

새로운 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들의 제초활성에 관한 비교 분자장 분석

정기성¹ · 장석찬² · 최경섭² · 성낙도^{2,*}

¹한국신농약개발연구조합, ²충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

Comparative Molecular Field Analyses on the Herbicidal Activities of New 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one Derivatives

Ki-Sung Chung¹, Seok-Chan Jang², Kyung-Seob Choi² and Nack-Do Sung^{2,*}

¹Korea Research Association of Agrochemicals, Seoul 137-896, Korea

²Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764

Received July 31, 2006; Accepted August 25, 2006

The herbicidal activities against the pre-emergence of rice plant (*Oryza sativa* L.) and barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*) with changing substituents (R_1 - R_4) of new 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives as substrate molecules were studied quantitatively using comparative molecular field analyses (CoMFA). The optimized CoMFA models (rice plant: A5 & barnyard grass: B3) were derived from atom based fit alignment and a combination of CoMFA fields. The two models for herbicidal activity against two plants showed the best predictability and fitness ($q^2 > 0.6$ & $r^2_{ncv} > 0.94$) for the herbicidal activities. Also, CoMFA-HINT contour maps showed that the selective herbicidal activity between rice plant and barnyard grass depends on the hydrophobicity of R_2 and R_3 groups in molecule. Therefore, it is expected that the herbicidal activity against barnyard grass will be improved by the introduction of the steric bulk small and hydrophobic group.

Key words: 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, *Echinochloa crus-galli*, post-emergence herbicidal activity, CoMFA model

서 론

Cyclohexanedione oxime계 제초성 화합물은 화분과 식물의 지방산 생합성 과정에서 핵심 중간체인 malonyl CoA를 만드는 acetyl Coenzyme A Carboxylase(ACCase: EC 6.4.1.2)의 작용을 저해하여 지방산 생산을 억제함으로써 제초 작용을 나타낸다.^{1,2)} 쌍자엽 식물인 광엽초종의 ACCase는 이들 약물에 둔감하기 때문에 저해를 받지 않으며 약물이 대사과정에서 불활성화되거나 흡수 및 이동의 차이 때문이 아니라고 보고되었다.³⁾ ACCase 저해제로서 cyclohexanedione oxime계 제초제는 7개의 화학종들이 상용화되고 있다.

1980년대에 합성된 cyclohexanedione oxime계 화합물은

oxime 산소 원자에 짧은 alkyl-기나 또는 alkenyl-기를 가지고 있었다. 그러나 이후의 연구에서 arylalkyl 및 arylalkenyl-기와 같은 비교적 큰 치환기들이 활성에 더 효과적이라고 밝혀졌다. 반면, cyclohexanedione 고리의 5-위치 치환기에 관해서는 cyclopropyl, 3-thiopyranyl, 3- 및 4-pyranyl-기와 치환된 phenyl-기가 각각 도입되었다.⁴⁾ 근래, cyclohexanedione oxime계 제초성 화합물들의 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR)에 관련한 연구는 미미한 반면에 저항성이나^{5,6)} ACCase 저해제^{7,8)}에 관한 연구들이 보고되고 있다. 그러나 여기에서 다른 주제에 관련하여 저자들은 벼와 논피에 대한 제초활성을 2D-QSAR^{9,10)} 및 CoMSIA 방법으로 검토하고 두 초종의 선택성에 관한 구조적 특성과 고 활성 분자를 예측하였다.¹¹⁾

본 연구에서는 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체(Fig. 1)들의 구조 변화와 벼(*Oryza sativa* L.) 및 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 3차원적인 정량적 구조-활성관계(3D-QSAR)¹²⁾를 비교 분자장 분

*Corresponding author

Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-42-825-3306

E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

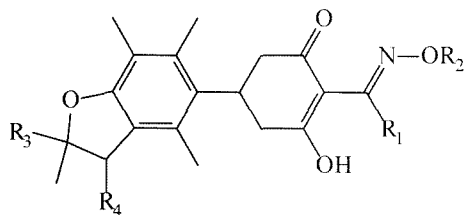


Fig. 1. General structure of 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives (R_1 - R_4).

석(CoMFA)¹³⁾ 방법으로 검토한 바, 논피에 대하여 ACCase 저해활성을 개선할 수 있는 구조적인 특성과 선택성 요인은 R_2 및 R_3 치환기의 입체성과 소수성이었다.

재료 및 방법

CoMFA 분석. 발아 후, 벼(*Oryza sativa* L.) 및 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체(Fig. 1)들의 제조 활성값은 문헌¹⁴⁾의 값을 활용하였다. CoMFA 분석은 Sybyl 분자 모델링(Tripos Inc.)¹⁵⁾ 소프트웨어(Ver.7.2)를 사용하였고 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Hückel charge를 적용하였다. CoMFA장을 구하기 위한 정렬조건은 CoMSIA 조건과 동일하였다.¹¹⁾ 탄소 원자(sp^3 혼성 +1전하)를 probe atom으로 사용하여 규칙적으로 배열한 후, probe atom과 분자의 나머지 부분 사이의 Coulombic potential에 의한 정전기장과 Lennard-Jones potential에 의한 입체장 에너지를 계산하였다. 또한, 추가적인 설명인자로써 ClogP 값을 포함하여 분석하였다. 모델의 상관성을 높이기 위하여 입체장(S)과 정전기장(E) 그리고 소수성적 상호작용(HINT)으로 조합된¹⁶⁾ CoMFA field로 조합된 모델을 유도하였다.

PLS 분석 및 등고도. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3D 구조적 특징에 관한 설명 인자와 생물 활성간의 상관관계를 부분 최소자승(PLS) 법¹⁷⁾으로 계산하였다. 최적의 주성분 수를 결정하기 위하여 LOO(leave-one-out) cross-validation 과정을 실행하여 예측성, q^2 값 (또는 r_{cv}^2)과 최적의 성분수를 탐색하였다. 이것을 근거로 non cross-validation 과정으로 상관성, r_{ncv}^2 값은 CoMFA standard 및 column filtering(2.0 kcal/mol) 조건으로 실행시켜 구 하였다. 모델의 통계값은 r_{ncv}^2 값이 0.90 이상, 그리고 q^2 값이 0.5 이상일 경우에 유도된 모델이 안정성과 합리적인 예측성을 갖는 것으로 판단한다.¹⁸⁾ 기질분자 내 제조활성 발현 부위에 대한 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 벼와 논피에서 각각 가장 높은 제조활성(obs.pl₅₀)을 나타낸 화합물, 13 및 14에 대하여 선정된 모델의 CoMFA장 특성을 3차원 공간상에 등고도(contour map)로 나타내었다.

결과 및 고찰

초종 별 모델의 예측성. 유도체 별, 치환기들이 변화함에 따라 발아 후, 벼 및 논피에 대하여 관측된 제조 활성값(obs.pl₅₀)과 최적의 양호한 통계치를 보인 CoMFA 모델(벼(A): A5 및 논피(B): B3)에 의하여 예측된 제조 활성값(pred.pl₅₀) 그리고 이

들 두 값의 편차(Dev.)와 PRESS값을 Table 1에 각각 정리하였다. 초종 별, 가장 높은 제조 활성값을 나타내는 화합물은 14 및 13이었고 초종간 제조 활성차(Δ Obs.)가 큰 화합물은 10, 17 및 24이었다. 대체로 기질 화합물들은 대조 화합물(Sethoxydim)⁹⁾ 보다 논피에 대하여 다소 높은 제조 활성값을 나타내었다. 또한, training set들의 평균오차(Dev.: A = 0.083 및 B = 0.089)와 PRESS 값(A = 0.209 및 B = 0.225)은 낮았다. 뿐만 아니라, test set에 대한 오차(Table 2)는 training set에 비하여 상대적으로 다소 높은편(A = 0.233 및 B = 0.213)이었으며 이들 오차가 평균 관측값에 비하여 약 10% 이내의 작은 값을 나타내므로 유도한 CoMFA 모델들은 모두 예측성이 양호하였다.

CoMFA 모델의 분석. Atom based fit 정렬 방법을 통한 grid의 범위(1.0-3.0Å)와 CoMFA장의 조합에 따라 유도된 CoMFA 모델들의 통계값을 Table 3에 정리하였다. 10개 모델들(벼: A1~A5 및 논피: B1~B5)의 예측성은 cross-validated value, r_{cv}^2 (q^2) = 0.513-0.719이고 상관성은 r_{ncv}^2 = 0.832-0.964이었다.

이중에서 가장 좋은 CoMFA 모델(A5 및 B3)은 공통적으로 grid 1.0Å에서 유도되었다. 즉, A5 모델은 standard, indicator 및 H-bond field 그리고 B3 모델은 standard와 H-bond field가 조합된 조건에서 각각 유도되었다. 벼(A)의 제조활성에 관한 CoMFA 모델(A5)은 r_{cv}^2 (q^2) = 0.624 및 r_{ncv}^2 = 0.964이었으며 표준편차($S_{F,ncv}$) = 0.118 및 최적의 성분 수는 4이었다. 또한 기여도는 입체장 61.0%, 정전기장 26.9% 그리고 소수성장이 12.1%로 입체장이 가장 크게 기여하였다. 논피(B)의 제조활성에 관한 CoMFA 모델(B3)은 r_{cv}^2 (q^2) = 0.699 및 r_{ncv}^2 = 0.943이었으며 표준편차($S_{F,ncv}$) = 0.121 및 최적의 성분 수는 4이었다. 기여도는 입체장 64.4%, 정전기장 27.3% 그리고 소수성장이 8.5%로 벼의 경우와 마찬가지로 입체장이 가장 크게 기여함을 알 수 있었다.

이상과 같은 분석결과, 전체적으로 제조활성 모델은 양호한 통계값을 보였다. 한 예로, 논피(B)의 제조활성에 관한 CoMFA 모델(B3)로 계산된 예측값($Pred.pl_{50}$)과 관측값($Obs.pl_{50}$) 사이의 관계식($Pred.pl_{50} = 0.863Obs.pl_{50} + 0.680$, $n = 24$, $s = 0.136$, $F = 192.942$, $q^2 = 0.879$ 및 $r = 0.947$)을 Fig. 2에 나타내었다. 그리고 벼의 제조활성에 관한 모델(A5)로 계산된 예측값($Pred.pl_{50}$)과 관측값($Obs.pl_{50}$) 사이의 관계식($Pred.pl_{50} = 0.956Obs.pl_{50} + 0.231$, $n = 24$, $s = 0.141$, $F = 322.432$, $q^2 = 0.922$ 및 $r = 0.968$)으로부터 예측된 관측값($Pred.Obs.pl_{50}$)을 높은 확률로 얻을 수 있었으며 두 모델의 예측성은 매우 양호하였다.

CoMFA 등고도. 벼와 논피의 제조활성에 관한 CoMFA 모델(A5 및 B3)의 정보를 등고도로 나타내었다. 먼저, 두 초종에 대하여 가장 큰 제조활성을 보인 화합물 14와 13에 대한 입체장과 정전기장에 관한 등고도를 Fig. 3에 나타내었다. 등고도 상, 녹색(green)은 입체적으로 큰 그룹이 도입될수록 활성이 증가함을 의미하는 분자의 성질을 나타내는 반면에 노란색(yellow)은 작을수록 활성에 기여하는 입체장을 나타내고 있다. 또한 푸른색(blue)은 양하전 그리고 붉은색(red)은 음하전의 증가가 활성에 기여하는 정전기장을 나타내고 있다. 벼(A)의 경우에는 R_1 -위치에 입체적으로 작은(yellow) 치환기가 도입되고 R_2 -위치에는 음하전(red)이 크며 입체적으로 큰(green) 치환기가 그리고

Table 1. Observed herbicidal activities (*Obs.PI₅₀*) against *Oryza sativa* L. (A), *Echinochloa crus-galli* (B), and predicted activities (*Pred.PI₅₀*) by the CoMFA models

No.	Substituents				A			B			$\Delta Obs.^e$
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	
1	Et	Me	Et	H	5.03	4.98	0.05	5.09	5.11	-0.02	0.06
2	Et	CH ₂ CH=CH ₂	Et	H	5.06	5.15	-0.09	5.34	5.29	0.05	0.28
3	Et	CH ₂ C≡CH	Et	H	4.36	4.29	0.07	5.08	5.16	-0.08	0.44
4	Et	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Et	H	4.64	4.65	-0.01	5.08	5.01	0.07	0.44
5	Et	CH ₂ -Cypr.	Et	H	4.48	4.69	-0.21	4.91	4.97	-0.06	0.43
6	n-Pr	Me	Et	H	4.68	4.47	0.21	4.89	4.97	-0.08	0.21
7	n-Pr	Et	Et	H	4.54 ^{d)}	-	-	5.06	4.90	0.16	0.52
8	n-Pr	CH ₂ CH=CH ₂	Et	H	4.48	4.37	0.11	4.93	4.99	-0.06	0.45
9	n-Pr	CH ₂ C≡CH	Et	H	4.20 ^{d)}	-	-	4.83 ^{d)}	-	-	0.63
10	n-Pr	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Et	H	3.97	4.05	-0.08	5.15	5.13	0.02	1.18
11	Me	Me	Me	H	5.06	5.21	-0.15	5.78	5.62	0.16	0.72
12	Me	CH ₂ CH=CH ₂	Me	H	5.32 ^{d)}	-	-	6.00 ^{d)}	-	-	0.68
13	Me	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	Me	H	5.33	5.32	0.01	6.03	6.04	-0.01	0.70
14	Me	CH ₂ CH=CH(Cl)	Me	H	5.70	5.55	0.25	5.96	6.05	-0.09	0.26
15	Et	CH ₂ -Cypr.	Me	H	4.35	4.37	-0.02	4.57	4.66	-0.09	0.22
16	Me	Me	H	Me	4.60	4.64	-0.04	5.20 ^{d)}	-	-	0.60
17	Me	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	4.14	4.21	-0.07	5.36	5.42	-0.06	1.22
18	Et	CH ₂ C≡CH	H	Me	3.89 ^{d)}	-	-	4.65	4.78	-0.13	0.76
19	Et	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	4.38	4.25	0.13	4.97	4.71	0.26	0.59
20	Et	CH ₂ -Cypr.	H	Me	3.81	3.72	0.09	4.49	4.55	-0.06	0.68
21	n-Pr	Me	H	Me	3.83	3.85	-0.02	4.79	4.73	0.06	0.96
22	n-Pr	CH ₂ C≡CH	H	Me	3.86	3.89	-0.03	4.73	4.64	0.09	0.87
23	n-Pr	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	Me	3.84	3.88	-0.04	4.40	4.56	-0.16	0.56
24	n-Pr	CH ₂ CH=CHCH ₃	H	Me	3.77	3.85	-0.08	5.04 ^{d)}	-	-	1.27
Sethoxydim					3.93			4.93			
Ave. ^{e)} (PRESS ⁰)						0.083(0.209)			0.089(0.225)		

^{a)}Predicted values by the optimized CoMFA models (A5 & B3), ^{b)}difference of observed (*Obs.PI₅₀*) values and predicted (*Pred.PI₅₀*) values, ^{c)}difference of observed value between two plants., ^{d)}test set compound, ^{e)}average residual of training set, ⁰⁾predictive residual sum of squares of the training set.

Table 2. Observed herbicidal activities (*Obs.PI₅₀*) against *Oryza sativa* L. (A), *Echinochloa crus-galli* (B) and predicted activities (*Pred.PI₅₀*) for the test set compounds

No.	A			No.	B		
	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}		Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
7	4.54	4.50	0.04	9	4.83	4.92	-0.09
9	4.20	4.53	-0.33	12	6.00	5.52	0.48
12	5.32	5.55	-0.23	16	5.20	5.30	-0.10
18	3.89	4.22	-0.33	24	5.04	4.86	0.18
Ave. ^{c)}			0.23				0.21

^{a)}Predicted values by the optimized CoMFA models (A5 & B3), ^{b)}difference of observed (*Obs.PI₅₀*) and predicted (*Pred.PI₅₀*) values, ^{c)}average residual.

R₃-위치에 입체적으로 큰(green) 치환기가 도입되었을 경우에는 제초활성이 증대될 것으로 예상된다. 또한, 논피(B)의 경우, R₁-위치에 입체적으로 작은(yellow) 치환기가 도입되고 R₂-위치에는 음하전(red)이 크며 입체적으로 큰(green) 치환기가 도입될수록 제초활성이 증가할 것으로 판단된다. 대체로, R₃-위치를 제외한 대부분의 위치에서 두 초종은 유사한 경향을 나타내었다.

한편, 소수성(logP)장에 관한 HINT 등고도(Fig. 4)에서 청록색(cyan)은 친수성 증가로 활성이 증가함을 의미하며 흰색(white)

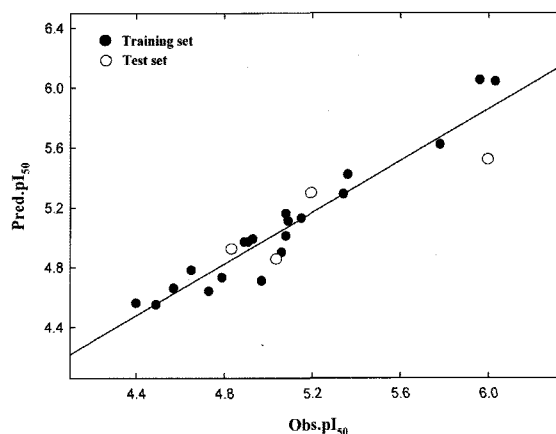


Fig. 2. Relationships between observed values (*Obs.PI₅₀*) and predicted values (*Pred.PI₅₀*) by the best CoMFA model (B3) against *Echinochloa crus-galli*. (For data set: $Pred.PI_{50} = 0.863 Obs.PI_{50} + 0.680$, $n = 24$, $s = 0.136$, $F = 192.942$, $q^2 = 0.879$ & $r = 0.947$).

은 소수성이 클수록 활성이 증가되는 분자의 성질들을 각각 의미한다. R₁-치환기는 친수성 특성이 증가할수록 활성이 증가하는 부분으로 두 초종의 선택성에 기여하지 않는 부분이었다. 따라서 R₂와 R₃-치환기 부분은 벼에 대하여 친수성 그리고 논피에

Table 3. Statistical parameters and field combination of CoMFA models on the herbicidal activities ($Obs.pI_{50}$) against *Oryza sativa* L. (A) and *Echinochloa crus-galli* (B)

Models ^{a)}	CoMFA Fields			Grid (Å)	NC ^{b)}	PLS analyses			
	S	I	H			r_{cv}^2	r_{ncv}^2	$S_{E_{Encv}}^c$	F
A1	✓			1.5	4	0.513	0.908	0.190	36.960
A2	✓	✓		1.5	4	0.516	0.961	0.123	92.772
A3	✓		✓	1.0	4	0.693	0.898	0.199	33.181
A4		✓	✓	1.0	4	0.719	0.912	0.185	38.893
A5 ^{d)}	✓	✓	✓	1.0	4	0.624	0.964	0.118	101.439
B1	✓			1.5	3	0.572	0.863	0.182	33.716
B2	✓	✓		1.0	2	0.626	0.832	0.195	42.230
B3 ^{d)}	✓		✓	2.0	4	0.699	0.943	0.121	62.262
B4		✓	✓	2.0	4	0.682	0.943	0.122	61.852
B5	✓	✓	✓	2.5	3	0.665	0.909	0.149	53.043

Abbreviation: Field; S = standard field, I = indicator field, H = H-bond field, F; fraction of explained versus unexplained variance., ^{a)}atom based fit alignment, n: 20 & compound of test set: 4., ^{b)}number of optimum component: 5, ^{c)}non-cross-validated standard error estimate, ^{d)}the optimized model: field contribution (%), steric.; 61, electrostatic; 26.9 & Hydrophobic; 12.1., ^{e)}the optimized model: field contribution (%), steric.; 56.5, electrostatic; 35 & Hydrophobic; 8.5.

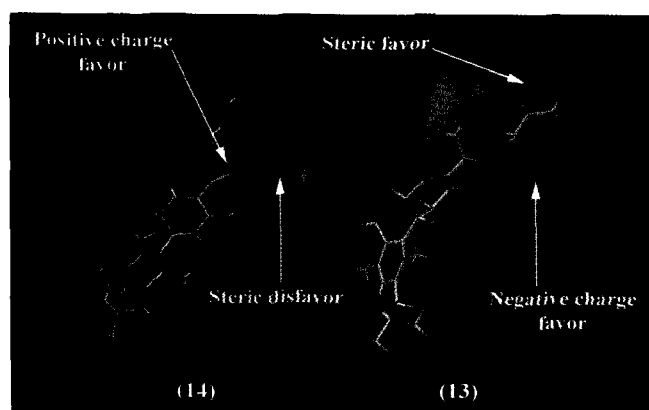


Fig. 3. CoMFA contour maps for steric and electrostatic field (stdev*coeff) on the herbicidal activity against post-emergence *Oryza sativa* L. (left) and *Echinochloa crus-galli* (right). The most active compound (14 & 13) is shown in capped sticks.

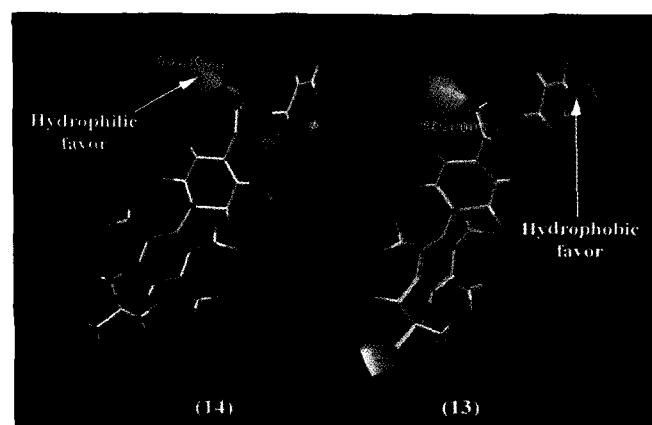


Fig. 4. CoMFA-HINT maps for hydrophobic field on the herbicidal activity against post-emergence *Oryza sativa* L. (left) and *Echinochloa crus-galli* (right). The most active compound (14 & 13) is shown in capped sticks.

대해서는 소수성을 증가시키는 치환기가 도입되어야 선택적으로 논피에 대한 제초활성이 증가할 것임을 시사하고 있으며 이 같

은 사실은 2D-QSAR 분석에서도 확인된 바 있다.⁸⁹⁾ 특히, 논피에 대한 제초활성의 경우, CoMFA장의 기여 비율에서 소수성장이 작은 기여비율(8.5%)을 보이기는 하였으나 CoMSIA 분석보다¹⁾ CoMFA-HINT 분석을 통하여 R₂와 R₃-치환기 부분이 선택성에 기여하는 부분임을 더욱 확실하게 알 수 있었다.

이상과 같은 검토 결과로부터 새로운 cyclohexanedione oxime계 제초성 화합물로서 hit compound가 될 수 있는 구조적인 특성은 R₂와 R₃-치환기가 소수성이고 입체적으로 작은 경우이었다. 따라서 이러한 요건을 갖춘 hit compound는 벼에 대한 약해가 작은 반면에 논피에는 방제력이 뛰어날 것으로 기대된다.

초 록

기질 분자로서 새로운 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들의 치환기 변화(R₁-R₄)에 따른 발아 전, 벼(*Oryza sativa* L.) 및 논피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성을 비교 분자장 분석(CoMFA) 방법으로 연구하였다. 최적화 된 CoMFA 모델(벼: A5 및 논피: B3)은 atom based fit 정렬과 CoMFA장들의 조합 조건에서 유도되었으며 두 초종에 대한 두 모델들의 예측성과 적합성($q^2 > 0.6$ 및 $r_{ncv}^2 > 0.94$)은 매우 양호하였다. HINT-CoMFA 등고도로부터 두 초종에 대한 선택성은 R₂와 R₃-치환기의 입체장과 소수성에 의존적이었다. 그러므로 입체적으로 작은 소수성 치환기의 도입으로 논피에 대한 제초활성을 개선할수 있을 것으로 예상되었다.

Key words: 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, *Echinochloa crus-galli*, 발아 후 제초활성, CoMFA 모델.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2005-100-03005)에 의하여 이루어진 것입니다.

참고문헌

- 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.
- Hoppe, H. H. (1980) Changes in membrane permeability, carbohydrate content, lipid content, and lipid composition in root tips from *Zea mays* after treatment with diclofop-methyl. *Z. Pflanzenphysiol. Bd.* **100S**, 414-426.
- Boger, P. and Wakabayashi, K. (2002) In *Herbicide classes in development*, Springer-Verlag, Berlin.
- Cocker, K. M., Coleman, J. O. D., Blair, A. M., Clarke, J. H. and Moss, S. R. (2000) Biochemical mechanisms of cross-resistance to aryloxyphenoxypropionate and cyclohexanedione herbicides in populations of *Avena* spp. *Weed Res.* **40**, 323-334.
- White, G. M., Moss, S. R. and Karp, A. (2005) Differences in the molecular basis of resistance to the cyclohexanedione herbicide sethoxydim in *Lolium multiflorum*. *Weed Res.* **45**, 440-448.
- Seng, T. W., Skillman, T. R., Yang, N. and Hammond, C. (2003), Cyclohexanedione herbicides are inhibitors of rat heart acetyl-CoA carboxylase. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 3237-3242.
- Web, S. R. and Hall, J. C. (2000) Monoclonal-based ELISA for the identification of herbicidal cyclohexanedione analogues that inhibit graminaceous acetyl coenzyme-A carboxylase. *J. Agric. Food Chem.* **48**, 1210-1218.
- Sung, N. D., Song, J. H. and Kim, K. M. (2000) Structure activity-relationships on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2-ethyl-2,4,6,7-tetramethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **4**, 34-39.
- Sung, N. D., Song, J. H. and Kim, K. M. (2000) Structure activity-relationships on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **4**, 47-51.
- Sung, N. D., Jung, K. S., Jung, H. S. and Chung, Y. H. (2006) Comparative molecular similarity analysis (CoMSIA) on the herbicidal activities of new 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclo-hex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **10**, 7-14.
- Kubinyi, H (1993): *3D QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications*, ESCOM, Leiden.
- 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.
- Jung, K. S. (2004) 3D-QSAR of ACCase II inhibiting herbicidal agent by cyclohexanedione derivatives using CoMFA and CoMSIA. M.Sc. Degree Thesis. Graduate School, Chungnam National University, Daejeon, Korea.
- Tripos, Sybyl (2001) In *Molecular Modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 7.1)*, Tripos Associates, Inc., Suite 303, St. Louis, MO.
- Kellogg, G. E., Semus, S. F. and Abraham, D. J. (1991) HINT: A new method of empirical hydrophobic field calculation for CoMFA. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **5**, 545-552.
- Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Cross-validation, Bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* **7**, 18-25.
- Robert, D. C., Peter, C. F. (2004) Statistical variation in progressive scrambling. *J. Comp.-Aided Mol. Des.* **18**, 563-576.