

두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 N'-phenyl-N-methylformamidine 유도체의 살충활성에 미치는 치환기들의 영향

이재황 · 최원석 · 이동국¹ · 정근희¹ · 고영관² · 김태준³ · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학과, ¹목우연구소(주), ²한국화학연구원 바이오소재연구센터,
³(주)동부한농 동부기술원

(2010년 9월 14일 접수, 2010년 10월 15일 수리)

The Influence of the Substituents for the Insecticidal Activity of N'-phenyl-N-methylformamidine Analogues against Two Spotted Spider Mite (*Tetranychus urticae*)

Jae-Whang Lee, Won-Seok Choi, Dong Guk Lee¹, Kun Hoe Chung¹, Young Kwan Ko², Tae Joon Kim³ and
Nack-Do Sung*

Department of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National
University, Daejeon, 305-764 Korea., ¹Moghu Research Center Ltd., BVC #311, KRIBB, 52 Eoeun-dong, Yuseong,
Daejeon 305-333, Korea., ²Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O.Box 107, Yuseong-gu Daejeon,
305-600 Korea., ³Dongbu Advanced Research Institute, 103-2 Moonji-dong, Yuseong, Daejeon, 305-708 Korea

Abstract

To understand the influences of the substituents ($R_1 \sim R_4$) on insecticidal activity of N'-phenyl-N-methylformamidine analogues (**1~22**) against two spotted spider mite (*Tetranychus urticae*), comparative molecular field analysis (CoMFA) model and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) model as three dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs) model were derived and discussed quantitatively. From the results, the correlativity and predictability ($r_{cv}^2=0.575$ and $r_{ncv}^2=0.945$) of the CoMFA 1 model were higher than those of the rest models. The the CoMFA 1 and CoMSIA 1 model with the sensitivity of the perturbation and the prediction produced ($d_q^2/dr_{yy}^2=1.071 \sim 1.146$ & $q^2=0.545 \sim 0.626$) by a progressive scrambling analysis were not dependent on chance correlation. The insecticidal activities from the optimized CoMFA 1 model were depend upon the steric field (62.5%), electrostatic field (28.9%), and hydrophobic field (8.6%) of N'-phenyl-N-methylformamidine analogues. Therefore, the inhibitory activities with optimized CoMFA 1 model were dependent upon steric factor. From the contour maps of the optimized models, it is predicted that the structural distinctions that contribute to the insecticidal activity will be able to applied new potent insecticides design.

Key words 3D-QSARs (CoMFA and CoMSIA) analysis, insecticidal activity, N'-phenyl-N-methylformamidine analogues, two spotted spider mites (*Tetranychus urticae*)

*연락처 : Tel. +82-42-821-6737, Fax. +82-42-821-6731

E-mail: ndsung15@hanmail.net

서 론

1960년대 중반에 처음으로 formamidine계 살충성 화합물이 알려진 이후, 지금에 이르기까지 Chlordimeform을 위시하여(Aziz와 Knowles, 1973) C-8520, BTS-27271(또는 U-40481), U-46506, CGA-50439, Amitraz, Chlormethiuron, Clenpyrin, Bay Ve-1956 및 Nimidane 등, formamidine계 살충제들이 실험되거나 상용화되었다. 이 중에서 Amitraz는 농업과 축산업에 널리 이용되고 있으며 활성분체는 U-40481 또는 BTS-27271 성분으로 알려졌다(Harrison 등, 1972). Amidine계 화합물들의 생화학적 작용들을 살펴보면 depressant effect 및 excitatory effect에 관련한 excitable membranes의 ion channels에 대한 작용, 그리고 아민의 대사 및 아민 수용체들에 관련한 monoaminergic systems에서의 효과, 등을 발현한다(Hollingworth와 Lund, 1982). 따라서 Formamidine계 화합물은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 살충활성을 나타낸다(Evans와 Gee, 1980). 특히, 이들 화합물은 octopamine 수용체에 결합하여 octopamine과 유사하게 지속적이고 비정상적인 자극을 일으켜(octopamine agonism) 식욕이 저하되어 죽거나, 흥분하여 비 정상적인 비행을 하거나, 또는 번식에 필수적인 생리작용에 교란을 유발하는 특성이 있다(Hollingworth 등, 1979). 또한 이 화합물은 속효성과 2-3 주 동안 잔효성을 나타내며 곤충 특유의 생리작용에 대한 선택성을 가지고 있는 것으로 잘 알려져 있기도 하다(Booth, 1988).

최근, 저자들은 두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대하여 octopamine agonist로 알려진 상품화된 Amitraz 유사체로서 N'-phenyl-N-methylformamidine 유도체들의 살충활성에 관한 2D-QSAR(Kubinyi, 1993) 및 분자 홀로그래피적인(H) QSAR(Heritage 등, 1999)를 다룬 전보에서(이 등, 2010) 살충활성은 R₃- 및 R₄-치환기에 의존적이었으며 살충활성을 증가시키려면 R₄-치환기의 전체 쌍극자능율이 적정값(2.0 D)을 가져야 함을 시사한 바 있다. 본 연구에서는 동일한 자료에 대한 N'-phenyl-N-methylformamidine 유도체(1-22)들의 살충성에 관한 3차원적인 정량적 구조-활성관계(3D-QSARs)(Akamatsu, 2002) 모델로서 비교분자장분석(CoMFA) 모델 및 비교분자 유사성지수분석(CoMSIA) 모델을 각각 유도하고 살충성에 미치는 치환기(R₁~R₄)들의 영향을 정량적으로 검토하였다.

재료 및 방법

분자 모델링

N'-phenyl-N-methylformamidine 유도체(1-22)의 치환기(R₁~R₄) 변화에 따른 두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 살충활성(pI₅₀)은 문헌값(이 등, 2010)을 사용하였다. 3D-QSAR 방법(Akamatsu, 2002) 중, 비교분자장분석(CoMFA)(Cramer 등, 1988) 및 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA)(Klebe 등, 1994)은 Sybyl 프로그램(Ver. 8.1)(Tripos, 2010)를 사용하였다. Data set(n=22) 중에서 최적의 모델은 training set(n=18) 화합물을 대상으로 유도되었으며 임의로 선택된 test set(n=4)로부터 모델의 예측성을 검토하였다. 또한, 위치에너지가 가장 낮은 안정한 분자를 탐색한 다음에 치환기를 제외한 공통분자(R=H)인 비치환체를 분자틀로 정하여 atom based fit(AF)와 field fit(FF) 2가지 방법으로 기질분자들을 3차원 공간상에 각각 정렬시키고(Fig. 1) 분자 모델링 프로그램을 실행하였다.

공통적으로 정렬조건(AF 및 FF), Grid(Å), 주성분수(1~5) 그리고 특성장의 조합조건에서 가장 양호한 통계값을 나타내는 최적화된 모델을 전보의 조건과 방법으로(Soung 등, 2009) 유도하였다. 또한, 3D-QSAR 모델의 우연 상관성(chance correlation)을 검토하기 위하여 주성분 수(2~5)와 다음의 조건(최대: 4 bins, 최소: 2 bins 및 임계점: 0.85)에서 순차혼합 분석(Progressive scrambling analysis)을 실행하여(Clark와 Fox, 2004) 모델의 예측성(q²), 계산된 교차확인 표준오차(cSDEP; Calculated cross-validated standard error of

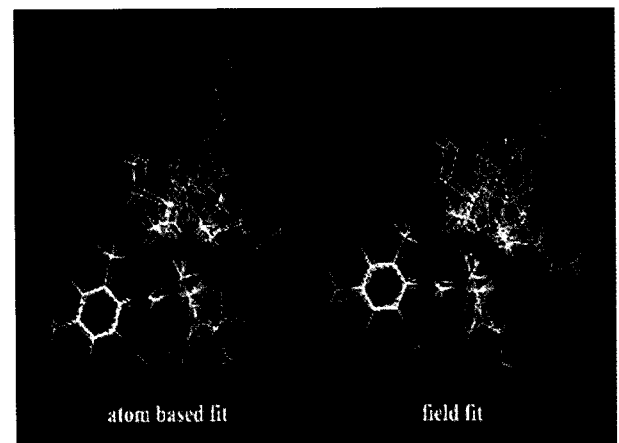


Fig. 1. Alignment of the superimposed images of the energy minimized N'-phenyl-N-methylformamidine analogues (1~22) structures according to a least-squares atom based fit and field fit.

prediction) 및 섭동의 감도(d_q^2/dr_{yy}^2) 등, 3종류의 통계값들을 각각 얻었다.

부분 최소자승 계산

최적화된 3D-QSAR 모델을 선택하기 위하여 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체(**1~22**)의 치환체 별, 두점박이 응애에 대한 살충활성(Obs.pI₅₀)과 특성장 사이의 부분 최소자승(PLS; partial least square) 분석을 실시하였다(Wold 등, 1993). 최적의 성분수를 결정하기 위하여 교차확인 과정에서는 예측성, r_{cv}^2 값(또는 q^2)을, 그리고 비교차 확인과정을 통하여 상관성, r_{ncv}^2 값을 얻었다. 그 결과, 상관성이 $r_{ncv}^2 \geq 0.90$ 이고 예측성이 $r_{cv}^2 \geq 0.50$ 이상의 통계적인 기준값에 이르는 최적화 모델들이 안정성과 예측성을 갖는다고 판단한다. 최적화된 CoMFA 1 및 CoMSIA 1 모델이 가지고 있는 치환기(R₁-R₄) 변화에 따른 살충활성에 관련한 정보를 분석하기 위하여 살충활성이 가장 큰 R₁=H, R₂=F, R₃=

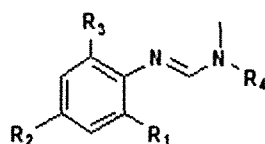
CH₃, R₄=SN(C₃H₇)₂-치환체(**7**; Obs.pI₅₀=4.72)의 구조상에 특성장의 기여비율(%)에 따른 분포를 등고도로 표현하고 특성장에 대한 favor: disfavor의 비율을 80:20으로 정하여 favor부분을 크게 나타내었다.

결과 및 고찰

최적화 모델

3D-QSAR 모델의 유도체대상인 training set를 Table 1에 제시하고 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체(**1~22**)의 치환체별로 관측된 살충활성(Obs.pI₅₀), 소수성(ClogP), 가장 양호한 통계값을 보인 두 모델(CoMFA 1 및 CoMSIA 1)에 의한 예측값(Pred.pI₅₀) 및 관측값과 예측값의 차이값(ΔpI_{50})들을 각각 정리하였다. 이들 화합물에 대한 소수성과 살충활성에 관하여는 전보에서(이 등, 2010) 언급한 바와 같으며 내부 표준물질로 선택된 Amitraz(**6**; Obs.pI₅₀=4.22)에 비하여

Table 1. Hydrophobicity of N-phenyl-N'-methylformamide analogues and their insecticidal activity (pI₅₀) against two spotted spider mite (*Tetranychus urticae*), and training set of 3D-QSAR models



No.	Substituents (R)				ClogP	Obs.pI ₅₀	CoMFA 1		CoMSIA 1	
	1	2	3	4			Pred.pI ₅₀ ^{a)}	ΔpI_{50} ^{b)}	Pred.pI ₅₀ ^{a)}	ΔpI_{50} ^{b)}
2	H	F	F	SN(C ₄ H ₉) ₂	5.381	3.83	4.01	-0.18	4.01	-0.18
3	F	F	F	SN(C ₄ H ₉) ₂	5.524	3.97	3.90	0.07	3.85	0.12
4	H	F	CH ₃	SN(C ₄ H ₉) ₂	5.737	4.64	4.64	0.00	4.64	-0.01
6 ^{c)}	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ NC ₆ H ₅ (CH ₃)	5.502	4.22	4.27	-0.05	4.21	0.01
7	H	F	CH ₃	SN(C ₃ H ₇) ₂	4.679	4.72	4.48	0.24	4.49	0.23
9	F	F	F	SN(C ₃ H ₇) ₂	4.466	3.50	3.67	-0.18	3.68	-0.19
10	F	F	F	SN(C ₅ H ₁₁) ₂	6.582	3.68	3.67	0.02	3.70	-0.02
11	H	CH ₃	F	H	2.397	3.17	3.17	0.00	3.23	-0.06
12	F	F	F	C ₄ H ₉	3.463	3.46	3.25	0.20	3.30	0.15
14	H	F	CH ₃	SN(C ₈ H ₁₇) ₂	4.150	4.50	4.48	0.02	4.48	0.01
15	F	F	F	SNCH ₃ C ₄ H ₉	9.969	3.70	3.64	0.06	3.64	0.06
16	H	CH ₃	F	SN(C ₄ H ₉) ₂	3.937	3.98	4.00	-0.02	3.96	0.01
17	H	F	CH ₃	C ₄ H ₉	5.737	3.79	3.86	-0.07	3.88	-0.09
18	OCH ₃	F	H	SN(C ₄ H ₉) ₂	3.570	4.19	4.25	-0.06	4.20	0.00
19	H	F	CH ₃	C ₃ H ₄ N	5.297	3.59	3.58	0.01	3.68	-0.09
20	H	F	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	1.802	4.00	3.99	0.01	4.02	-0.02
21	H	F	CH ₃	CH ₂ C≡CH	2.837	3.58	3.64	-0.06	3.66	-0.08
22	H	CH ₃	F	CH ₂ C≡CH	1.544	3.26	3.27	-0.01	3.10	0.16

^{a)}Predicted activity by the two optimized model, ^{b)}difference between observed activity and predicted activity, ^{c)}Amitraz.

높은 살충활성을 나타내는 화합물은 4 및 7번 화합물이었다.

CoMFA 및 CoMSIA 분석에 따른 두 가지 정렬방법(AF 및 FF)과 Grid(1.0~3.0 Å) 및 조성(1-4)의 변화 조건들에서 가장 좋은 통계값을 보인 4개의 CoMFA 및 CoMSIA 모델들을 Table 2에 각각 정리하였다. 공통적으로 AF 정렬과 조성수 4, grid 2.0 Å 및 2.5 Å 조건하에 CoMFA 분석에서는 CoMFA 1 모델이, 그리고 CoMSIA 분석에서는 probe atom과 분자내 원자와의 관계를 나타낸 attenuation factor, $\alpha=0.2$ 의 조건하에서 CoMSIA 1 모델이 양호한 예측성(r^2_{cv} (또는 q^2) ≥ 0.50) 및 상관성($r^2_{ncv} \geq 0.90$)을 나타내었다. 그리고 Table 3에는 test set 화합물들의 관측값(Obs.pI₅₀) 및 앞서 두 모델에 의한 예측값(Pred.pI₅₀) 그리고 이들 두 값의 차이값(ΔpI_{50})을 정리하였다. Table 4에는 Table 1과 Table 3에 기초하여

training set 및 test set 화합물들에 대한 모델들의 오차(Ave. 및 PRESS) 값과 모델들이 가지고 있는 살충활성에 대한 기질분자들의 특성장에 관련한 기여비율(%)을 요약하였다. Ave. 값과 교차확인 결과로 얻어지는 PRESS(predictive residual sum of squares) 값이 작을수록 예측성이 양호한 모델로 판단한다. Table 4에서는 training set보다 test set의 오차값들이 큰 값을 나타내므로 유도된 모델들은 모두 예측성은 낮고 상관성이 높은 모델임을 잘 설명하고 있다. 동일한 자료를 다루었던 전보에서(이 등, 2010) 2D-QSAR 모델($r^2=0.896$ 및 0.792) 및 HQSAR 모델($r^2=0.930$), 그리고 본 연구에서 CoMFA 1 모델($r^2=0.945$) 및 CoMSIA 1 모델($r^2=0.937$)의 상관성으로 미루어 CoMFA 결과의 신뢰성이 가장 큰 것으로 판단되었다.

Table 2. Summary of the statistical parameters of 3D-QSAR models with two alignments

Models No.	Alignments	PLS Analyses					
		Grid (Å)	CN	r^2_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv} ^{b)}	SE _{ncv} ^{c)}	F ^{d)}
CoMFA 1 ^{e)}	AF	2.0	4	0.575	0.945	0.110	55.743
CoMFA 2	FF	1.5	4	0.478	0.943	0.121	54.032
CoMSIA 1	AF ($\alpha=0.2$)	2.5	4	0.659	0.937	0.128	48.639
CoMSIA 2	FF ($\alpha=0.3$)	2.5	4	0.645	0.936	0.129	47.716

Note: Attenuation factor; α , CN; component number, AF; atom based fit, FF; field fit, ^{a)}cross-validated r^2 , ^{b)}non-cross-validated r^2 , ^{c)}non-cross-validated standard error estimate; ^{d)}fraction of explained versus unexplained variance; ^{e)}optimized model.

Table 3. Hydrophobicity of N'-phenyl-N-methylformamidine analogues and their insecticidal activity (pI₅₀) against two spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) and test set of 3D-QSAR models

No	Substituents (R)				ClogP	Obs.pI ₅₀ ^{a)}	CoMFA 1		CoMSIA 1	
	1	2	3	4			Pred.pI ₅₀ ^{b)}	ΔpI_{50} ^{c)}	Pred.pI ₅₀ ^{b)}	ΔpI_{50} ^{c)}
1	H	CH ₃	CH ₃	SN(C ₄ H ₉) ₂	6.093	3.88	4.65	-0.78	4.74	-0.87
5	H	F	CH ₃	SN(C ₂ H ₅) ₂	3.621	3.33	4.30	-0.97	4.37	-1.05
8	H	F	CH ₃	SN(C ₅ H ₁₁) ₂	6.795	4.06	4.48	-0.42	4.51	-0.45
13	H	F	CH ₃	SNCH ₃ C ₄ H ₉	4.150	3.84	4.33	-0.49	4.43	-0.59

^{a)}The values were average of observed activity after 24 hours and 48 hours using Prism software (Ver. 4.0) of GraphPad Co., ^{b)}predicted activity by the optimized CoMFA 1 model, ^{c)}difference between observed activity and predicted activity.

Table 4. Summary of Ave., PRESS, and field contribution of training set and test set in 3D-QSAR models

Model No.	Training set		Test set		Field contribution ratio (%)				
	Ave.	PRESS	Ave.	PRESS	S	E	Hy	HD	HA
CoMFA 1 ^{a)}	0.07	0.19	0.66	1.96	62.5	28.9	8.6	-	-
CoMFA 2	0.09	0.19	0.69	2.16	60.8	35.9	3.2	-	-
CoMSIA 1	0.08	0.21	0.74	2.39	16.0	57.1	21.0	-	5.8
CoMSIA 2	0.08	0.22	0.82	2.96	10.0	51.7	19.6	-	18.7

^{a)}Optimized model, Notes: Ave.; average residual, PRESS; Predictive residual sum of squares., S; steric, E; electrostatic, Hy; hydrophobic, HD; H-bond donor field, HA; H-bond acceptor field.

순차 혼합화 분석

CoMFA 1 및 CoMSIA 1 모델의 우연상관성 여부를 판단하기 위하여 Table 5에는 주성분수, 2-5의 조건에서 leave-one-out(LOO) 교차확인화 분석결과들로부터 섭동 예측성(q^2), 종속변수의 섭동값(y')과 참값(y) 사이 상관계수의 함수(cSDEP) 및 고유 종속변수들과 섭동종속 변수들(d_q^2/dr_{yy}^2) 사이의 상관성에 대한 q^2 (교차 확인된 상관계수)의 기울기 값들을 정리하였다. 우연상관성 여부를 판단 기준은, 한 모델의 예측성이 $q^2 > 0.5$ 이고 섭동의 감도가 $d_q^2/dr_{yy}^2 = 0.81 \sim 1.2$ 의 값을 가질 경우이다. Table 5에 의하면 주성분수, 4의 조건에서, CoMFA 1 모델은 $q^2 = 0.626$ 및 $d_q^2/dr_{yy}^2 = 1.071$ 을, 그리고 CoMSIA 1 모델은 $q^2 = 0.545$ 및 $d_q^2/dr_{yy}^2 = 1.146$ 을 나타내었으므로(Clark와 Fox, 2004) 두 모델 모두가 우연상관성에 저촉되지않는 안정한 최적화 모델임을 잘 설명하고 있다. 한 예로, Fig. 2에는 관측값(Obs.pI₅₀)과 최적

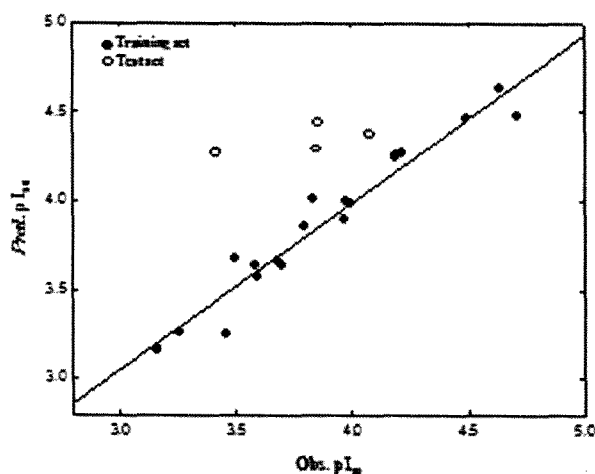


Fig. 2. Relationship between observed insecticidal activity (Obs.pI₅₀) and predicted inhibition activity (Pred.pI₅₀) by the optimized CoMFA 1 model: $Pred.pI_{50} = 0.946Obs.pI_{50} + 0.211$ ($n=18$, $s=0.105$, $F=272.577$, $r^2=0.913$ & $q^2=0.945$).

화된 CoMFA 1 모델에 의한 예측값(Pred.pI₅₀) 사이의 관계를 제시하였다. 즉, 비례식, $Pred.pI_{50} = 0.946Obs.pI_{50} + 0.211$, ($n=18$, $s=0.105$, $F=272.577$, $r^2=0.913$ 및 $q^2=0.945$)으로부터 CoMFA 1 모델은 Table 4에서 오차(Ave. 및 PRESS)에 관련하여 언급된바와 같이 예측성보다는 상관성이 양호하였다.

특성장 분석

순차혼합화 분석결과로부터 두 모델(CoMFA 1 및 CoMSIA 1)이 우연상관성이 없는 최적화 모델이었다는 근거에 기초하여 Table 4에는 이들 모델들의 상대적인 특성장을 정리하였다. 즉, CoMFA에서 특성장은 3차원 공간상에 일정한 간격으로 놓여있는 격자 원자의 입체장과 정전기장으로 표현되며 부가변수로서 소수성(logP)을 포함하는 소수성장 등, 3종으로 나타낸다(Cramer 등, 1988). CoMFA 1 모델에서 살충활성에 기여하는 기질분자들은 입체장 62.5%, 정전기장 28.9% 및 소수성장 8.6%로 입체장과 정전기장이 2:1로 입체장이 매우 큰 기여비율을 나타내었으나 소수성장은 상대적으로 매우 작은 경향이였다. 또한, CoMFA에서 입체장은 CoMSIA의 특성장에서 입체장 및 소수성장으로, 그리고 CoMFA의 정전기장은 CoMSIA에서 정전기장, H-결합주계장 및 H-결합받계장으로 분할되어(Klebe 등, 1994) CoMSIA는 5종의 특성장으로 표현된다. 따라서 CoMSIA 1 모델의 경우에는 입체장 16%, 소수성장 21% 및 정전기장 57.1%로 정전기장이 특성장의 1/2 이상을 나타내었다.

특히, 수소결합 받계장(HA)이 5.8%로 기여비율을 나타낸 반면에 수소결합 주계장(HD)은 살충활성에 영향을 미치지 않는다는 상이함을 보였다. 수용체-기질 사이의 상호작용 반응에서 기질분자중 수소결합 받계는 아미노산 잔기와의 수소결합(Etter, 1990)시에 수소원자를 수용하는 작용기들로 nitro, ether, carbonyl, alkoxy group을 위시하여 furans, oxazoles 및 isooxazole 등, 비방향족 헤테로고리 화합물에 존재하는 산

Table 5. Model stability test for 3D-QSAR models by progressive scrambling

CN	CoMFA 1			CoMSIA 1		
	$q^{2a)}$	cSDEP ^{b)}	d_q^2/dr_{yy}^2 ^{c)}	$q^{2a)}$	cSDEP ^{b)}	d_q^2/dr_{yy}^2 ^{c)}
2	0.603	0.298	0.659	0.558	0.313	0.940
3	0.597	0.309	0.721	0.599	0.307	1.187
4 ^{d)}	0.626	0.309	1.071	0.545	0.335	1.146
5	0.595	0.336	1.103	0.524	0.335	1.169

CN; component number, ^{a)}predictivity of the model, $q^2 = 1 - (cSDEP)^2$, ^{b)}calculated cross-validated standard error as function of correlation coefficient between the true values (y) of the dependent variables and the perturbed values (y') of the dependent variables., ^{c)}slope of q^2 (cross-validated correlation coefficient from Sybyl; Seed No. CoMFA 1: 1772, CoMSIA 1: 21470) with respect correlation of the original dependent variables versus the perturbed dependent variables., ^{d)}condition of optimized model.

소원자를 제외한 나머지 산소원자(sp³)를 포함하고 있는 작용기들이고, 수소결합 주개는 hydroxyl, amino 및 imino group 들로 주로 수소원자를 제공하는 작용기들이다(Schneider 등, 2008). 따라서 살충활성이 가장 큰 화합물(7; Obs.pI₅₀=4.72)의 치환기(R₁-R₄)상에 최적화된 CoMFA 1 및 CoMSIA 1 모델의 특성장을 등고도로 나타내었다.

등고도 분석

먼저, CoMFA 1 모델의 특성장에 관한 기여도를 분석하기 위하여 살충활성에 가장 큰 영향을 미친 입체장과 정전기장에 관한 등고도를 Fig. 3에 나타내었다. 구조상 등고도의 위치를 용이하게 파악하고자 왼편은 화합물의 정면, 그리고 오른편은 측면을 나타낸 것이다. 즉, R₁-치환기는 오른편 넓은 공간에 입체적으로 작아야하는(yellow) 입체장이 위치하며 R₂-치환기 부분은 비교적 넓은 영역에서 음하전(red)을, 그리고 R₃- 및 R₄-치환기 부분은 양하전(blue)을 선호하는 치환기일수록 살충활성이 증가할 것이다. 또한, R₄-치환기의 입체장은 R₃-치환기가 위치한 방향으로는 입체적으로 작아야하며(green) 그 밖의 오른편 방향으로는 입체적으로 작아야하는(yellow) 특성장이 공간상에 두 영역으로 크게 나누어져 있으므로 R₄-치환기는 약간 긴 사슬 형태이어야 살충활성을 증대시킬 것이라 예상되었다.

2D-QSAR 연구(Kubinyi, 1993)에 따르면 살충활성은 R₃- 및 R₄-치환기에 의존적이나 살충활성을 증가시키려면 R₄-치환기의 전체 쌍극자능율(TDM)이 적정값, (TDM)_{opt}=2.0D를 가져야 함을 설명한 바 있다. 그리고 분자 홀로그래피적인

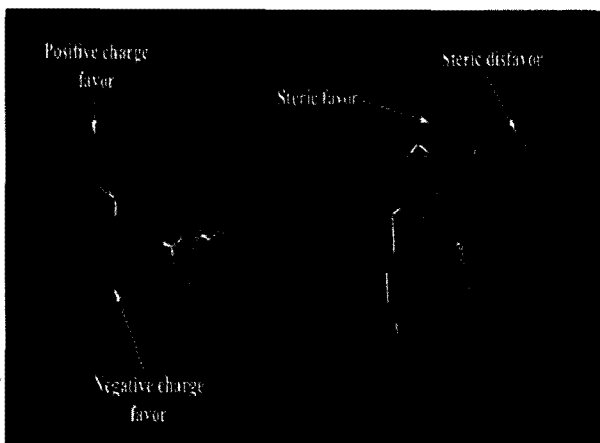


Fig. 3. The contour maps for the steric and electrostatic field (stdev*coeff) with the optimized CoMFA 1 model; The most potent compound (7) is shown in capped sticks (Left: Front view & Right: Side view).

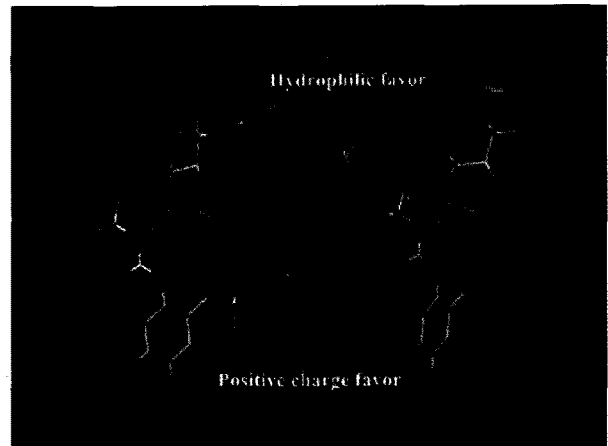


Fig. 4. The contour maps of the CoMSIA 1 model for the electrostatic and hydrophobic field (stdev*coeff); The most potent compound (7) is shown in capped sticks (Left: Front view & Right: Side view).

(H) QSAR 연구에서는(Heritage 등, 1999) R₄-치환기의 변화가 활성에 큰 영향을 미치고 있음을 시사하였다(이 등, 2010). Fig. 4에는 최적화된 CoMSIA 1 모델의 정전기장과 소수성장에 관한 등고도를 나타내었다. R₁- 또는 R₃-치환기중에서 R₄-치환기가 위치한 방향의 치환기는 양하전(blue) 그리고 부분적으로 4영역에 걸쳐 분할된 소수성(brown)적인 R₄-치환기가 살충활성을 증가시킬 것으로 예상되었다. 여기에 제시하지는 않았으나 수소결합 받게장(HA)은 R₃-치환기가 위치한 작은 공간에 형성되었으며 공통적으로 N-phenyl 고리상 R₁-치환기가 양하전을 띄는 치환기이어야 살충활성을 증대시킬 것임을 시사하였다.

이상과 같이, 3D-QSAR의 분석결과에 기초하여 N¹-phenyl-N-methylforamidine 유도체(1~22)의 치환기(R₁~R₄)상에 형성된 특성장을 만족하는 구조적인 정보들이 살충활성을 증가시키는 요소들로 작용하는 새로운 활성화합물을 탐색하고 개발하는데(성, 2003) 활용될 수 있을 것이다.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

Akamatsu, M. (2002) Current state and perspectives of 3D-QSAR. *Curr. Topics Med. Chem.* 2:1381~1394.
 Aziz, A. S. and Knowles, C. O. (1973) Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide Chlordimeform and related compounds. *Nature*, 242:417~418.
 Booth, T. F. (1989) Effects of biogenic amines and adrenergic drugs on oviposition in the cattle tick *Boophilus*: Evidence for octopaminergic innervation of the oviduct. *Exp. & Appl.*

- Acarology, 7:259~266.
- Clark, R. D. and Fox, P. C. (2004) Statistical variation in progressive scrambling. *J. Comput-Aided Mol. Design*, 18:2821~2826.
- Cramer, R. D. III, Patterson, D. E. and Bunce, J. D. (1988) Comparative molecular field analysis (CoMFA), 1. Effect of shape on the binding of steroid to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 110:5959~5967.
- Etter, M. C. (1990) Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* 23:120~126.
- Evan, P. D. and Gee, J. D. (1980) Action of formamide pesticides on octopamine receptors. *Nature*. 287:60~62.
- Harrison, I. R., Kozlik, A., McCarthy, J. F., Palmer, B. H., Wakerley, S. B., Watkins, T. I. and Weighton, D. M. (1972) 1,5-Bis(2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-diene, a new acaricide active against strains of mites resistant to organophosphorus and bridged diphenyl compounds. *Pestic. Sci.* 3:679~680.
- Heritage, T. W. and D. R. Lewis (1999) Molecular hologram QSAR. In *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications* (Parrill, A. L. and Reddy, M. R. ed.), ACS Symposium Series, No. 719, ACS, Washington, DC. pp. 212~225.
- Hollingworth, R. M. and Murdock, L. L. (1979) Octopamine receptors, adenosine 3',5'-monophosphate, and neural control of firefly flashing. *Science*. 203:65~68.
- Hollingworth, R. M. and Lund, A. E. (1982) Biological and Neurotoxic Effects of Amidine Pesticides. In *Insecticide Mode of Action*. (Coats, J. R. ed.), Academic Press, Toronto, pp. 189~227.
- Klebe, G., Abraham, U. and Mietzner, T. (1994) Molecular similarity indexes in a comparative analysis (comsia) of drug molecules to correlate and predict their biological-activity. *J. Med. Chem.* 37:4130~4146.
- Kubinyi, H. (1993) QASR: Hansch Analysis and Related Approaches. VCH Verlags-gesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, Germany. pp. 57~61.
- Schneider, G. and Baringhouse, K. -H. (2008) *Molecular Design: Concepts and Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. pp. 64~65.
- Soung, M. G., Lee, Y. J. and Sung, N. D. (2009) 3D-QSAR of herbicidal 2-N-phenylisindoline-1-one analogues as a new class of potent inhibitors of protox. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 30: 613~617.
- Tripos, Sybyl (2010) *Molecular Modeling and QSAR Software on CD-ROM* (Ver. 8.1), Tripos Associates Inc., 1699 S. Hanley Rd. Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.
- Wold, S., Johansson, E. and Cocchi, M. (1993) PLS-partial least squares projections to latent structures. In *3D-QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Applications* (H. Kubinyi, H. ed.), ESCOM, Leiden. pp. 523~550.
- 성낙도 (2003) 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발. IV. 국내 의 연구동향과 전망. *한국응용생명화학회지*, 46:155~164.
- 이재황, 최원석, 이동국, 정근희, 고영관, 김태준, 성낙도 (2010) 두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체의 살충활성과 새로운 고효성 화합물들의 설계. *한국농약과학회지*, 14:191~198.

두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체의 살충활성에 미치는 치환기들의 영향

이재황 · 최원석 · 이동국¹ · 정근희¹ · 고영관² · 김태준³ · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학과, ¹목우연구소(주), ²한국화학연구원 바이오소재연구센터, ³(주)동부한농 동부기술원

요약 두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체(1-22)의 살충활성에 관한 치환기(R₁~R₄)들의 영향을 이해하기 위하여 3차원적인 정량적 구조-활성관계(3D-QSAR) 모델인 비교분자장분석(CoMFA) 모델 및 비교분자 유사성지수분석(CoMSIA) 모델을 유도하고 정량적으로 검토하였다. 그 결과로부터 CoMFA 1 모델의 예측성 및 상관성($r_{cv}^2=0.575$ 및 $r_{ncv}^2=0.945$)이 가장 양호하였다. 또한, 순차혼합화 분석으로부터 CoMFA 1 및 CoMSIA 1 모델 ($d_q^2/dr_{yy}^2=1.071\sim 1.146$ 및 $q^2=0.545\sim 0.626$)은 우연상관성에 저촉되지않는 최적화 모델이었다. 최적화된 CoMFA 1 모델로부터 두 점박이 응애에 대한 N'-phenyl-N-methylformamide 유도체들의 저해활성에 관한 기여비율은 입체장 62.5%, 정전기장 28.9% 및 소수성장 8.6% 이었다. 그러므로 CoMFA 1 모델에 의한 살충활성은 입체장에 의존적이었다. 또한, 최적화 모델들의 등고도로부터 살충활성에 기여하는 구조적인 특징들은 새로운 살충제들을 설계하는데 적용할 수 있을것으로 예상된다.

색인어 3D-QSARs(CoMFA 및 CoMSIA) 분석, N'-phenyl-N-methylformamide 유도체, 두 점박이 응애(*Tetranychus urticae*), 살충활성