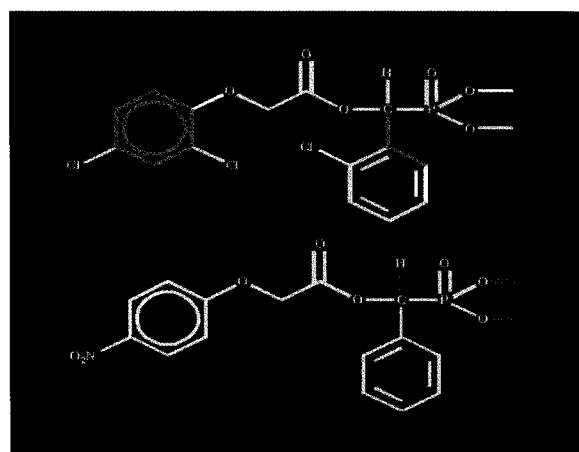


Fig. 6. Atomic contributions maps to the inhibition activities (Obs.pI₅₀) of *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonates (Up: 12=7.32 & Down: 10=3.65): Green color denotes the greatest contribution to the inhibition activity while red color signifies least contribution and white color signifies average contribution.

부터 예측된 활성값(Pred.pI₅₀)과 관측된 활성값(Obs.pI₅₀)과의 관계를 그림. 7에 나타내었다. 비례 관계식(Pred.pI₅₀=0.983Obs. pI₅₀+0.087, s=0.119, F=909.802 및 r²=0.989)으로부터 HQSAR 모델이 통계적으로 양호한 모델임을 시사하였다.

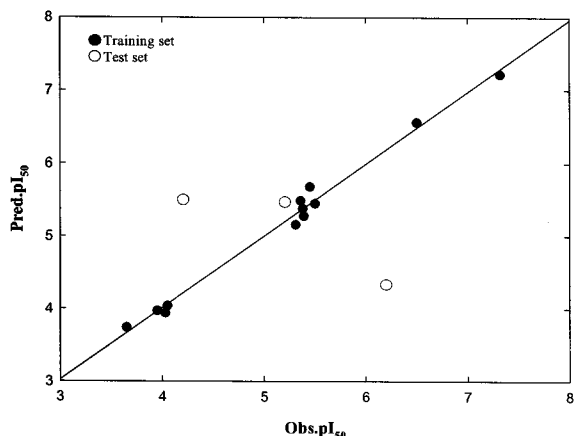


Fig. 7. Relationships between observed herbicidal activity (Obs.pI₅₀) and predicted activity (Pred.pI₅₀) by HQSAR model (3), (Pred.pI₅₀=0.983Obs. pI₅₀+0.087, n=13, s=0.119, F=909.802, r²=0.989 & q²=0.984).

또한, 표 7에는 2D-QSAR 및 HQSAR 모델의 유도 과정에서 제외되었던 test set 화합물들에 대하여 해당 모델을 적용하여 얻은 오차(Ave.)를 정리하였는데 training set 화합물의 경우(표 1)에 비하여 큰 값을 나타내었다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 상관성이 높은 모델을 유도하기 위하여 상관성에 기여하지 않는 화합물을 test set 화합물로 분류하여 제외하였기 때문이다.

이상과 같은 결과로부터 *O,O*-dialkyl-1-phenoxy-acetoxy-1-methylphosphonate 유도체의 반응중심은 carbonyl group이었다. 그리고 phenyl 고리상 X,Y-치환기와 phosphoryl group 인접 R₂-치환기의 역할이 상이하였

Table 7. Observed inhibition activity (Obs.pI₅₀), predicted activity (Pred.pI₅₀) by two optimized models and their deviation for the outliers and test set

No.	2D-QSAR			No.	HQSAR		
	Obs.pI ₅₀	Pred.	Dev. ^{a)}		Pred.pI ₅₀	Pred.	Dev. ^{a)}
13	6.50	6.07	0.43	6	5.23	5.21	0.02
14	5.38	6.84	-1.46	9	4.12	5.42	-1.29
				11	6.23	4.11	2.12
Ave. ^{d)}			0.95				1.14

^{a)}different between observed value and predicted value.,

^{d)}average residual of test set.

으며 X,Y-치환기가 R₂-치환기보다 반응성에 큰 영향을 미쳤다. 그러므로 2D-QSAR 및 HQSAR 모델로부터 제초활성은 X,Y-치환기의 길이와 적정값의 ε LUMO 에너지에 의존적인 친핵성 반응이었다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 프로그램으로 (No. R11-2002-100-03005) 이루어진 것입니다.

인용문헌

- Broka, J. B. and M. Randie. (1996). Application of String Comparison Techniques in QSAR Studies. *J. Com. Chem.* 7:176~188.
- Dewar, M. J. S., E. G. Zoebish, E. F. Healy and J. J. P. Stewart (1985) AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model., *J. Am. Chem. Soc.*, 107:3902~3909
- Fleming, I. (1976) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, London. Ch.3.
- FRAC (2005) Fungicide resistance action committee, Internet. Available at <http://www.frac.info/frac/index.html>,
- Hanch, C. (1976) The structure of medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, 19:1~6.
- He, H. W. and J. Wang, Z. J. Liu (2001) Progresses in research of α-Oxophosphonic acid derivatives with herbicidal activity. *Chinese J. Org. Chem.* 21:878~883.
- He, H. W. and J. Wang, Z. J. Liu (2005) Synthesis and herbicidal activities of methyl-1-(2,4-dichlorophenoxy-acetoxy) alkylphosphonate monosalts, *J. Organometallic Chem.* 690:2608~2613.
- He, H. W. (2007) Synthesis and herbicidal activity of alkyl 1-(3-trifluoromethylphenoxyacetoxy)-1-substituted methylphosphonates. *J. Pestic. Sci.*, 32:42~44.
- HRAC (2005) Herbicide resistance action committee, Internet. Available at <http://www.plantprotection.org/hrac>.
- Heritage, T. W. and D. R. Lowis (1999) In *Rational drug design: Novel Methodology and Practical Applications* (ed. Parrill, A. L. and M. R.), Molecular

- hologram QSAR. Ch. 4., ACS Symposium Series 719, ACS, Washington, DC.
- IRAC (2007) Insecticide resistance action committee, Internet. Available at <http://www.iraac-online.org>.
- Jenks, W. P. (1969) *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, New York, N. Y., pp.127~131.
- Klopman, G. (1974) *Chemical Reactivity and Reaction paths*, John Wiley & Sons, New York. Ch.4., pp.55~165.
- Kluger, R. and D. C. Pike, (1977) Active site generated analogues of reactive intermediates in enzymic reactions. Potent inhibition of Pyruvate Dehydrogenase by a phosphonate analogue of Pyruvate. *J. Am. Chem. Soc.* 99:4504~4057.
- Koike, M., L. J. Reed and W. R. Carroll (1963) α -Keto Acid Dehydrogenation Complexes. IV. Resolution and reconstitution of the escherichia COLI pyruvate dehydrogenation complex. *J. Biol. Chem.*, 238:30~39.
- Lewis, D. R. (1997) HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. *Tripos Technical Notes*, Vol. 1.(5).
- Mager, P. P. (1998) *Multivariate Chemometrics in QSAR: A Dialogue*. Letchworth, Hertfordshire, England, Wiley.
- Mahler, H. R. and E. H. Cordes (1971) "Biological Chemistry", 2nd ed, Harper and Row, New York.
- N.Y., pp.519~520.
- SAS, (2002) *Statistics & Analysis Software on CD-ROM (Ver. 9.1)*, SAS Institute Inc., Cary, NC, 27513 U.S.A., <http://www.sas.com/software/>.
- Shorter, J. (1982) *Correlation Analysis of Organic Reactivity*. Research Studies Press, A Division of John Wiley & Sons Ltd. Singapore. Ch.4., p.79.
- Stahle, L. and S. Wold (1988) *Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research*, *Progr. Med. Chem.* 25:292~338.
- Stewart, J. J. (1990) MOPAC: A semiempirical molecular orbital program, *J. Comp. Aided Mol. Design.*, 4:1~105.
- Tipker, J. and A. Verloop (1984) *The chemistry of Excitation at Interfaces*. Washington, DC. p.279.
- Tripos, Sybyl (2007) *Molecular Modeling and QSAR Software on CD-ROM (Ver. 7.3)*, Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A., <http://www.tripos.com/bookshelf/qsar/>.
- TSAR (2000) *Proprietary Software (Ver. 3.3)*, Oxford Molecular Ltd.
- Wang, T., H. W. He and J. L. Yuan (2003) PDH: A New Reacting Target for Herbicide., *Chinese J. Appl. Chem.* 20:613~617.

새로운 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate 유도체들의 반응성과 제초활성에 관한 2D-QSAR 및 HQSAR 분석

성낙도* · 장석찬 · 황태연

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

요약 : 일련의 새로운 *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonate (S) 유도체들의 반응성과 치환기가 변화함에 따른 오이(*Cucumis Sativa*)씨에 대한 발아전 제초활성과의 관계를 2D-QSAR 및 HQSAR 방법으로 검토하였다. 통계적으로 HQSAR 모델이 2D-QSAR 모델보다 양호하였으며 기질분자(S)와 PDH 효소중 BH⁺이온(I) 사이의 경계분자궤도(FMO) 상호작용은 친전자성 반응이 우세하였다. 치환기의 효과로부터 기질분자(S)내 R₂-치환기는 carbonyl 산소원자에 대한 친전자성 반응을, 그리고 phenyl 고리상 X,Y-치환기는 carbonyl 탄소원자에 대한 친핵성 반응에 기여하였으며 R₂-치환기보다 X, Y-치환기의 영향이 더 컸다. 2D-QSAR모델 (I 및 II)과 HQSAR 모델의 기여도로부터 X,Y-치환기의 길이가 길수록 제초활성이 증가하는 경향이었으며 적절한 εLUMO 에너지(εLUMO)_{opt.}=-0.479 e.v.)가 제초활성에 중요한 요소이었다. 그러므로 PDH 효소의 저해활성으로 인한 제초활성은 친핵성반응으로 진행될 것으로 예상되었다. 2D-QSAR 및 HQSAR 두 모델로부터 제초활성에 기여하는 기질분자(S)의 구조 특이성과 요소들을 새로운 제초제 설계에 적용할 수 있음을 시사하였다.

색인어 : *O,O*-dialkyl-1-phenoxyacetoxy-1-methylphosphonates, 반응성, 제초활성, 2D-QSAR 및 HQSAR 모델
