

[연구논문]

아민 및 니트로화합물에 대한 QSAR의 물리화학적 매개변수 및 독성과의 상관관계

김재현, 김애경

동덕여자대학교 자연과학대학 보건관리학과

A Study on the Correlation among QSAR Parameters and Toxicity Data of Amine- and Nitrocompounds

Jae-Hyoun Kim and Ae-Kyong Kim

Dongduk Women's University, Department of Health Science

ABSTRACT

Quantitative structure-activity relationships between the toxicity (LD_{50}) and molecular properties of amine and nitro compounds were tested. The all 19 compounds showed low correlations below 0.500 to their LD_{50} values. When amine or nitro compounds were taken separately, the correlation between the calculated chemphysico parameters and LD_{50} were also poor ($r^2=0.4911, 3967$ respectively).

The overall relationships among the QSAR parameters were investigated. Molecular weight shows a high correlation with total surface area ($r^2=0.9287$); 0.9090 for zero-order connectivity and second-order connectivity; 0.8784 for bioconcentration factor and second-order connectivity.

When amine compounds were taken to perform the statistical treatment, the relationships between parameters were as follows: 0.8436 for volume-negentropy; 0.8925 for volume-bioconcentration factor; 0.9929 for zero-order connectivity-Kow; zero-order connectivity-bioconcentration factor; 0.9141 for zero-order connectivity-solubility; 0.9718 for solubility-bioconcentration factor; 0.9894 for solubility-bioconcentration factor and 0.9319 for Kow-bioconcentration factor. On the other hand, nitro compounds showed different relationships as follows: 0.8952 for volume-I/O character; 0.9520 for volume-total surface area; 0.9351 for volume-molecular weight; 0.9351 for volume-MW; 0.9961 for Kow-Koc; 0.8455 for Kow-bioconcentration factor; 0.8879 for Koc-bioconcentration factor; 0.9987 for MW-total surface area respectively.

서론

QSAR (Quantitative Structure-Activity Rela-

tionship : 정량적 구조-활성 상관관계)이란 그 화학물질이 가진 화학구조와 생물학적 특성(예를 들면 마취작용, 살균효과, 생물학적 효과)사이의 수학적인 관계를 나타낸 것이며, 즉 생활성 물질

(Bioactive molecule)에 대한 구조분석 결과의 생물학적 특성들과의 상관관계를 연구하는 방법으로, 유기 화합물의 분자구조와 생물학적 활성 사이의 관계를 측정함에 있어서, 구조적 활성관계를 예측하기 위하여 이용되고 있다. 주로 구조와 활성사이의 상관관계는 약학제, 농약품, 화공약품 및 유전학적 독성의 이해와 개발에 중요하게 사용되어 왔으며, 유기화합물의 잠재성의 예측과 가설 및 화합물의 작용을 위하여 생물학적으로 또는 환경적으로 적용되어 왔다.

이와 같은 QSAR 연구는 정밀화학 물질의 신소재 물질, 신약 그리고 농약 등을 개발하는데 널리 이용되고 있으며 QSAR 방법을 사용하면 새로 합성하고자 하는 물질들의 구조와 활성 및 기능을 더 정확히 예측함으로써 그 가운데서 합성목적에 적합한 물질의 선정에 가까이 접근할 수 있다. 화학물질의 분자구조와 생물학적 활성 즉 독성과의 관계를 측정하는 QSAR 분석은 구조적인 특징에 대한 독성을 간접적으로 예측하는 방법으로 현재 널리 이용되고 있다.

Sabljić (1987)은 molecular connectivity model을 사용하여 PAHs (polycyclic aromatic Hydrobenzene)와 alkybenzenes, chlorobenzenes, PCBs (polychlorinated biphenyl)의 Koc 값과 bioconcentration factor 값을 예측하는데 사용하였으며,¹⁾ 어류에서의 독성 (급독성) 값을 가지고 할로젠 지방족의 독성을 예측하였고,²⁾ 여러 연구자가 알코올의 독성을,³⁾ phenol의 독성을,⁴⁾ organotin⁵⁾의 독성을 예측하였다. 그리고 Schultz와 Moulton (1984)은 Molecular connectivity와 Kow, biological activity의 상관성에 관하여 연구하였으며,⁶⁾ 또한 Hall (1984)은 니트로벤젠과 아닐린을 대상으로 송사리의 급독성 값을 가지고 log K_{ow} 값과 δ⁻ 값을 비교하였다.⁷⁾ 반면, Hermens 등은 (1984) 48개의 아닐린 화합물에 대한 독성자료와 LC₅₀ 값을 비교, QSAR을 예측하였다.⁸⁾ Ribo와 Kaiser (1984)는 여러 종류의 박테리아에 대한 QSAR 연구로 아닐린 유도체 및 Chloroaniline, Microtox toxicity에 대하여 연구하였다.⁹⁾ 이밖에도 Newsome (1987)의 연구도 계속되었다.¹⁰⁾

많은 QSAR 연구가 진행중이나 그 중 독성연구가 많이 되어있지 않은 nitro 화합물과 amine 화

합물의 물리화학적 특성들을 알아보고 그 화합물의 QSAR을 이용하여 간접적으로 독성과의 관계를 예측하며 QSAR의 물리화학적 성질의 특성을 연구하는 것이 매우 중요하다.

방 법

아민 (Amine-) 및 니트로 (nitro-) 화합물들의 10가지 parameter (매개변수)들을 가지고 각 화합물들의 LD₅₀ 값과의 상관관계를 분석해 봄으로써 물리적 화학적 성질들이 서로 어떤 상관관계가 있는지를 살펴보았다. 또한 parameter 상호간에 상관관계를 조사하였다. 본 연구에서는 아민기와 니트로기를 가진 화합물들 중 9개의 화합물을 중심으로 다음과 같은 parameter들의 수치를 인용하거나 계산하였다.

- 1) Molecular volume (V)
- 2) Inorganic/Organic character (I/O)
- 3) Molecular connectivity (_{0x}, _{1x}, _{2x})
- 4) Molecular surface area (TSA)
- 5) Molecular negentropy (N)
- 6) Solubility (S)
- 7) Organic-carbon sorption partition coefficient (K_{oc})
- 8) Octanal water sorption partition coefficient (K_{ow})
- 9) Bioconcentration factor (BCF)
- 10) Molecular weight (MW)

상기 parameter들 중 물리화학적 parameter 1)-5)는 직접 계산하였고, 화학동력학적인 parameter 6)-10)은 기존의 연구결과를 인용하였다. 인용문헌 중 수치가 존재하지 않을 때 논문에 인용한 연구자의 값을 재인용하였다. solubility는 Wong (1976)¹¹⁾의 값이며, K_{ow}는 Könnemann (1979),¹²⁾ BCF는 Veith (1984)¹³⁾의 값을 인용하였다. LD₅₀ 값은 문헌조사를 통하여 여러 연구자의 실험에 의한 기존의 자료값을 이용하였다. 상관관계를 밝히기 위한 통계방법으로는 SAS를 이용한 단순회귀분석 및 상관분석을 하였다.

본 연구에서 물리화학적 매개변수를 계산하기 위하여 사용된 화합물의 분자구조식은 다음과 같

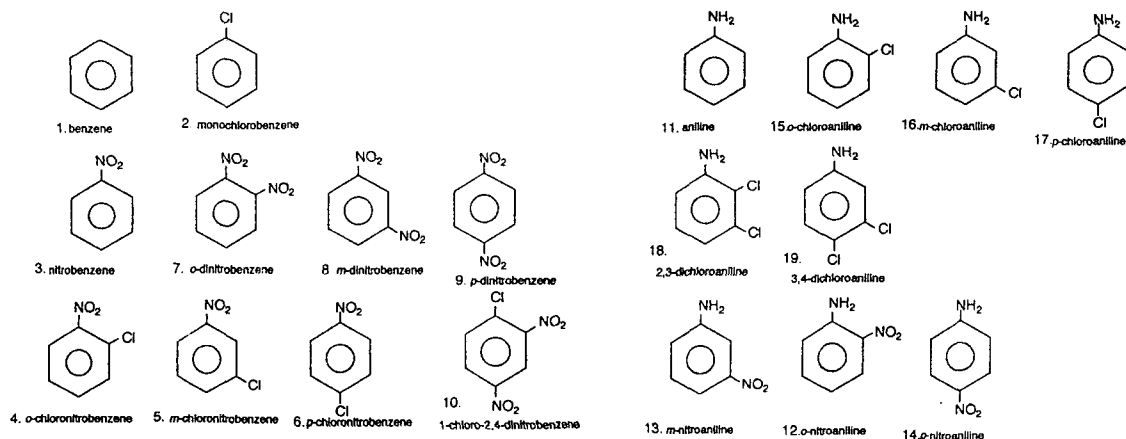


Fig. 1. 물리화학적 매개변수를 계산하기 위하여 사용된 화합물의 분자구조식

Table 1. Atomic constants for characteristic volumes V_x ($M^3 \text{ mol}^{-1}$)

Outside shell with electrons	Period	I	II	III	IV	Group V	VI	VII	Zero Group
K	I	H 8.71×10^{-6}							He 6.755×10^{-6}
L	II	Li 2.224×10^{-5}	Be 2.028×10^{-5}	B 1.832×10^{-5}	C 1.635×10^{-5}	N 1.439×10^{-5}	O 1.243×10^{-5}	F 1.047×10^{-5}	Ne 8.51×10^{-6}
M	III	Na 3.270×10^{-5}	Mg 3.074×10^{-5}	Al 2.878×10^{-5}	Si 2.683×10^{-5}	P 2.487×10^{-5}	S 2.291×10^{-5}	Cl 2.095×10^{-5}	A 1.899×10^{-5}
N	IV	K 1.704×10^{-5}	Ca 1.543×10^{-5}		Ge 3.102×10^{-5}	As 2.942×10^{-5}	Se 2.781×10^{-5}	Br 2.621×10^{-5}	Kr 2.460×10^{-5}
O	V	Rb 2.300×10^{-5}	Sr 2.139×10^{-5}		Sn 3.935×10^{-5}	Sb 3.774×10^{-5}	Te 3.614×10^{-5}	I 3.453×10^{-5}	Xe 3.293×10^{-5}
P	VI	Cs 3.132×10^{-5}	B 3.007×10^{-5}		Pb 4.344×10^{-5}	Bi 4.219×10^{-5}			

A bond between two atoms -6.56×10^{-6}
 source : MCGOWAN, Molecular Volume in chemistry and Biology, 1986

다.

1. Molecular Structure Parameters

본 연구에서는 QSAR 분석을 하는데 있어서 10가지의 매개변수들을 이용하였으며 그 내용은 아래와 같다.

1) Molecular Volume

분자의 부피의 측정은 생활성도를 측정하는데

매우 필수적인 예측인자로 쓰여왔다. 본 연구에서 분자의 부피를 측정할 때 MCGOWAN과 MELLER (1986)의 방법을 사용하였다.¹⁴⁾ 즉 어떤 한 분자의 특정부피는 atomic factors들을 더하고 분자 내의 결합에 대한 한가지 요소를 감소하여 계산한다.

예) aniline

atomic factors and bond factor ($m^3/mole$):

$$\begin{aligned}
 C &= 1.635 \cdot 10^{-5} \\
 N &= 1.439 \cdot 10^{-5} \\
 H &= 8.710 \cdot 10^{-6} \\
 \text{bond factor} &= 6.56 \cdot 10^{-6}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Volume} &= 6(1.635 \cdot 10^{-5}) + 1.439 \cdot 10^{-5} + \\
 & 7(8.710 \cdot 10^{-6}) - 12(6.56 \cdot 10^{-6}) \\
 & = 9.47 \cdot 10^{-5}
 \end{aligned}$$

2) Inorganic/Organic Character (I/O Character)

이 개념을 처음 도입한 사람은 Fujita (1954)로서 유기화합물은 기능적으로 유기적 특성 및 무기적 특성의 정도에 따라 정의된다.¹⁵⁾ 치환된 탄화수소와 기본골격의 탄화수소 차이를 설명하기 위한 reference property로써 화합물의 비등점을 사용하여 치환기나 유도체의 영향을 정량화하였다.

본 연구에서는 Matsuh (1981)의 계산을 사용하였으며, 한 분자의 모두 합한 무기성분을 모두 합한 유기성분으로 나누었다.¹⁶⁾ 탄소 원자는 20의 숫자로 지정하였다.

benzene	i=15
	o=6(20)=120
Cl ⁻	i=10
	o=40
NO ₂ ⁻	i=70
	o=70
NH ₂ ⁻	i=85
	o=120

I/O character의 일반공식은 다음과 같다.

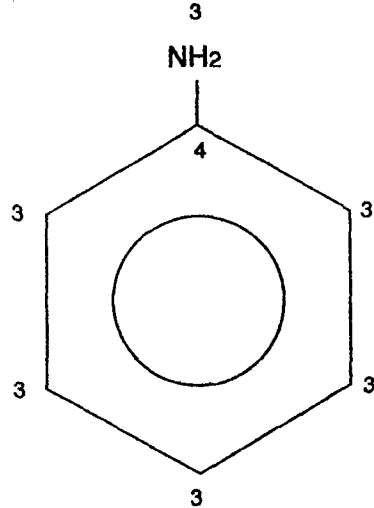
$$\frac{\sum I}{\sum O}$$

예) aniline

$$\frac{\sum I}{\sum O} = \frac{10+85}{40+120} = 0.59$$

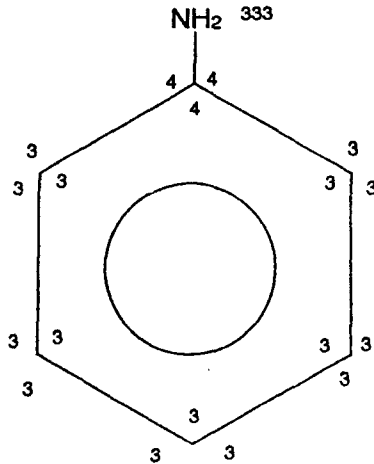
3) Molecular Connectivity

Connectivity Index는 적용이 매우 단순하여 비실험적인 특성으로 유기화합물의 독성에측에 매우 유용하여 structure-activity 관계를 평가하는데에 색인어구로 사용되는 index이다. Molecular Connectivity는 공유전자 (valence electron)들 뿐 아니라 원자안정도 (atomic adjacen-



$$\begin{aligned}
 {}_0x &= (3)^{-0.5} + (4)^{-0.5} + (3)^{-0.5} + (3)^{-0.5} + (3)^{-0.5} + (3)^{-0.5} \\
 & + (3)^{-0.5} = 3.964
 \end{aligned}$$

Fig. 2. 아닐린에 대한 zero-order connectivity (${}_0x$)를 계산하는 방법



$$\begin{aligned}
 {}_2x &= (3 \cdot 4 \cdot 3)^{-0.5} + (4 \cdot 3 \cdot 3)^{-0.5} + (3 \cdot 3 \cdot 3)^{-0.5} + (3 \cdot \\
 & 3 \cdot 3)^{-0.5} + (3 \cdot 3 \cdot 3)^{-0.5} + (3 \cdot 3 \cdot 4)^{-0.5} + (3 \cdot 4 \cdot \\
 & 3)^{-0.5} + (3 \cdot 4 \cdot 3)^{-0.5} = 1.411
 \end{aligned}$$

Fig. 3. 아닐린에 대한 second-order connectivity (${}_2x$)를 계산하는 방법

cy)의 정도에 의하여 가중치가 결정되는 분자의 단편 (fragment)에 근거하며, 원자의 동일성 (ato-

mic identity), 치환체 환경, 골격의 치환정도 (skeletal branching), 연결고리 (cyclization), 전자방향성 (electron aromaticity), 전자분포 (electron distribution)을 가능하게 한다. 정량화는 원자의 수를 세는 것과 유사한 방법으로 수행한다. 즉 valence bond의 수를 포함하는 원자인접도에 의하여 가중된 구조 형태를 세는 것이다.¹⁷⁾

Index에는 simple index와 valence index가 있다. valence index는 core electron과 valence electron을 포함시킴으로써 원자종류를 특이하게 설명하며 simple index에는 모든 원자들을 똑같이 취급한다.^{18),19)}

(1) Zero-order molecular connectivity (${}_0x$)

$${}_0x = \sum_{i=1}^n (\delta_i)^{-0.5}$$

(2) First-order molecular connectivity (${}_1x$)

$${}_1x = \sum C_{ij} = \sum (\delta_i \delta_j)^{-0.5}$$

(3) Second-order molecular connectivity (${}_2x$)

$${}_2x = \sum C_{i,j,k} = \sum (\delta_i \delta_j \delta_k)^{-0.5}$$

치환기가 있는 탄소는 4의 지정된 값을 가지며, 치환기가 없는 탄소의 수는 $Z-h=4-1=3$ 의 값을 갖는다. 따라서 각 원소들의 값에 대한 제곱근의 역수들의 합을 구하여 ${}_0x$ 의 값을 구한다.

4) Molecular Surface Area

다수의 회절 및 분광기법은 핵세포의 상대적인 위치를 나타내는 평형좌표 또는 Interval 좌표의 형태로 분자모델들을 설정한다. 이러한 화학적 사용은 두 가지의 근본적인 양, 즉 Van der Waals 직경을 이용한 결합원자들 사이의 거리와 Bond Vectors 사이의 각도를 포함한다.²³⁾

이렇게 Van der waals radius와 원자간의 거리를 고려하여 컴퓨터 프로그램으로 계산한다.

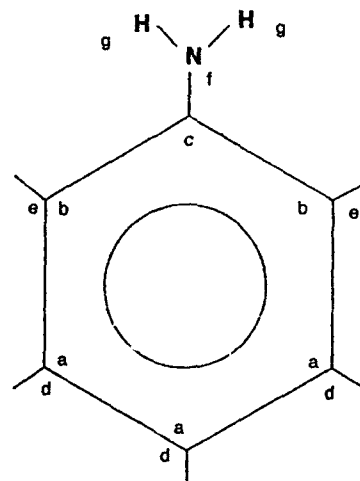
Benzen의 Surface Area= $6.01 (\text{cm}^2/(\text{mole}) \cdot 10^9)$

- NH₂ =1.74

- NO₂ =2.55

- Cl =1.81 이며,

각 화합물들의 총표면적 (Total Surface Area)은 위의 계산된 표면적을 각각 합하여 구하였다. 이밖에도 Yalkowsky (1976) 등은 알킬벤젠의 부



sets : [aaa] [bb] [c] [ddd] [ee] [f] [gg]

multiplicity : 3 2 1 3 2 1 2

probability : $\frac{3}{14} \frac{2}{14} \frac{1}{14} \frac{3}{14} \frac{2}{14} \frac{1}{14} \frac{2}{14}$

$$i = -\left(\frac{3}{14} \log \frac{3}{14} + \frac{2}{14} \log \frac{2}{14} + \frac{1}{14} \log \frac{1}{14} + \frac{3}{14} \log \frac{3}{14} + \frac{2}{14} \log \frac{2}{14} + \frac{1}{14} \log \frac{1}{14} + \frac{2}{14} \log \frac{2}{14} \right)$$

$$I = i \times N = 0.813 \times 14 = 11.382$$

Fig. 4. aniline의 구조식과 Negentropy 계산방법

Table 2. 벤젠과 염화벤젠의 물리화학적 매개변수들에 대한 계산값

Compound Number	V (cm ³ /mole)	I/O	${}_0x$	${}_1x$	${}_2x$	TSA (cm ² /mole · 10 ⁹)	Negentropy (N)	log S	logK _{ow}	logK _{oc}	log BCF	MW	toxicity (LD ₅₀ : Rat : oral)*
1	72	0.125	3.464	2	1.155	6.01	(0.577) 6.93	2.72	2.14	1.93	2.55	78.11	930 ²³⁾
2	84	0.156	4.582	2.508	2.190	7.82	(0.74) 8.88	2.697	2.84	2.52	2.65	112.56	1110 ²⁴⁾

* ()안의 값은 i값이다.

* mg/kg, 1. benzene 2. monochlorobenzene

Table 3. NITRO 화합물의 물리화학적 매개변수들에 대한 계산값

Compound Number	V(cm ³ /mole)	I/O	_{0x}	_{1x}	_{2x}	TSA(cm ² /mole·10 ⁹)	Negentropy (N)	log S	log K _{ow}	log K _{oc}	log BCF	MW	toxicity (LD ₅₀ : Rat : oral)*
3	102	0.447	3.79	2.23	1.31	8.56	(0.813) 11.382	3.301	1.85	1.64	2.286	123.11	780 ⁽²⁵⁾
4	114	0.413	4.91	2.629	1.844	10.37	(0.76) 10.63	1.52	2.24	2.03	2.64	157.56	268 ⁽²⁶⁾
5	114	0.413	4.91	2.67	1.929	10.37	(0.899) 12.58	1.24	2.40	2.19	2.78	157.56	420 ⁽²⁷⁾
6	114	0.413	4.91	2.67	1.925	10.37	(0.76) 10.63	1.22	2.41	2.20	2.79	157.56	420 ⁽²⁸⁾
7	133	0.596	4.126	2.236	1.447	11.11	(0.677) 10.84	2.00	1.58	1.37	2.04	168.11	-
8	133	0.596	4.126	2.2296	1.475	11.11	(0.799) 12.79	2.90	1.46	1.25	1.95	168.11	56 ⁽²⁹⁾
9	133	0.596	4.126	2.23	1.471	11.11	(0.677) 10.84	3.51	1.49	1.28	1.96	168.11	59.5 ⁽³⁰⁾
10	145	0.55	5.244	2.188	1.930	12.92	(1.054) 16.864	1.903	1.90	1.690	2.334	202.56	1070 ⁽³¹⁾

* ()안의 값은 i값이다.

*mg/kg

3. nitrobenzene

6. *p*-chloronitrobenzene9. *p*-dinitrobenzene4. *o*-chloronitrobenzene7. *o*-dinitrobenzene5. *m*-chloronitrobenzene8. *m*-dinitrobenzene**Table 4.** 아민화합물의 물리화학적 매개변수들에 대한 계산값

Compound Number	V(cm ³ /mole)	I/O	_{0x}	_{1x}	_{2x}	TSA(cm ² /mole·10 ⁹)	Negentropy (N)	log S	log K _{ow}	log K _{oc}	log BCF	MW	Toxicity (LD ₅₀ : rat : oral)
11	95	0.71	3.964	2.199	1.411	7.75	(0.813) 11.382	4.564	0.90	2.11	0.78	93.13	440 ⁽³²⁾
12	125	0.816	4.29	2.32	1.537	10.3	(0.828) 13.25	2.25	1.44	1.23	1.918	138.12	1650 ⁽³³⁾
13	125	0.816	4.29	2.314	1.572	10.3	(0.95) 15.2	3.06	1.37	1.16	1.855	138.12	535 ⁽³⁴⁾
14	125	0.816	4.29	2.314	1.569	10.3	(0.828) 13.25	2.90	1.39	1.18	1.87	138.12	750 ⁽³⁵⁾
15	107	0.59	5.08	2.714	1.962	9.56	(0.76) 10.63	2.11	1.91	1.70	2.34	127.57	256 ⁽³⁶⁾
16	107	0.59	5.08	2.708	2.027	9.56	(0.899) 12.58	2.14	1.89	1.68	2.32	127.57	256 ⁽³⁷⁾
17	107	0.59	5.08	2.708	2.023	9.56	(0.76) 0.63	2.25	1.83	1.62	2.27	127.57	350 ⁽³⁸⁾
18	102	0.525	6.1998	4.423	2.492	11.37	(1.103) 15.44	0.570	2.78	2.57	3.12	162.03	-
19	102	0.525	6.1998	3.222	2.576	11.37	(1.103) 15.44	0.730	2.69	2.48	3.04	162.03	545 ⁽³⁹⁾

* ()안의 값은 i값이다.

10. 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene

14. *p*-nitroaniline

18. 2, 3-dichloroaniline

11. aniline

15. *o*-chloroaniline

19. 3, 4-dichloroaniline

12. *o*-nitroaniline16. *m*-chloroaniline13. *m*-nitroaniline17. *p*-chloroaniline

피를 구하는 방법을 사용하였다.²¹⁾

5) Molecular Negentropy

Negentropy는 the negative of information entropy의 줄인 말이며 한 분자의 information content를 측정하는 것이다. information content를 정량화하는 것은 Shannon의 방정식을 이용하여 계산한다. I index는 대칭성에 따라 분자들의 순위를 결정하며 물리적 성질과 생물적 활성도에 영향을 주는 구조적 특성을 결정할 수 있다.²²⁾ Negentropy를 계산하기 위한 접근방법은 한개의 분자를 equivalent atoms의 집합체로 생각하는데 근거가 있다. 분자는 equivalent atoms의 조합으로 나뉘어지고 각 원자당 negentropy는 다음의 공식으로 계산된다.

$$i = -\sum P_j \log P_j,$$

j ; set of equivalent atoms

p ; probability of random selection

(# equivalent atoms/total # atoms)

Molecular negentropy (I)는 iN이며, N은 분자내의 원자의 총 합을 의미한다.

결 론

본 연구에서는 19개의 니트로화합물과 아민화합물을 대상으로 10가지의 물리화학적 특성들을 계산하여 각 화합물의 물리화학적 특성들이 서로 어떤 상관관계가 있는지를 살펴봄과 동시에, 각 화합물의 LD₅₀ 값과의 상관관계를 단순회귀분석을 통하여 조사하였다.

본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다.

(1) LD₅₀ (rat: oral) 값과 물리화학적 parameter들 사이에 상관관계가 있으리라는 가설을 가지고 본 연구를 시행하였으나 LD₅₀ 값과 물리화학적 매개변수들과는 통계학적으로 상관관계가 크지 않았다.

(2) 전체 (아민 및 니트로)의 화합물에 대한 각 물리 화학적 매개변수사이에서는 다음과 같이 상관관계가 높게 관찰되었다.

TSA-MW	: r ² =0.9287	r=0.9637	p=0.0001
_{0x} - _{2x}	: r ² =0.9090	r=0.9534	p=0.0001
BCF- _{2x}	: r ² =0.8784	r=0.9372	p=0.0001

위의 결과로 보아 분자량이 증가함에 따라 총 표면적이 증가하며 0차와 2차의 connectivity는 r² 값이 0.9287 및 0.9090으로 나타났으며 BCF와 2차 connectivity는 0.8784 정도로 나타났다. 그 중에서 TSA-MW, _{0x}-_{2x} 값은 어느 정도 비례관계를 가지는 것으로 이미 예측되었으며 BCF-_{2x} 값은 그렇게 크지는 않지만 0.8784의 값을 보여주고 있다. 그밖의 parameter 상호간의 r² 값은 매우 작은 것으로 나타났다. 대체적으로 parameter 사이의 관계가 매우 작은 것으로 나타났다.

(3) amino군과 nitro군을 분리하여 상관관계를 비교한 결과, 다른 parameter들의 상관관계에서도 높은 값이 나타났다.

㉠ Nitro화합물

V-I/O	: r ² =0.8952	r=0.9462	p=0.0001
V-TSA	: r ² =0.9520	r=0.9757	p=0.0001
V-MW	: r ² =0.9351	r=0.9670	p=0.0001
K _{ow} -K _{oc}	: r ² =0.9961	r=0.9980	p=0.0001
K _{ow} -BCF	: r ² =0.8455	r=0.9195	p=0.0002
K _{oc} -BCF	: r ² =0.8879	r=0.9423	p=0.0001
MW-TSA	: r ² =0.9987	r=0.9993	p=0.0001

위의 결과로 보아 부피가 커질 때에 무기/유기적 특성 (I/O)도 증가하였으며, 또한 총표면적과 분자량과도 정비례관계를 나타내었다. 이로써 이미 알려져 있는 분자량으로 총표면적, 무기/유기적 특성을 예측할 수 있으며 또한 생농축과 K_{ow}, K_{oc} 사이에서도 상당히 높은 정비례관계를 관찰할 수 있었다.

㉡ Amine화합물

V-N	: r ² =0.8436	r=0.9185	p=0.0005
V-BCF	: r ² =0.8925	r=0.9447	p=0.0001
_{0x} - _{2x}	: r ² =0.9929	r=0.9964	p=0.0001
_{0x} -K _{ow}	: r ² =0.9793	r=0.9896	p=0.0001
_{0x} -BCF	: r ² =0.8569	r=0.9257	p=0.0003

${}_{2x}\text{-logS}$: $r^2=0.8955$ $r=-0.9463$
 $p=0.0001$
 ${}_{2x}\text{-K}_{ow}$: $r^2=0.9596$ $r=0.9796$ $p=0.0001$
 ${}_{2x}\text{-BCF}$: $r^2=0.8403$ $r=0.9167$ $p=0.0005$
 TSA-MW : $r^2=0.9929$ $r=0.9964$ $p=$
 0.0001
 $\text{logS-}{}_{0x}$: $r^2=0.9141$ $r=-0.9561$
 $p=0.0001$
 logS-K_{ow} : $r^2=0.9718$ $r=-0.9856$
 $p=0.0001$
 logS-BCF : $r^2=0.9894$ $r=-0.9947$
 $p=0.0001$
 $\text{K}_{ow}\text{-BCF}$: $r^2=0.9319$ $r=0.9653$ $p=0.0001$
 amine 화합물의 경우 많은 물리화학적 특성 사이에서 상관관계를 보였는데, 부피가 커질때에 총표면적, 분자량, Negentropy가 커지고 특이하게 수용해성이 작아지는 경향을 보였다. K_{ow} , BCF와도 상관관계가 나타났는데 위의 결과를 볼 때 수용성이 더 큰 amine 화합물이 nitro 화합물보다 훨씬 QSAR에 적합하다는 것을 보여주고 있다.

화학동력학적인 매개변수 (K_{oc} , K_{ow} , BCF, S 등)와 계산된 물리화학적 매개변수의 관계에서는 특히 K_{ow} 가 0차 및 2차의 connectivity와 매우 큰 상관관계 ($r^2=0.9793$ 및 $r^2=0.9596$)를 보여주고 있으며 또한 용해도는 connectivity에 역비례관계를 보여주며 화학동력학 매개변수들 사이에서도 상관정도가 대체로 크다는 것이 관찰되었다.

요 약

본 연구는 LD_{50} 값과 아민화합물 및 니트로화합물들의 물리화학적 특성간의 상관관계 및 전체 화합물, 아민 화합물 및 니트로 화합물들의 각 물리화학적 특성간의 상관관계에 대하여 알아보았다.

연구결과, LD_{50} 값과 각 물리화학적 특성 사이에서는 낮은 상관성을 나타내었으나, 화합물들의 각 물리화학적 특성간의 상관관계에서는 높은 상관성을 보였다. 특히 아민화합물이 니트로화합물보다 각 물리화학적 특성 사이에서 많은 상관성을 나타냈다.

본 연구에서 사용한 물리화학적 특성은 Mole-

cular volume (V), Inorganic/Organic character (I/O), molecular connectivity (${}_{0x}$, ${}_{1x}$, ${}_{2x}$), Molecular surface area (TSA), Molecular negentropy (N), Solubility (S), Organic-carbon sorption partition coefficient (K_{oc}), Octanal/water sorption partition coefficient (K_{ow}), Bioconcentration factor (BCF), 10) Molecular weight (MW)이며, amine 및 nitro 화합물을 같이 분석하였을 때, 분자량과 표면적, ${}_{0x}$ 와 ${}_{2x}$, 생농축과 ${}_{2x}$ 사이에서만 높은 상관성이 관찰되었다 ($r^2=0.9287$, $r^2=0.9090$, $r^2=0.8784$).

반면 아민그룹과 니트로그룹을 분리하여 상관관계를 비교한 결과에서는 많은 특성들 사이에서 높은 상관성을 보였는데, 니트로화합물의 경우 부피와 I/O특성 ($r^2=0.8052$), 부피와 표면적 ($r^2=0.9520$), 부피와 분자량 ($r^2=0.9351$), K_{ow} 와 K_{oc} ($r^2=0.9961$), K_{ow} 와 생농축 ($r^2=0.8455$), K_{oc} 와 생농축 ($r^2=0.8879$), 분자량과 표면적 ($r^2=0.9987$)에서 높은 상관성이 관찰되었다. 즉, 부피가 커질때에 무기/유기적 특성 (I/O)도 증가하였으며, 또한 총표면적과 분자량과도 정비례상관관계를 나타내었다. 이로써 이미 알려져 있는 분자량으로, 총표면적, 무기/유기적 특성을 예측할 수 있으며 생농축과 K_{ow} , K_{oc} 사이에서도 상당히 높은 비례관계를 관찰할 수 있었다. amine화합물의 경우 많은 물리화학적 특성 사이에서 상관관계를 보였는데, 부피가 커질때에 총표면적, 분자량, Negentropy가 커지고 특이하게 수용해성이 작아지는 경향을 보였다. 화학동력학적인 매개변수 (K_{oc} , K_{ow} , BCF, S 등)와 계산된 물리화학적 매개변수의 관계에서는 특히 K_{ow} 가 0차 및 2차의 connectivity와 매우 큰 상관관계 ($r^2=0.9793$ 및 $r^2=0.9596$)를 보여주고 있으며 또한 용해도는 connectivity에 역비례관계를 가진다 뿐만 아니라 화학동력학적 매개변수들 사이에서도 상관관계가 대체로 크다는 것이 관찰된다.

위의 결과를 볼 때 수용성이 더 큰 아민화합물이 니트로화합물보다 훨씬 QSAR에 적합하다는 것을 보여주고 있다.

참 고 문 헌

1. Sabjic A. Nonempirical modeling of environ-

- mental distribution and toxicity of major organic pollutants, K.L.E. Kaiser (ed). QSAR in Environmental Toxicology-II. D. Reidel Publishing Co., 1987; 309-332
- Sabljić A. Quantitative structure activity study on the mechanism of inhibition of microsomal *p*-hydroxylation of aniline by alcohols. Role of steric factors, *Mol. Pharmacol.*, 1983; 23: 213-218, 1983
 - Kier L.B. and Hall L.H. Quantitation of solvent polarity based on molecular structure, *J. Pharm. Sci.*, 1981; 70(8): 930-933
 - Kier L.B. and Hall L.H. Information and a flexibility index from the molecular connectivity Index, *Quant. Struct. Act. Relat. Pharmacol., Chem. Biol.*, 1983; 2(2): 55-59
 - Vighi and Calamari, QSAR for organotin compounds on *Daphnia magna*, *Chemosphere.*, 1981; 14: 1925-1932
 - Schultz T.W. and Moulton B.A. Structure-activity correlations of selected azarenes, aromatic amines, and nitroaromatics, K.L.E. Kaiser (ed), QSAR in environmental toxicology D. Reidel publishing co., 1984; 337-357
 - Hall L.H., Kier L.B. and Phipps G., Structure-activity relationships on the toxicities of benzene derivatives: 1. An additivity model, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1984; 3: 355-365
 - Hermens J., Leeuwangh P. and Musch A, Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity studies of chloro- and alkylaniline at an acute toxicity level to the guppy, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1984; 8: 388-394
 - Ribo J.M. and Kaiser K.L.E. Toxicities of chloroanilines to photobacterium phosphoreum and their correlations with effects on other organisms and their correlations with effects on their organisms and structural parameters, QSAR in Environmental Toxicology, D. Reidel publishing co., 1984; 319-336
 - Newsome L.D., Johnson D.E., Cannon D.J. and Lipnick R.L. Comparison of fish toxicity screening data and QSAR predictions for 48 aniline derivatives, K.L.E. Kaiser (ed), QSAR in Environmental Toxicology-II, D. Reidel publishing co., 1987; 231-250
 - Wong P.T.S., Chau Y.K., Rhamey J.S. and Docker M. Relationship between water solubility of chlorobenzenes and their effects on a freshwater green alga. *Chemosphere.*, 13: 991-996
 - Konemann H., Zelle R. and Busser F. Determination of log_{oc}t values of chloro-substituted benzenes, toluenes and anilines by HPLC on ODS-silica. *J. Chromatog.*, 178: 559-565
 - Veith G.D., Macek K.J. and Petrocelli S.R. and Carroll J. An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton J.G., Parrish P.R. and Hendricks A.C. (Eds). *Aquatic Toxicology*, ASTM STP 707, American Society for Testing and Materials, Philadelphia, PV., 116-129
 - McGowan J.C. and Mellers A. Molecular volume in chemistry and biology. Ellis Horwood Limited/ John Wiley & Sons., 1986; 17-51
 - Fujita A. Prediction of organic compounds by a conceptual diagram, *Pharm. Bull.*, 1954; 2: 163-173
 - Matsuoh M. I/O characters to describe bioconcentration factors of chlorobenzenes and naphthalenes, *Chemosphere.*, 1981; 10: 1073-1078
 - Kier L.B. and Hall L.H. Derivation and significance of valence molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.*, 1981; 70: 583-589
 - Kier L.B. and Hall L.H. Molecular connectivity in chemistry and drug research, Academic Press, New York., 1976; 15-80
 - Sabljić A. Quantitative structure-toxicity relationships of chlorinated compounds: A molecular connectivity investigation, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1981; 30: 80-83
 - Bondi A. Vander Waals volumes and radii, *J. Physic. Chem.*, 1964; 441-451
 - Yalkowsky S.H. and Valvani S.C. Solubilities and partitioning 2. Relationships between aqueous solubilities, partition coefficients and molecular surface areas of rigid aromatic hydrocarbons, *Journal of Chem.*, 1979; 24(2)127-129
 - Kier L.B. Use of molecular negentropy to encode structure governing biological activity, *J. Pharmaceutical science.*, 1980; 69(7): 807-810
 - Toxicology and Applied Pharmacology., 1965; 7: 767

24. Winholz M. Merck Index 10th, Merck & Co. Inc. Rahway, N.J., USA. 1983
25. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Disease 1988; 32(2): 48 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
26. National Technical Information Service PB. 214-270 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
27. Izmerov N.F. Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, GKNT 92, Center of International Projects, Moscow, Soviet Union. 1982 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc., vol. 30 Expires 10/31/96)
28. Archirfuer Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 1959; 17: 217 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
29. Acute toxicity data, Journal of the American College of Toxicology. Part B1 1992; 168, (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96).
30. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1944; 80: 31 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
31. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, labor hygiene and occupational disease 1988; 32(2): 48 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
32. Jacobson K.H. Toxicol. Appl. Pharmacol 1972; 22: 153 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
33. Vopcosy Kommunal'noi Gigieny, Problems of Communal Hygiene 6 1966; 89 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
34. Aerospace Medical Research Laboratory Report TR-72-62, 1972 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
35. Ceskoslovenska Hygiena, Czechoslovak Hygiene 1978; 23: 168 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
36. Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, labor hygiene and occupational disease 1969; 13(5): 29 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
37. Gigiena I Sanitariya 1969; 31(12): 6 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
38. Gigiena I Sanitariya 1967; 32(7); 13 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)
39. Office of Toxic Substances Reports OTS 215198 (RTECS(R) 1987-1996, Micromedex Inc. vol. 30 Expires 10/31/96)