

새로운 Cyclohexanedione계 유도체의 제초활성에 관한 2D-QSAR 및 HQSAR 분석

김용철 · 황태연¹ · 성낙도^{1*}

(주)바이엘 크롭사이언스, ¹충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

(2008년 1월 11일 접수, 2008년 3월 11일 수리)

2D-QSAR and HQSAR Analysis on the Herbicidal Activity of New Cyclohexanedione Derivatives

Yong-Chul Kim, Tae-Yeon Hwang¹ and Nack-Do Sung^{1*}

Division of Bayer Crop Science Ltd. Daejeon 306-802, ¹Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.

Abstract

QSARs (Quantitative structure-activity relationships) between a series of new cyclohexanedione derivatives (5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)-alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones) and their herbicidal activity against Rice plant (*Oryza sativa* L.) and Barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*.) were discussed quantitatively using 2D-QSAR and holographic (H) QSAR methods. Generally, the HQSAR models have better predictability and fitness than the 2D-QSAR models. The herbicidal activities against Barnyard grass with 2D-QSAR II model were dependent upon Balaban indice (BI) of molecule and hydrophobicity of R₁ and R₃ group. And also, the R₃=ethyl group, according to the information of the optimized HQSAR IV model, was more contribute to the herbicidal activities against Rice plant, while the 5-(cyclohex-3-enyl)-2,3-dihydrobenzofuran ring part was not contribute to the herbicidal activities against two plants.

Key words 2D-QSAR, HQSAR, Cyclohexanediones, 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, Herbicidal activity, Rice Plant, Barnyard grass

서론

Acetyl-CoA carboxylase (ACCCase)(EC.6.4.1.2)는 지방산을 생합성하는 중요한 효소로서 acetyl-CoA의 카르복실화 반응을 촉매하여 생성된 malonyl-CoA에서 팔미트산 같은 지방산을 생합성하는 것으로 알려져 있다(Harwood, 1988). 또한, aryloxyphenoxypropionate(AOPP)와 cyclohexanedione(CHD)계 제초제는 쌍자엽이 아닌 단자엽 식물의 색소체 ACCCase를 저해한다(Burton 등, 1991; Konish, 1994). 그러므로 많

은 AOPP와 CHD 제초제는 작물의 선택적인 제초제로서 널리 사용되어 왔다(Devine, 1994).

최근, 잡초에 대한 ACCCase로부터 돌연변이 ACCCase를 이용한 저해에 대한 연구(Amit 등, 2004)나 Sethoxydim 제초에 대한 연구(White 등, 2005), 그리고 ACCCase의 저해에 대한 연구(Zhang 등, 2006) 등을 위시하여 AOPP와 CHD의 ACCCase 저해에 관한 연구들이 진행 중이다.

본 연구에서는 새로운 cyclohexanedione계 화합물인 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxy-imino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체들의 구조변화에 따른 벼(*Oryza sativa* L.)와 피(*Echinochloa crus-galli*)의 제초활성에 대한 2차원

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

적인 정량적 구조-활성관계(2D-QSAR)(Hansch, 1976)와 분자 홀로그래피적(H) QSAR(Lewis, 1997)에 관한 모델을 유도하고 제조활성에 기여하는 분자 구조상의 특성에 관하여 정량적으로 검토하였다.

재료 및 방법

설명 인자들의 계산

기질 분자로서 Cyclohexanedione계 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one 유도체(Fig. 1)들의 치환기($R_1 \sim R_5$) 변화에 따른 동진벼(*Oryza sativa* L.)와 돌피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제조활성값(obs.pI50)은 문헌값(Sung 등, 2000; 2001)을 활용하였다. 설명인자로는 최적화된 모델에 포함된 위상학적 설명인자인 Bond lipole(BL), Balaban 지수(BI), 분자의 부피(MV), 전자적 설명인자인 쌍극자능율(DM, Debye), 그리고 소수성(Hydrophobicity) 지표를 나타내는 $\log P(\pi_x = \log P_x - \log P_H)$, 등을 TSAR 프로그램(TSAR, 2000)(Ver. 3.3)으로 계산하여 활용하였다. 그리고 제조활성에 미치는 치환기들의 영향을 이해하고자 각 $R_1 \sim R_5$ 치환기들에 대하여 지시변수(I)를 도입하여 Free-Wilson 식을 유도하고 분석하였다(Kubinyi, 1990).

2D-QSAR 모델의 유도

치환기($R_1 \sim R_5$) 변화에 따르는 분자의 설명인자들과 관측된 제조활성값(obs.pI50)과의 구조-활성 상관관계(SAR)를 분석하기 위하여 다중 회귀분석을 실시하였다. 제조활성에 대하여 상관성이 양호한 2D-QSAR 모델을 탐색하기 위하여 SAS 프로그램(SAS, 2002)(Ver. 9.1)으로 Hansch식(Broka와 Randie, 1996)을 유도하였다. 최적화된 모델 중에 포함된 설명인자(벼 및 논피 각 4개)들의 correlation matrix는 변수들 간에 서로 독립적이었다. 높은 상관성 모델을 유도하기 위

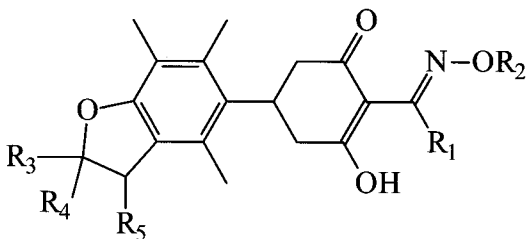


Fig. 1. General structure of 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)-alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives as substrate molecules.

하여 저해활성값과 설명인자 사이의 상관성에서 벗어나는 화합물들(outlier, n=2)을 제외시키고 training set(n=27) 화합물을 대상으로 각각의 모델을 유도하고 통계값(r; 상관계수, r^2 ; 유의성, q^2 ; 예측성, F; 상관율 그리고 s; 표준편차)을 얻었다. 또한, chance correlation을 배제하기 위하여 설명인자로서 변수는 4개 이내로 제한하였다.

HQSAR/PLS 계산

분자 모델링과 부분최소자승(PLS: partial least square) 분석은 Sybyl(Ver. 7.3) 프로그램(Tripos, 2007)을 사용하였다. 통계적으로 양호한 모델을 유도하고자 저해 활성값과 분자조각 크기 사이의 상관성에서 벗어나는 화합물들(test set; n=5)을 주로 제외하고 모델의 유도 대상인 화합물(training set; n=24)들에 대하여 HQSAR 모델을 유도하였다. 분자 조각의 수를 2~10 bin 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램(Heritage와 Lewis, 1999) 길이(53-307)를 선택하여 PLS 계산을 실행하였다(Mager, 1988). 분자 홀로그램 길이의 조건에서 다양한 분자조각 특징들의 조합에 따른 모델의 유도 과정과 조건은 전보와 같다(Myung과 Sung, 2007). 또한, 유도된 모델들의 예측성은 관측값과 모델에 의한 예측값의 평균 차이값(Ave.; average residual) 값과 관측값과 예측값 사이 제곱편차의 합에 관한 값(PRESS; predictive residual sum of squares)으로 판단하는데 이들의 값이 작을수록 예측성이 양호함을 시사한다. 최종 HQSAR 모델이 가지고 있는 제조활성에 관한 정보들은 시각적인 분석을 위하여 색깔로 암호화되어 기여도로 나타내었다.

결과 및 고찰

초종 별 제조활성

5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one(이하 Cyclohexanedione으로 약함) 유도체의 치환기($R_1 \sim R_5$) 변화에 따른 동진벼(*Oryza sativa* L.)(이하 벼, ORY로 약함)와 돌피(*Echinochloa crus-galli*)(이하 ECH로 약함)에 대하여 관측된 제조활성값(obs.pI50)과 두 활성값의 차이값(ΔpI_{50})을 Table 1에 각각 정리하였다. 벼의 경우, 가장 낮은 제조활성을 나타내는 화합물은 17($pI_{50}=3.60$) 그리고 가장 높은 제조활성을 나타내는 화합물은 15($pI_{50}=5.70$)이었다. 돌피의 경우에는 가장 낮은 제조활성을 나타내는 화합물은 19($pI_{50}=3.96$) 그리고 가장 높은 제조활성을 나타내는 화합물은 14($pI_{50}=6.03$)이었으며 두 초종에 대한 제조활

Table 1. Observed herbicidal activities (*Obs.pI₅₀*) of cyclohexanedione derivatives against rice plant (ORY) and barnyardgrass (ECH)

No.	Substituents					<i>Obs.pI₅₀</i>		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ORY	ECH	ΔpI_{50}^b
1	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5.03	5.09	-0.06
2	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5.06	5.34	-0.28
3	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH≡CH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.36	5.08	-0.72
4	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.64	5.08	-0.44
5	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CH(Cl)	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5.09	5.42	-0.33
6	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -Cypr.	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.48	4.91	-0.43
7	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.68 ^{a)}	4.89	-0.21
8	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.54	5.06	-0.52
9	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.48	4.93	-0.45
10	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4.20	4.83	-0.63
11	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	3.97	5.15	-1.18
12	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5.06	5.78	-0.72
13	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	5.32	6.00	-0.68
14	CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	5.33	6.03 ^{a)}	-0.7
15	CH ₃	CH ₂ CH=CH(Cl)	CH ₃	CH ₃	H	5.70 ^{a)}	5.96	-0.26
16	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -Cypr.	CH ₃	CH ₃	H	4.35	4.57	-0.22
17	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Ph-4-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3.60	4.43	-0.83
18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3.68	4.51	-0.83
19	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C≡CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	3.75 ^{a)}	3.96 ^{a)}	-0.21
20	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4.60	5.20	-0.6
21	CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	4.14 ^{a)}	5.36	-1.22
22	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C≡CH	H	CH ₃	CH ₃	3.89	4.65 ^{a)}	-0.76
23	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	4.38	4.97	-0.59
24	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -Cypr.	H	CH ₃	CH ₃	3.81	4.49	-0.68
25	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3.83	4.79	-0.96
26	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C≡CH	H	CH ₃	CH ₃	3.86	4.73	-0.87
27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C(Cl)=CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	3.84	4.40	-0.56
28	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CHCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3.77	5.04 ^{a)}	-1.27
29	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ -Cypr.	H	CH ₃	CH ₃	4.38 ^{a)}	5.49 ^{a)}	-1.11

^{a)}Test set compound in HQSAR models., ^{b)}Difference value between *Obs.* and *Pred.* activity.

성은 모두 R₁과 R₂-치환기의 변화에 따라 변화하는 경향이였다. 또한, 두 초종에 대한 제초활성의 차이값(ΔpI_{50})으로부터 기질 화합물들은 돌피에 대하여 제초활성이 더 크게 나타나는 화합물들이었다. 다루어진 화합물 중에서 28번 화합물의 차이값($\Delta pI_{50}=-1.27$)이 제일 큰값을 나타내었으며 선택적으로 돌피의 제초활성에 더 큰 영향을 미치는 화합물이었다.

2D-QSAR 모델

먼저, 벼(ORY)에 대한 제초활성(약해)을 설명함에 있어서 통계적으로 가장 양호한 2D-QSAR I 모델은 다음 (1)식과

같다. 설명인자들의 계수값으로부터 제초활성에 영향을 미치는 순서는 CH₃-치환기(R₁)의 지시변수(I), Bond lipole(BL), STERIMOL 파라미터인 치환기의 길이(L) 및 쌍극자능을값(DM) 순으로 DM과 L의 영향은 적을것임을 시사하였다. 그러나 제초활성을 억제하는 방향으로 이해하려면 모델중 설명인자인 변수들의 부호를 반대로 해석해야만 한다. 그러므로 치환기의 길이(L)는 짧고 R₃-치환기에 대한 소수성 분포를 나타내는 Bond lipole(BL)은 작을수록 그리고 R₁-치환기로서 CH₃-기가 결합되지 않았을 경우에 약해가 적을것으로 예상할 수 있었다. 뿐만 아니라, R₁-치환기의 영향에 관한 Free-Wilson 분석에서

도 같은 결과를 나타내었다(Kim, 2004).

$$\text{Obs.}pI_{50}(\text{ORY})=0.089(\pm 0.025)\text{DM}-0.342(\pm 0.077)\text{L}+0.540(\pm 0.089)\text{BL}(\text{R}_3)+0.901(\pm 0.205)\text{I}(\text{R}_1=\text{CH}_3)+4.573(\pm 0.464), (n=27, s=0.229, F=38.26, r^2=0.897 \& r=0.947) \quad (1)$$

(1)식은 제초활성의 89.7%를 설명하는 식으로 (1)식에 의한 예측값(*Pred.*) 그리고 두 값의 차(*Dev.*)를 Table 2에 정리하였다. 또한, 관측값과 (1)식으로 계산된 예측값과의 비례관계(ORY: $\text{Pred.}pI_{50}=0.880\text{Obs.}pI_{50}+0.524$, $n=27$, $s=0.201$, $F=174.288$, $r^2=0.874$, $q^2=0.863$ 및 $r=0.935$) 식으로부터 예측성과 상관성이 대체로 양호함을 나타내었다.

돌피(ECH)의 경우, 유도된 식으로부터 통계적으로 가장 양호한 2D-QSAR II 모델은 식 (2)와 같다. (2)식 중, 설명인자들의 계수값으로부터 제초활성에 미치는 순서는 Balaban 지수(BI), R_1 - 및 R_3 -치환기의 소수성(logP) 그리고 분자부피(MV) 순이었다.

$$\text{Obs.}pI_{50}(\text{ECH})=0.0003(\pm 0.0001)\text{MV}+1.36(\pm 0.411)\text{BI}-1.28(\pm 0.159)\log P(\text{R}_1)+0.636(\pm 0.238)\log p(\text{R}_3)+2.588(\pm 0.485), (n=27, s=0.234, F=25.60, r^2=0.823 \& r=0.907) \quad (2)$$

이로부터 돌피에 대한 제초활성은 BI상수에 의존적임을 알 수 있었으며 MV의 영향은 매우 적을 것임을 시사하고 있

Table 2. Observed herbicidal activity (*Obs.* pI_{50}) against rice plant and barnyard grass, and predicted activity (*Pred.* pI_{50}) by optimized models, and their deviation

No.	Rice plant				No.	Barnyard grass			
	2D-QSAR		HQ SAR			2D-QSAR		HQ SAR	
	<i>Pred.</i> ^{a)}	<i>Dev.</i> ^{b)}	<i>Pred.</i> ^{a)}	<i>Dev.</i> ^{b)}		<i>Pred.</i> ^{a)}	<i>Dev.</i> ^{b)}	<i>Pred.</i> ^{a)}	<i>Dev.</i> ^{b)}
1	4.69	0.35	4.87	0.16	1	5.22	-0.13	5.19	-0.10
2	4.85	0.21	4.91	0.15	2	5.37	-0.03	5.26	0.08
3	4.70	-0.34	4.58	-0.22	3	5.25	-0.17	5.12	-0.04
4	4.70	-0.06	4.84	-0.20	4	5.38	-0.31	5.20	-0.12
5	5.10	-0.01	4.91	0.18	5	5.28	0.14	5.27	0.15
6	4.53	-0.04	4.52	-0.04	6	4.72	0.19	4.82	0.09
8	4.34	0.20	4.35	0.19	7	4.86	0.03	5.00	-0.11
9	4.50	-0.02	4.43	0.05	8	4.87	0.19	4.96	0.10
10	4.33	-0.13	4.12	0.08	9	4.92	0.01	5.06	-0.13
11	4.26	-0.29	4.36	-0.39	10	4.86	-0.03	4.94	-0.11
12	5.30	-0.24	5.16	-0.10	11	4.85	0.30	5.00	0.15
13	5.28	0.04	5.20	0.12	12	5.68	0.10	5.77	0.01
14	5.47	-0.14	5.16	0.17	13	5.53	0.47	5.84	0.16
16	3.98	0.37	4.22	0.13	15	5.98	-0.03	5.85	0.11
17	3.91	-0.31	3.61	-0.01	16	4.68	-0.11	4.75	-0.18
18	3.67	0.01	3.95	-0.27	17	4.38	0.05	4.38	0.05
20	4.41	0.20	4.87	-0.27	18	4.71	-0.20	4.65	-0.14
22	4.19	-0.30	4.00	-0.11	20	5.65 ^{c)}	-0.45	5.45	-0.25
23	4.17	0.21	4.26	0.12	21	5.58	-0.22	5.46	-0.10
24	4.04	-0.23	3.94	-0.13	23	4.97	0.00	4.81	0.16
25	3.71	0.12	3.84	-0.01	24	4.61	-0.12	4.43	0.06
26	3.67	0.19	3.54	0.32	25	4.46	0.33	4.61	0.18
27	3.92	-0.08	3.77	0.07	26	4.63	0.10	4.55	0.18
28	3.77	0.00	3.78	-0.01	27	4.47	-0.07	4.61	-0.21
$A^d(P)^e$	0.17 ^{d)} (1.15) ^{e)}		0.15 ^{d)} (0.73) ^{e)}		0.16 ^{d)} (1.22) ^{e)}		0.12 ^{d)} (0.44) ^{e)}		

^{a)}Predicted values were calculated according to the optimized models, ^{b)}difference of observed activity (*obs.*) and predicted activity (*pred.*), ^{c)}outlier, ^{d)}A: average residual of training set (Ave.), ^{e)}P: predictive residual of squares (PRESS).

다. 여기에서 위상학적인 표현인자 BI는 결합차수에 역수를 취하고 distance matrix를 구하여 계산한 파라미터로 결합에 대한 분자의 정보를 제공한다. (2)식에 따르면, R₁-치환기의 소수성은 작고 R₃-치환기의 소수성이 커질수록 제조활성에

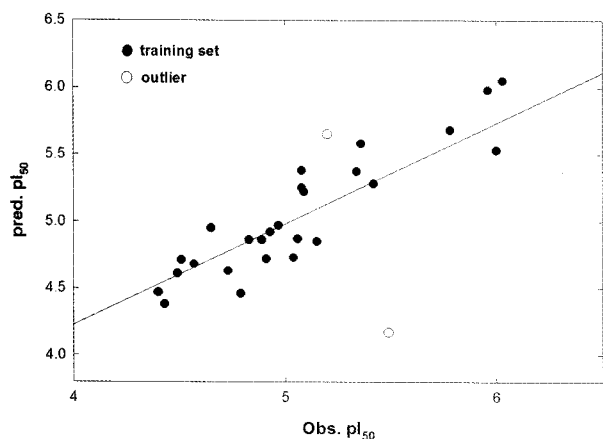


Fig. 2. Relationships between observed values (*Obs.pI₅₀*) and prediction values (*Pred.pI₅₀*) against *Echinochloa crus-galli* by the optimized 2D-QSAR II model. ($Pred.pI_{50}=0.893Obs.pI_{50}+0.470$, $n=27$, $s=0.173$, $F=184.672$, $r^2=0.894$, $q^2=0.872$ & $r=0.945$).

좋은 영향을 미친다는 사실을 알 수 있었다. 식 (2)는 제조활성의 82.3%를 설명하는 식으로 벼의 제조활성에 관한 (1)식보다 상관성이 낮은 경향이였다. 관측값(*Obs.*)과 (2)식에 의한 예측값(*Pred.*) 그리고 이들 두 값의 차이값(*Dev.*)를 Table 2에 정리하였으며 Fig. 2에 나타난 관측값과 예측값들과의 비례관계식(ECH: $Pred.pI_{50}=0.893Obs.pI_{50}+0.470$, $n=27$, $s=0.173$, $F=184.672$, $r^2=0.894$ 및 $r=0.945$)으로부터 (2)식의 상관성이 대체로 양호하였다.

HQSAR 모델

벼(ORY)의 경우, Table 3에는 분자 조각크기와 길이에 따른 최적의 통계값을 갖는 모델을 유도하기 위하여 분자조각의 크기를 2~10의 크기로 변화시켜 계산된 결과를 정리하였다. 통계적으로 양호한 모델(IV)의 분자조각 크기는 5~8 범위 그리고 길이는 59 bin 조건에서 가장 양호한 예측성 ($q^2=0.779$)과 상관성($r^2=0.894$)을 나타내었다. Table 4에서는 분자조각 크기 5~8 범위에서 유도된 최적모델(IV)에 근거하여 분자조각 특성으로 Atoms/bonds, Connections, Hydrogen,

Table 3. The herbicidal activities (*pI₅₀*) against rice plant of cyclohexanedione derivatives using HQSAR analysis for the influence of various fragment sizes

Models	Best Length		PLS analysis				
	Fragment size	Hologram	r^2_{cv} (q^2)	SE_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv}	SE_{ncv} ^{b)}	NC ^{c)}
I	2-5	71	0.711	0.333	0.889	0.206	5
II	3-6	307	0.722	0.326	0.905	0.190	5
III	4-7	59	0.770	0.289	0.885	0.204	4
IV ^{d)}	5-8	59	0.779	0.284	0.894	0.194	4
V	6-9	199	0.757	0.289	0.888	0.196	3
VI	7-10	199	0.767	0.283	0.888	0.196	3

Training set, $n=24$ & test set, $n=5$, ^{a)}standard error estimate in case of cross- validated (cv), ^{b)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the best of fragment size (bin).

Table 4. The herbicidal activities (*pI₅₀*) against rice plant of cyclohexanedione derivatives using HQSAR analysis for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (5~8)

Models	Best Length		PLS analysis				
	distinction	Hologram	r^2_{cv} (q^2)	SE_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv}	SE_{ncv} ^{b)}	NC ^{c)}
IV-1	Atoms/bonds ^{e)}	97	0.757	0.297	0.883	0.206	4
IV ^{d)}	Connections	59	0.779	0.284	0.894	0.194	4
IV-2	Hydrogen (H)	71	0.710	0.343	0.909	0.192	6
IV-3	Connections-H	71	0.736	0.328	0.914	0.186	6
IV-4	Chirality ^{f)}	71	0.753	0.317	0.933	0.165	6

^{a)}Standard error estimate in case of cross-validated (cv), ^{b)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the optimized model, ^{e)}the atoms and bonds flags are turned on, ^{f)}this option is used by combining with all fragment distinction.

Connections-Hydrogen 그리고 Chirality를 변화시켜 양호한 통계값을 갖는 모델을 탐색하였다. 그 결과, Connections 조건에서 최적의 HQSAR IV 모델($q^2=0.779$ 및 $r^2=0.894$)을 얻을 수 있었으며 분자 홀로그래프의 길이는 59 bin 그리고 주성분 수는 4이었다. Table 2에는 벼에 대하여 관측된 제조활성값 및 HQSAR IV 모델에 의한 예측값 그리고 두 값의 차이 (*Dev.*)값 및 통계값(*Ave.*=0.15 및 *PRESS*=0.73)을 정리하였다. 벼에 대한 제조활성을 가장 잘 설명하는 최적의 HQSAR IV 모델로부터 예측된 활성값과 관측된 활성값과의 비례 관계식(*ORY: Pred* $pI_{50}=0.822$ *Obs.* $pI_{50}+0.891$, $n=24$, $s=0.199$, $F=115.513$, $r^2=0.822$ 및 $r=0.907$)으로부터 두 활성값 사이의 상관성이 양호하였다.

한편, 돌피(ECH)에 대하여 제조활성을 가장 잘 설명하는 모델을 탐색하기 위하여 Table 5에는 분자조각 크기와 길이에 따른 모델들을 정리하였다. 그 중에서 HQSAR XI 모델은 분자조각 크기가 6~9 범위, 길이는 151 bin의 조건에서 가장 양호한 예측성($q^2=0.774$)과 상관성($r^2=0.882$)을 나타내었다. Table 6에서는 HQSAR XI 모델에 근거하여 분자

조각의 특성들을 변화시켜 최적 모델을 탐색하였다. 그 결과, 유도된 최적의 HQSAR XI-3 모델($q^2=0.756$ 및 $r^2=0.904$)은 Connection-Hydrogen의 분자조각 특성과 분자조각 길이는 151 bin 그리고 주성분 수는 5의 조건에서 유도된 모델이었다. 돌피에 대하여 관측된 제조활성값(*Obs.* pI_{50}) 및 HQSAR XI 모델에 의한 예측값(*Pred.* pI_{50}) 그리고 두 값의 차이(*Dev.*)값 및 오차값(*Ave.*=0.12 및 *PRESS*=0.44)을 Table 2에 정리하였다. Fig. 3에는 돌피에 대한 최적의 HQSAR XI-3 모델로부터 예측된 활성값과 관측된 활성값과의 관계를 나타내었다. 비례관계의 직선식(*ECH: Pred.* $pI_{50}=0.904$ *Obs.* $pI_{50}+0.487$, $n=24$, $s=0.134$, $F=205.326$, $r^2=0.903$ 및 $r=0.950$)으로부터 돌피가 벼보다 더 높은 상관성을 나타냄을 확인할 수 있었다. 또한, Table 2로부터 두 초종에 대한 2D-QSAR 및 HQSAR 모델들의 오차에 관련한 *Ave.* 및 *PRESS.* 값을 비교한 결과, 벼의 경우보다 돌피가 더 작은 값들을 나타내므로 돌피에 대한 모델이 양호하였으며 2D-QSAR 모델보다 HQSAR 모델들이 더 양호한 경향이였다. 그리고 *test set* 화합물에 대한 *Ave.* 및 *PRESS* 값을 Table 7에 정리한 결과, 두 값들이 비

Table 5. The herbicidal activities (pI_{50}) against barnyard grass of cyclohexanedione derivatives using HQSAR analysis for the influence of various fragment sizes

Models	Best Length		PLS analysis				
	Fragment size	Hologram	r^2_{cv} (q^2)	SE_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv}	SE_{ncv} ^{b)}	NC ^{c)}
VII	2-5	59	0.709	0.271	0.898	0.160	5
VIII	3-6	307	0.751	0.250	0.905	0.155	5
IX	4-7	53	0.773	0.233	0.885	0.166	4
X	5-8	59	0.778	0.225	0.864	0.176	3
XI ^{d)}	6-9	151	0.774	0.226	0.882	0.164	3
XII	7-10	199	0.763	0.232	0.887	0.160	3

Training set, $n=24$ & test set, $n=5$, ^{a)}standard error estimate in case of cross-validated (cv), ^{b)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the best of fragment size (bin).

Table 6. The herbicidal activities (pI_{50}) against barnyard grass of cyclohexanedione derivatives using HQSAR analysis for various fragment distinction on the key statistical parameters using *fragment size* default (6~9)

Models	Best Length		PLS analysis				
	distinction	Hologram	r^2_{cv} (q^2)	SE_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv}	SE_{ncv} ^{b)}	NC ^{c)}
XI-1	Atoms/bonds ^{e)}	97	0.747	0.246	0.892	0.160	4
XI	Connections	151	0.774	0.226	0.882	0.164	3
XI-2	Hydrogen (H)	71	0.756	0.248	0.893	0.164	5
XI-3 ^{d)}	Connections-H	151	0.756	0.248	0.904	0.156	5
XI-4	Chirality ^{f)}	61	0.730	0.261	0.911	0.150	4

^{a)}Standard error estimate in case of cross-validated (cv), ^{b)}standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), ^{c)}optimum number of component, ^{d)}the optimized model, ^{e)}the atoms and bonds flags are turned on, ^{f)}this option is used by combining with all fragment distinction.

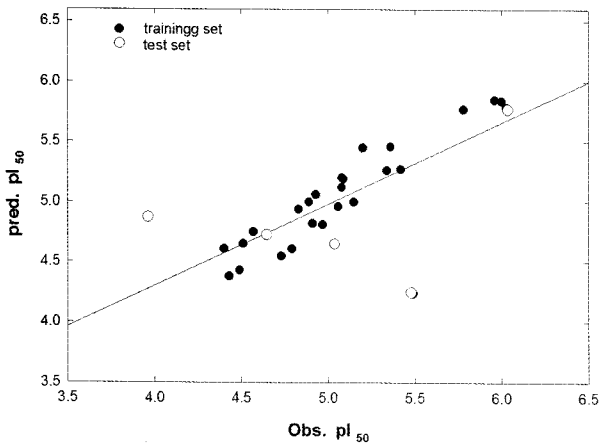


Fig. 3. Relationships between observed values (*Obs.pl₅₀*) and predicted values (*Pred.pl₅₀*) against *Echinochloa crus-galli* by the optimized HQSAR XI-3 model. ($Pred.pl_{50} = 0.904Obs.pl_{50} + 0.487$, $n=24$, $s=0.134$, $F=205.326$, $r^2=0.903$, $q^2=0.899$ & $r=0.950$).

Table 7. Observed herbicidal activity (*Obs.pl₅₀*) against rice plant and barnyardgrass and predicted activity (*Pred.pl₅₀*) by HQSAR models for test set

No.	Rice plant		No.	Barnyard grass	
	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}		Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
7	4.43	0.25	14	5.78	0.25
15	5.20	0.50	19	4.87	-0.91
19	3.82	-0.07	22	4.73	-0.08
21	4.88	-0.74	28	4.65	0.39
29	3.50	0.88	29	4.24	1.25
A ^{c)} (P) ^{d)}		0.32 ^{c)} (1.32) ^{d)}			0.33 ^{c)} (1.71) ^{d)}

^{a)}predicted values were calculated according to the optimized models, ^{b)}difference of observed activity (*Obs.*) and predicted activity (*Pred.*), ^{c)}A: average residual of training set (Ave.), ^{d)}P: predictive residual of squares (PRESS).

숫한 크기의 예측성을 나타내었다. 특히, *Dev.*값의 평균값인 *Ave.*값이 예측값의 10% 이내의 값을 나타내므로 최적화 된 HQSAR XI-3 모델의 예측성이 매우 양호함을 시사한다.

HQSAR 기여도

최적의 HQSAR 모델들이 가지고 있는 벼와 돌피의 제조활성에 관한 기여도를 Fig. 4에 나타내었다. 구조상 특이성을 시각적으로 비교 분석하기 위하여 높은 제조활성을 나타내는 화합물을 선택하여(ORY: 2 및 ECH: 15) 기여도를 제시하였다. 분자 내 녹색은 제조활성에 기여하는 정도가 큰 부분이고 붉은색은 활성에 가장 기여하지 않는 부분이며 흰색은 중간 정도의 활성을 나타낸다. 그리고 오렌지색을 나타내는 부

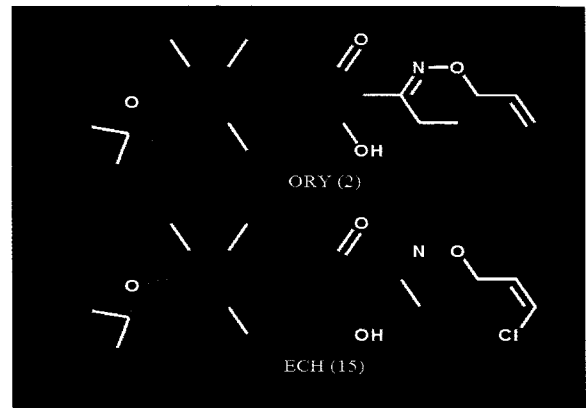


Fig. 4. Atomic contributions maps to herbicidal activity (*pI₅₀*) against rice plant (2) and barnyardgrass (15): Green color denotes the greatest contribution to the herbicidal activity, while red color signifies least contribution and white color signifies average contribution.

분은 활성에 기여하지 않으나 붉은색 부분보다는 활성에 기여하지 않는 정도가 경미함을 나타낸다.

먼저, 벼의 경우에 있어서 R₃-치환기로서 ethyl-기의 C₂ 탄소원자 부분이 녹색을 나타내므로 이 부분이 제조활성에 기여하는 부분인 반면, 모체에 해당하는 5-(cyclohex-3-enyl)-2,3-dihydrobenzofuran에서 benzofuran 고리 부분이 기여하지 않고 furan 고리 일부와 cyclohexenyl 고리가 덜 기여한다. 그러므로 R₃=ethyl-기는 바람직하지 않음을 잘 설명하고 있다. 특히, R₃=ethyl-기의 경우에 그 역할은 Free-Wilson 분석 결과와 잘 일치하였다(Kim, 2004). 돌피의 경우에는 제조활성에 기여하는 부분이 없었다. 그러나 벼의 경우와는 다르게 5-(cyclohex-3-enyl)-2,3-dihydrobenzofuran에서 cyclohexenyl 고리도 제조활성에 기여하지 않음을 알 수 있었다. 또한, furan 고리의 산소원자 주위의 일부분과 cyclohexenyl 고리의 C₃ 탄소원자에 치환된 hydroxyl-기 및 질소원자 주변의 azomethine 기가 주황색을 나타내어 제조활성에 대한 기여도가 낮음을 알 수 있었다. 그러므로 분자중, 5-(cyclohex-3-enyl)-2,3-dihydrobenzofuran 부분을 위시하여 azomethine 및 hydroxyl-기 부분들은 돌피의 제조활성에 기여하지 않는 구조임을 나타내고 있어 각종 치환기들의 설정을 재고하여야 하겠다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로 수행되었음(No. R11-2002-100-03005).

>> 참 / 고 / 문 / 헌

- Amit, S., Corwin, N., Mani, V. S., Richard, J. A. and Malcolm, D. D. (2004) Use of Resistant ACCase Mutants To Screen for Novel Inhibitors against Resistant and Susceptible Forms of ACCase from Grass Weeds., *J. Agric. Food Chem.* 52:5144~5150.
- Burton, J. D., J. W. Gronwald, R. A. Keith, D. A. Somers, B. G. Gegenbach and D. L. Wyse (1991) Kinetics of inhibition of acetyl-coenzyme A carboxylase by sethoxydim and haloxyfop., *Pestic Biochem Physiol.* 39:100~109.
- Broka, J. B. and M. Randie (1996) Application of String Comparison Techniques in QSAR studies. *J. Com. Chem.* 7:176~188.
- Devin, M. D. and R. H. Shimabukuro (1994) Resistance to acetyl coenzyme A carboxylase inhibiting herbicides. pp 141~169. In Powles SB, Holtum JAM (eds) *Herbicide resistance in plants: biology and biochemistry.*, Lewis Publishers, Boca Raton.
- Hanch, C. (1976) The structure of medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 19:1~6.
- Harwood, J. L. (1988) Fatty acid metabolism., *Annu Rev Plant Physiol.* 39:101~138.
- Heritage, T. W. and D. R. Lowis (1999) Molecular hologram QSAR. Ch. 4., In *Rational drug design: Novel Methodology and Practical Applications* (ed. Parrill, A. L. and M. R.), ACS Symposium Series 719, ACS, Washington, DC.
- Kim, Y. C. (2004) Analyses of 2D-QSAR and HQSAR on the herbicidal activity of new cyclohexanone derivatives. A Thesis for the Degree of Master in Agricultural Sciences, Chungnam National University.
- Konishi, T. and Y. Sasaki (1994) Compartmentalization of two forms of acetyl-CoA carboxylase in plants and the origin of their tolerance towards herbicides., *Proc Natl Acad Sci USA.* 91:3598~3601.
- Kubinyi, H. (1990) The Free-Wilson method and its relationship to the extrathermodynamic approach. Vol. 4. pp. 589~638., In *Comprehensive Medicinal Chemistry*, (Hansch, C. ed.) Pergamom Press. New York.
- Lowis, D. R. (1997) HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. *Tripos Technical Notes*, Vol. 1. (5):1~10.
- Mager, P. P. (1998) *Multivariate Chemometrics in QSAR: A Dialogue.* Letchworth, Hertfordshire, England, Wiley.
- 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/>.
- Stahle, L. and S. Wold (1988) Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research, *Progr. Med. Chem.* 25:292~338.
- Sung, N. D., J. H. Song and D. J. Jeon (2001) Structure and herbicidal activity relationship of the 2,3-dihydro-2,3,4,6,7-pentamethylbenzofuran-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[2-(alkoxyimino)-alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones. *Kor. J. Pestic. Sci.* 5(3):12~14.
- Sung, N. D., J. H. Song and H. R. Kim (2000) Structure activity relationship on the herbicidal activity of the 2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzo-furan-5-yl substituents in 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* 4(3):47-51.
- Myung, P. K. and N. D. Sung (2007) 2D-QSAR and HQSAR of the inhibition of Calineurin-NFAT signaling by blocking protein-protein interaction with N-(4-oxo-1(4H)-naphthalenylbenzenesulfonamide analogues. *Arch. Pharm. Res.* 30:976-983.
- 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 (Ver. 3.3) (2000) Proprietary Software, Oxford Molecular Ltd.
- White, G. M., S. R. Moss and A. Karp (2005) Differences in the molecular basis of resistance to the cyclohexanedione herbicide sethoxydim in *Lolium multiflorum*., *Weed Research.* 45:440~448.
- Zhang, X. Q. and S. B. Powles (2006) The molecular bases for resistance to acetyl co-enzyme A carboxylase (ACCase) inhibiting herbicides in two target-based resistant biotypes of annual ryegrass (*Lolium rigidum*)., *Planta.* 223:550~557.

새로운 Cyclohexanedione계 유도체의 제초활성에 관한 2D-QSAR 및 HQSAR 분석

김용철 · 황태연¹ · 성낙도^{1*}

바이엘 크롭사이언스, ¹충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

요 약 일련의 새로운 cyclohexanone 유도체(5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones)와 벼(*Oryza sativa* L.) 및 돌피(*Echinochloa crus-galli*)에 대한 제초활성과의 정량적인 구조-활성관계(QSARs)를 2D-QSAR 및 HQSAR 방법으로 검토하였다. 일반적으로 HQSAR 모델이 2D-QSAR 모델보다 예측성과 적합성이 좋았다. 2D-QSAR II 모델로부터 돌피의 제초활성은 분자의 Balaban 지수(BI)와 R₁ 및 R₃-기의 소수성에 의존적이었다. 또한, HQSAR IV 모델에 따라 R₃=ethyl 기가 벼의 제초활성에 기여하는 반면에 5-(cyclohex-3-enyl)-2,3-dihydrobenzofuran 고리 부분은 두 초종의 제초활성에 기여하지 않았다.

색인어 2D-QSAR, HQSAR, Cyclohexanediones, 5-benzofuryl-2-[1-(alkoxyimino)-alkyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-ones, 제초활성, 벼(*Oryza sativa* L.), 돌피(*Echinochloa crus-galli*)
