

왜 m-methyl 치환 살충제들은 강한 살충작용을 나타낼까? Phenyl N-methylcarbamate와 m-xylyl-N-methylcarbamate 유도체들에 관하여

成 洛 道
忠南大學校 農化學科

Why Does m-Methyl Substituted Pesticides Show Higher Insecticidal Activity? On the Phenyl N-methylcarbamate and m-xylyl-N-methylcarbamate Derivatives

Nack-Do Sung

Department of Agricultural Chemistry, Chung-Nam
National University, Daejon, Korea

Abstract

In order to seek the molecular basis of higher insecticidal activity of the carbamates with two methyl groups, m-xylyl-N-methylcarbamate(MXNMC) than the corresponding unsubstituted phenyl N-methylcarbamate(PNMC), these two derivatives have been studied by molecular orbital(MO) theoretically using extended Hückel theory(EHT), and analysis of regression and linear free energy relationship(LFER). The most stable stereo structure(Z, Z) shows that the phenyl group occupies vertical($\theta=90^\circ$) position on the plane of the N-methylcarbamyl group. Regression analysis shows that especially good correlation exists between the pI_{50} values and the calculated MO quantities when the hydrogen atomic charge of meta-position and of m-methyl groups, and LUMO energy are taken as variables. The LFER analysis on the carbamylation indicates that field(F) effect(60%) is slightly larger than resonance(R) effect(40%) in PNMC($F>R$), whereas, in case of MXNMC, R effect(98.6%) is much larger than F effect(1.4%)($R\gg F$). From the basis on the findings, the enhancement of insecticidal activity of MXNMC may be the result of hyperconjugation by m-methyl groups.

서 론

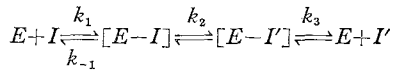
DDT 같은 chlorohydrocarbon 화합물들이 화학적 방제 수단으로 중요하게 쓰이던 1949년에 aryl-carbamate 유도체들의 살충성에 관한 연구가 시도된 이후¹⁾ 지금에 이르기까지 hydroxyheterocycle

형의 N,N-dimethylcarbamate, oximecarbamate 그리고 phenyl N-methylcarbamate 등, 3가지 유형의 저독성 carbamate계 살충제들이 실용화되었다.²⁾

이 중에서 phenyl N-methylcarbamate 유도체들의 대부분은 phenyl group에 전자밀도가 치환된 비교적 살충성이 강한 Zectran, Mesursol(또는 Draza), Matacil, Bonol(또는 Sok), Carbamult,

1989년 3월 15일 수리

Hydrol, Meobal, Metacrate(또는 Tsumacide), Mucbal, Landrin 등²⁾ m-tolyl이나 m-xylyl N-methylcarbamate 유도체들이며³⁾, 주된 살충작용은 신경 전달체에 관여하는 acetylcholinesterase (Ach. E.)에 대한 carbamylation반응⁵⁾으로 다음 scheme과 같이 설명되고 있다⁶⁾.



합성 살충제의 주종을 이루는 organophosphate와 carbamate들에 의한 Ach E. 저해반응의 중요한 차이는 organophosphate 화합물이 작은 Ach E. 재생성(decarbamylation) 반응속도 상수(k_{-2})를 나타내는 반면에, carbamate들은 이보다 큰 값($k_3 > 0$)을 나타내므로 organophosphate가 carbamate보다 큰 독성과 상이한 살충작용을 나타낸다는 점이며⁷⁾ 특히, carbamate들은 $k_1 = k_2/KI$ 값($KI = k_1/k_{-1}$)이 phenyl group의 구조에 따라 의존적일 뿐 아니라²⁾ 살충작용에 미치는 m-alkyl group의 영향이 phenylphosphate들보다 큰 것으로 알려져 있다.

m-Alkyl 치환 phenyl N-methylcarbamate 화합물들의 큰 살충성을 규명하기 위하여 정량적인 구조활성 관계(QSAR)⁹⁾와 독성에 따른 화학구조의 영향¹⁰⁾, biphasic mechanism^{11,12)} 그리고 electronic structure¹³⁾에 관한 연구들이 있으나, 보다 구체적인 살충성 증가요인은 알려진 바가 없으며 다만 m-methyl group으로 인한 lipophilicity나 hydrophobic binding¹⁴⁾ 및 conformation의 변화¹⁵⁾ 그리고 para-치환기의 mesomeric effect와 m-methyl group의 steric interference⁸⁾ 등이 그 원인으로 이해되고 있을 뿐이다.

본 연구에서는 para-치환된 phenyl N-methylcarbamate 유도체들이 Ach E.를 50% 저해하는 molar 농도인 pI_{50} 값들^{8,9)}과 분자궤도 함수 계산¹⁶⁾ 및 자유에너지 관계¹⁷⁾ 분석으로부터 m-methyl치환체가 나타내는 강한 살충작용이 어떤 이유에 기인하는가를 구체적으로 검토하고자 한다.

재료 및 방법

para-치환 phenyl N-methylcarbamate(PN-MC)와 m-xylyl-N-methylcarbamate(MXNMC) 유도체의 표준기하 구조를 택하여 확장 Hückel이론(EHT)적 방법¹⁶⁾으로 분자궤도(MO) 함수를 QCPE

(Quantum Chemistry Program Exchange) 프로그램(#344)을 이용하여 CDC CYBER 170-140 컴퓨터로 계산하였다.

MXNMC⁹⁾와 PNMC⁹⁾ 유도체들의 pI_{50} 값들과 치환기상수들¹⁸⁾ 및 양자화학적 변수들을 Hammett형의 단순치환 파라미터식(SSP)¹⁹⁾과 Taft와 Swain-Lupton의 다중치환 파라미터(DSP)식^{20,21)}에 적용하여 regression program²²⁾으로 단순 및 다중회귀식을 얻었다.

결과 및 고찰

분자의 형태

Aromatic carbamate는 대칭적으로 C-N 및 C-O 결합의 회전에 의한 O-치환체와 N-치환체의 배향에 따라 4 가지 형태 이성질체가 있으며 이들의 안정성은 (Z,Z) > (Z,E) > (E,Z) > (E,E)의 순서를 나타낸다²³⁾. 기질분자(PNMC와 MXNMC)의 배치와 형태를 결정하기 위하여 안정한 (Z,Z) 형태의 ph-O결합을 회전축으로 한, phenyl group의 회전각도(θ°)와 형태 이성질체들의 전체에너지와의 관계(Fig. 1)로부터 가장 안정한 형태는 phenyl group의 ortho-수소원자와 carbonyl group 산소원자의 상호작용이 가장 작도록 N-methylcarbamyl group의 면에 대하여 phenyl group이 수직으로 배향($\theta=90^\circ$)된 (Z,Z)형태(Fig. 2)를 유지할 것이다. X-ray 회절분석 결과 기질의 유도체인 m-xylyl-p-methylthiophenyl N-methylcarbamate분자도 이와 비슷한 구조임이 보고된 바 있다²⁴⁾.

따라서 carbamylation 반응은 가장 안정한 형태 (Z,Z, $\theta=90^\circ$)의 기질 분자내 약 $5(\pm 3)\text{\AA}$ 거리에 있는 carbonyl 탄소원자(C_{20})와 meta-위치 그리고 Ach E. 중 esteratic site인 serin-hydroxyl group과 anionic site의 두 반응점 사이에서 esteratic site는 carbonyl 탄소원자를, 그리고 anionic site는 meta-위치에 대한 반응으로 설명되고 있다^{10,15)}. 두 기질 분자의 carbonyl 탄소원자를 중심으로 두 meta-위치와 m-methyl group의 탄소와 수소원자 사이의 정량적인 공간거리(Table I)를 검토한 바, $4.7\sim 5.7\text{\AA}$ 을 나타내므로 반응점간의 거리만을 고려한다면, 근중($5.0\sim 5.5\text{\AA}$)뿐만 아니라, 포유동물($4.3\sim 4.7\text{\AA}$)¹⁵⁾의 Ach E.와도 효소-기질 착물 형성이 가능할 것이므로 arylcarbamate계 살충제들이 선택성을 나타내지 못하는 이유중의 하나로 생각된다.

Table 1. Spatial length (Å) between carbon atom (C₂₀) of carbonyl group and hydrogen or carbon atom of m-dimethyl group and meta position in (Z,Z) conformer (θ=90°)

PNMC		MXNMC	
H(C ₁₄)-C ₂₀	5.715	H ₁ (C ₁₇)-C ₂₀	4.707
H(C ₁₂)-C ₂₀	4.760	H ₂ & H ₃ (C ₁₇)-C ₂₀	5.754
C ₁₄ -C ₂₀	4.755	H ₁ (C ₁₈)-C ₂₀	6.150
C ₁₂ -C ₂₀	4.120	H ₂ & H ₃ (C ₁₈)-C ₂₀	6.720
H(C ₁₃)-C ₂₀	6.010	C ₁₇ -C ₂₀	5.064
C ₁₃ -C ₂₀	4.955	C ₁₈ -C ₂₀	6.118

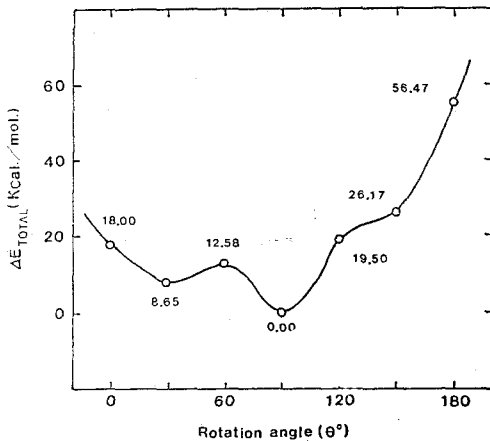


Fig. 1. Total energy vs. rotation angle(ph-0 axis) of phenyl N-methyl-carbamate by EHT MO calculation

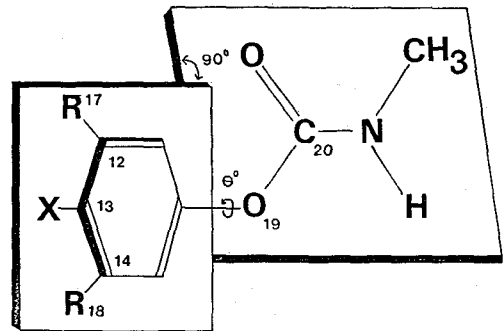


Fig. 2. Molecular structure(Brocktehurt model) and numbering scheme of para-substituted phenyl N-methylcarbamate(PNMC : R=H) and m-xylol-N-methylcarbamate (MXNMC : R=CH₃ (H₁, H₂ & H₃(C₁₇ & C₁₈))(Z,Z)(X=p-NO₂, p-Cl, p-H, p-CH₃ & p-OCH₃). Benzene ring of phenoxy part is distorted(θ=90°) from the plane of the trans N-methylcarbamyl skeleton

Ach E.의 carbamylation 반응

두 기질의 pI₅₀값과 치환기 상수(σ) 사이에는 Hammett형의 다음 (1)과 (2)식이 성립하는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

$$\text{PNMC} : pI_{50} = -0.889(\pm 0.287)\sigma + 4.89 \dots \dots (1)$$

$$\text{MXNMC} : pI_{50} = -0.832(\pm 0.256)\sigma + 6.41 \dots \dots (2)$$

이들 식으로부터 MXNMC 유도체의 Ach E.에 대한 친화력은 PNMC 유도체보다 33배나 크며⁹⁾ 치환기가 전자를 밀수록 (ρ<0)살충성이 증가한다는 사실을 알 수 있다. 이와 같은 현상이 어떤 이유에 기인하는가를 규명하기 위하여 기질분자의 두 반응점에서 carbamylation 반응의 k₁값이 carbonyl group보다 phenyl group의 구조에 매우 의존적이라는 사실^{2,9)}에 근거하여 두 기질분자들의 meta-위치와 m-methyl group중 탄소와 수소원자들의 알짜전하를 계산한 바(Table 2), 작은 치환

기 효과(ρ≥0 또는 ρ≤0)를 나타냈으며 또 다른 반응점인 carbonyl탄소(C₂₀) 원자의 알짜전하는 치환기 변화에 따라 거의 변화가 없는 일정한 값을 나타내고 있다.

두 meta-위치 원자들의 알짜전하와 pI₅₀값과의 회귀관계식 중에서 (1)과 (2)식과 같은 ρ<0의 관계와 큰 유의성을 나타낸 식은 (3)과 (6)식(Table 4)이었으며 C₂₀원자로부터 5(±3)Å 범위에 있는 수소원자들의 알짜전하와 치환기 상수(σ)와의 회귀관계식 중에서 가장 유의성이 큰 식(PNMC : H(C₁₂)charge=0.033σ+0.313, MXNMC : H₁(C₁₇)charge=0.058σ+0.238, γ=0.6~0.7)들은 모두 작은 치환기 효과(ρ≥0)을 나타냈으나 carbamylation 반응에서는 5(±3)Å 범위에 위치한 이들 meta-수소원자(H(C₁₂)와 H₁(C₁₇))들만의 알짜 양전하가 매우 밀접하게 관계하고 있음을 알 수 있다. 따라서 carbamylation 반응은 meta-수소원자

Table 2. Net charges of meta-position and carbonyl carbon atom by EHT calculation and pI_{50} values in PNMC & MXNMC

X	PNMC					
	$pI_{50}^{a)}$	C_{12}	$H_{(12)}$	C_{14}	$H(C_{14})$	C_{20}
p-NO ₂	2.52	0.026	0.032	0.025	0.032	1.5844
p-CN	3.77	0.026	0.028	0.026	0.028	1.5844
p-Cl	3.62	-0.004	0.031	-0.005	0.031	1.5844
p-H	3.70	-0.095	0.030	-0.098	0.030	1.5843
p-CH ₃	4.00	-0.069	0.027	-0.070	0.028	1.5843
p-CH ₃ O	4.10	-0.097	-0.032	-0.089	0.034	1.5843

X	MXNMC							
	$pI_{50}^{b)}$	C_{17}	C_{17}		C_{18}	C_{18}		C_{20}
			H_1	$H_2 \& H_3$		H_1	$H_2 \& H_3$	
p-NO ₂	5.38	-0.081	0.019	0.037	-0.081	0.019	0.037	1.5843
p-CN	4.32	-0.086	0.022	0.035	-0.077	0.022	0.035	1.5843
p-Cl	5.68	-0.081	0.023	0.035	-0.081	0.023	0.035	1.5843
p-H	5.22	-0.086	0.023	0.034	-0.086	0.023	0.034	1.5843
p-CH ₃	5.72	-0.089	0.022	0.035	-0.077	0.022	0.034	1.5842
p-CH ₃ O	5.96	-0.188	0.013	0.057	-0.034	0.023	0.033	1.5842

a) Ref. 9, b) Ref. 8.

들의 알짜전하(Table 2)에 매우 의존적이므로 Ach E.의 anionic site는 이들 meta-수소원자들이 반응 접이라는 사실⁸⁾을 알 수 있다.

이와 같이 carbamylation 반응은 전자 친화력에 대응하는 LUMO에너지 변화(Table 3)에 기인하는 친전자성 반응이므로 전자 끌개일수록 LUMO에너지가 낮아지는 경향($\rho < 0$)이었고, 에너지 차 ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$)도 작은 값을 갖는다. pI_{50} 값과 HOMO 및 LUMO에너지와의 회귀관계식은 (4)와 (7)식(Table 4)과 같이 HOMO보다(PNMC : $pI_{50} = 0.201 \text{ HOMO} - 13.15$ 및 MXNMC : $pI_{50} = 0.265 \text{ HOMO} - 13.68$, $r > 0.600$) LUMO에너지가 더 큰 영향을 미치고 있으며 LUMO에너지에 대한 의존성은 MXNMC가 PNMC보다 크다. 따라서 고립분자 사이의 반응성은 기질의 원자와 수용체(Ach E.) 원자 사이의 상호작용에 따라 frontier orbital term과 coulomb term이 모두 고려되어야 하므로²⁵⁾ 이들의 중요성을 알아보기 위하여 회귀 분석한 결과(Table 4) meta-수소원자들의 알짜 양전하와 LUMO에너지를 변수로 취한 회귀관계식인 (5)와 (8)식이 가장 좋은 상관관계와 큰 회귀계수를 나

타내었다.

한편, Ach E.의 esteratic site로써 ethanol 분자를 모델^{26,27)}로 하여 계산한 경계 궤도함수 사이의 상호작용(Fig. 3)으로부터 친전자체인 기질의 LUMO와 친핵체인 Ach E.의 HOMO 사이에는 강한 상호작용이 예상되므로²⁸⁾ orbital-control 반응이 주로 일어나는 반면에, 에너지 간격이 큰 기질의 HOMO와 Ach E.의 LUMO 사이에는 coulomb interaction으로 인한 charge-control 반응이 덜 일어나게 된다. 따라서 기질의 치환기(X)가 전자를 끌수록($\rho\text{-NO}_2$) carbonyl탄소(C_{20}) 원자의 친핵반응성을 나타내는 superdelocalizability($Sr^{(N)}$)²⁹⁾가 증가¹³⁾할 뿐만 아니라, LUMO에너지가 낮아지므로($\rho > 0$) Ach E.의 HOMO와 상호작용이 증가하여 Ach E.와의 친화력이 클 것이 예상되지만 기질의 치환기(X)가 전자를 밀수록($\rho\text{-OCH}_3$)LUMO에너지는 증가(Table 3)하며 Ach E. HOMO와의 상호작용이 어려운 경향(Fig. 3)인데도 (1)와 (2)식이 뜻하는 바와 같이 Ach E.와의 친화력이 증가($\rho < 0$)하였으므로⁸⁾ 실험 사실(pI_{50})과 orbital-control반응이 반대 방향임을 잘 나타내고 있다.

그러므로 carbamylation 반응은 기질분자의 carbonyl group에 대하여 esteratic site가 관여하는 orbital-control 반응이 주된 반응이 아니라 부수적으로 수반되는 반응일뿐, 주 반응은 기질중 meta-수소원자들과 Ach E. anionic site와의 반응이라고 믿어지며 유도된 회귀관계식(Table 4)들이 이 사실을 잘 설명하고 있다. Carbamylation 반응에 관한 이와 같은 양자약리학적³⁰⁾ 설명으로도 PNMC와 MXNMC유도체들의 살충작용은 phenyl group에 치환된 전자밀게 치환체의 위치에 따라 매우 의존적임을^{31,32)} 잘 입증하고 있다.

이상과 같은 결과로부터 MXNMC유도체들의 살충작용에 미치는 요인은 전자친화력에 대응하는 LUMO에너지와 5(±3)Å이내의 작용점에 위치한 meta-수소원자들의 charge effect가 우세하게 기여하기 때문이라고 판단된다.

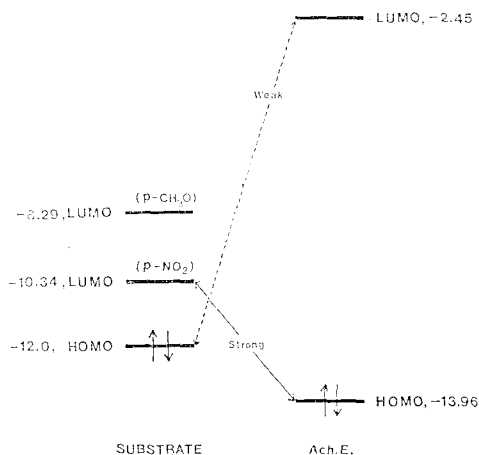


Fig. 3. Frontier orbital interaction for the carbamylation between substrate(PNMC & MXNMC) and Ach E.(CH₃CH₂OH) by EHT calculation

Carbamylation반응에 미치는 자유에너지 관계

Ach E.의 carbamylation 반응에 미치는 기질분자의 m-dimethyl group과 para-치환기(X)들에 의한 자유에너지 관계(LFER)를 분석하기 위하여 Taft식¹⁷⁾((9)와 (11))과 Swain-Lupton식^{20,21)}((10)과 (12))(Table 5)으로부터 섞임계수($\lambda = \rho_E / \rho_I$, $\lambda' = r/f$)를 구한 결과, PNMC는 λ (or λ') ≤ 1 이므로 inductive(I) effect와 field(F) effect 그리고 resonance(R) effect가 비슷하게 (F(or I) ≥ R) 나타났으나, MXNMC의 경우에는 λ (or $\lambda')$ ≫ 1 의 값을 나타내므로 PNMC와는 다르게 R-effect가 훨씬 큰($R \gg F$ (or I)) 경향이였다. 이는 섞임계수의 비 ($N = \lambda_{MXNMC} / \lambda_{PNMC} = 26.4$ 와 $N' = \lambda'_{MXNMC} / \lambda'_{PNMC} = 106.5$)로부터도 예상되는 결과이다.

정량적인 자유에너지 관계를 구한³¹⁾ 결과(Table 5), 섞임계수의 비(N 및 N')로부터 예상되었던 바와 같이 PNMC에서는 F effect(60%)가 R effect(40%)보다 약간 큰(F > R) 값을 보인 반면에, MXNMC에서는 bulky한 m-dimethyl group으로 인하여 PNMC보다 F-effect가 클 것이라고 예상 하였으나, 오히려 F effect(1.4%)보다 월등하게 큰 R effect(98.6%)가 미치고($R \gg F$) 있음을 나타내고 있다. 이와 같이 MXNMC 경우에 PNMC에 비하여 R-effect가 2.5배 가량 대단히 크게 나타나는 현상은 m-dimethyl group 중 C-H결합의 σ-궤도와 Caro.결합(C₁₇-C₁₂ 또는 C₁₈-C₁₄)의 π-궤도 중첩에 의한 hyperconjugation(no-bond resonance)³²⁾으로 설명(Fig. 4)된다.

MXNMC가 carbamylation 반응에 있어서 큰 R effect를 나타내는 이유는 Brockehurt model(Fig. 2)과 같은 구조적 특성으로 인하여 substituent

Table 3. LUMO and HOMO energies (ev) of PNMC and MXNMC by EHT calculation

X	PNMC			MXNMC		
	LUMO	HOMO	ΔE (HOMO-LUMO)	LUMO	HOMO	ΔE (HOMO-LUMO)
p-NO ₂	-10.423	-12.542	2.119	-10.336	-12.515	2.179
p-CN	-9.057	-12.471	3.414	-9.020	-12.417	3.397
p-Cl	-9.693	-12.241	2.548	-9.661	-12.180	2.519
p-H	-8.291	-12.809	4.518	-8.290	-12.357	4.067
p-CH ₃	-8.291	-12.184	3.893	-8.290	-12.117	3.827
p-CH ₃ O	-8.291	-12.099	3.808	-8.290	-11.925	3.635

Table 4. Correlation regression equations for the insecticidal activity with variables

Substrate	No.	Equations	n	r	r ²
PNMC	(3)	$pI_{50} = -10.539QH(C_{12}) + 3.822$	6	0.486	0.684
	(4)	$pI_{50} = 0.553LUMO - 8.604$	6	0.873	0.934
	(5)	$pI_{50} = 0.525LUMO - 2.308QH(C_{12}) + 8.390$	6	0.878	0.937
MXNMC	(6)	$pI_{50} = -41.111QH_1(C_{17}) + 6.414$	5	0.600	0.775
	(7)	$pI_{50} = 0.913LUMO - 14.080$	5	0.400	0.632
	(8)	$pI_{50} = 0.048LUMO - 39.480QH_1(C_{17}) + 6.809$	5	0.630	0.800

n : Number of compounds used in each regression equation.

r : Correlation coefficient of each fit.

r² : Index of determination representing the proportion of variance in the dependent variable accounted for regression.

Q : Net charge; subscripts indicate carbon atom and hydrogen atom of m-dimethyl group and meta position.

dipole과 probe site진하 사이의 공간을 통한 직접적인 정전기적 상호작용으로 일어나는 F_p effect³³⁾ 보다는 고전적 valence bond 형태로 설명되는 R_π effect가 크게 작용하는 것으로 이해할 수 있다. 따라서 기질유도체들의 살충성이 센 전자밀게 치환체일수록 강한 살충작용을 나타내는³³⁾ 까닭은 (Fig. 4), m-methyl group을 포함한 para-치환기가 전자를 세계 밀수록 전자밀게는 물론 그 주위에 큰 양하전의 전기장이 형성((II)>(I))되어 anionic site와의 반응이 용이하도록 coulomb interaction을 유도하기 때문일 것으로 생각된다.

Carbamylation 반응에 관한 회귀식(6)에 의하면 (Table 4) MXNMC의 $H_1(C_{17})$ 원자만이 관여하는 것으로 설명되었다. 그러나 H_2 나 $H_3(C_{17})$ 원자들도 두 작용점 사이의 거리는 $5(\pm 3)\text{\AA}$ 를 벗어나 있지만, 알짜 양하전의 크기는 $H_1(C_{17})$ 원자보다 H_2 나 $H_3(C_{17})$ 원자가 더 크기 (H_2 & $H_3 \gg H_1$) 때문에 (Table 2) 치환기(X)와 m-methyl(C_{17}) group 원자 사이의 전자 수수관계에 따른 극성간 상호작용과 같은 이유 등으로 C_{17} - C_{12} 결합의 회전이 고려되지 않는다고 하더라도 위에서 설명된 바와 같은 C-H hyperconjugation³⁴⁾으로 인하여 C-H결합 길이가 줄어들기 때문에³²⁾ H_2 나 $H_3(C_{17})$ 원자도 $H_1(C_{17})$ 원자와 같이 $5(\pm 3)\text{\AA}$ 정도의 두 작용점 사이의 거리를 유지할 것이므로 carbamylation 반응에 기여할 것으로 예상된다. 그러므로 기질내 두 작용점 사이의 길이가 4.71~5.75Å에 해당하는 methyl(C_{17}) group은 살충작용에 직접적으로 관여할 것이지만, 거리가 벗어나는 6.15~6.72Å에 위치한 다른 하나의 methyl(C_{18}) group은 C-H hyperconjugation으로 양 하전을 띄우므로 Ach E.와

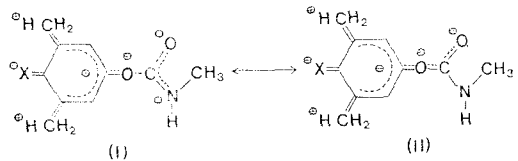


Fig. 4. Canonical forms with no-bond resonance(hyperconjugation) in MXNMC derivatives

기질 사이의 반응이 용이해지도록 보조적으로 기여할 것으로 믿어진다. 이와 같이 meta-수소원자가 주된 반응점인 phenylcarbamate 경우에는 m-methyl group이 직접 또는 간접적으로 살충작용을 증진시키지만, phenylphosphate의 경우에 m-methyl group은 hyperconjugation에 의한 양하전보다 상대적으로 월등히 큰 인(P) 원자의 양하전 크기에 의존적인 살충성을 나타내므로²⁷⁾ m-methyl group같은 전자밀게가 치환되면 오히려 살충작용을 감소시킨다.

이상에서 살펴본 바와 같이 phenyl carbamate계 살충제들에 있어서 m-methyl group들은 lipophilicity나 hydrophobic binding 및 steric interference 이외에도, 전자 친화력에 대응하는 LUMO 에너지와 charge effect 그리고 hyperconjugation으로 인하여 살충작용을 크게 증진시키는 역할을 할 것이다. 또한 MXNMC와 같이 alkyl 결가치로 치환된 살충제들은 토양중에서 α, β -esterase나 또는 mono-oxygenase 등과 같은 산화균에 의하여 쉽게 산화되어³⁵⁾ 공해요인을 줄일 수 있는 좋은 점도 알려져 있다. 그러나 농약으로서의 효율성을 높이기 위하여는 보다 구체적으로 연구 보완되어야 할 것이다.

Table 5. Linear free energy relationship analysis for the insecticidal activity

Substrate	No.	Equations	n	r	r ²	λ(or λ')	%R	%F
PNMC	(9)	$pI_{50} = -0.842\sigma_1 - 0.583\sigma_R + 3.762$	6	0.739	0.890	0.69	—	—
	(10)	$pI_{50} = -1.024F - 0.868R + 3.878$	6	0.765	0.875	0.85	40.00	60.00
MXNMC	(11)	$pI_{50} = -0.109\sigma_1 - 1.850\sigma_R + 5.254$	6	0.762	0.873	17.00	—	—
	(12)	$pI_{50} = -0.019F - 1.702R + 5.288$	6	0.754	0.868	90.50	98.60	1.40

다음 연구과제로는 phenylcarbamate와 phenyl-phosphate 유도체들에 있어서 m-methyl group에 의한 상반된 살충효과에 대하여 보고하고자 한다.

초 록

2 개의 m-methyl group이 치환된 m-xylyl N-methylcarbamates(MXNMC)가 비치환된 phenyl N-methylcarbamates(PNMC)보다 높은 살충작용을 나타내는 이유를 알아보기 위하여 이들 두 유도체들이 확장 Hückel(EHT) 이론에 따른 분자궤도(MO) 이론과 회귀 및 자유에너지 관계(LFER) 분석에 의하여 연구되었다. 가장 안정한 입체구조는 phenyl group이 N-methylcarbamyl group의 면에 대하여 수직($\theta=90^\circ$)인 형태(Z,Z)이었으며, 회귀분석은 pI_{50} 상수들과 meta-위치 및 m-methyl group의 수소원자 하전과 LUMO에너지의 계산된 MO량을 변수로 취했을 경우가 가장 좋은 상관관계를 나타내었다. Carbamylation 반응에 관한 LFER분석 결과, PNMC에서는 공명(R)-효과(40%)보다 장(F) 효과(60%)가 약간 컸으나($F > R$), MXNMC의 경우에는 R-효과(98.6%)가 F-효과(1.4%)보다 월등히 큰 값($R \gg F$)을 보였다. 이와 같은 사실로부터 MXNMC의 살충작용이 증진되는 것은 m-dimethyl group에 의한 hyperconjugation의 결과라고 믿어진다.

참 고 문 헌

1. Metcalf, R.L. and March, R.B.: J. Econ. Entomol., 43 : 670(1950)
2. Buchel, K.H. ed: Chemistry of Pesticides, pp.125~155, John Wiley & Sons, N.Y. (1983)
3. a) Metcalf, R.L., Fukuto, T.R. and Winton, M.Y.: J. Econ. Entomol., 53 : 828(1960)

- b) Sacher, R.M. and Olin, J.F.: J. Agr. Food Chem., 20 : 354(1972)
4. Rosenberry, T.I.: Adv. Enzymol., 43 : 103 (1975)
5. Wilson, I.B., Hatch, M.A. and Ginsburg, S.: J. Biol. Chem., 235 : 2312(1960)
6. Metcalf, R.L. and Fukuto, T.R.: J. Agr. Food Chem., 15 : 1022(1967)
7. Hetnarski, B. and O'Brien, R.D.: J. Agr. Food Chem., 23:709(1975)
8. Metcalf, R.L., Fukuto, T.R. and Frederickson.: J. Agr. Food Chem., 12 : 231(1964)
9. Goldblum, A., Yoshimoto, M. and Hansch, C.: J. Agr. Food Chem., 29 : 277(1981)
10. Metcalf, R.L. and Fukuto T.R.: J. Agr. Food Chem., 13 : 220(1965)
11. Nishioka, T., Fujita, T., Kamoshita, K. and Najima.: Pesticide Biochem. Physiol., 7 : 107 (1977)
12. Sung, Nack-Do: Unpublished(1988)
13. Ban, T. and Nagata, C.: Jap. J. Pharmacol., 16 : 32(1965)
14. Hansch, C. and Deutsch, F.W.: Biochem. Biophys. Acta., 126 : 117(1966)
15. Eto, M.: Organophosphours Pesticide., Organic and Biological Chemistry, Ch. 4, p. 157, CRC Press, Cleveland, Ohio(1974).
16. a) Burn, G.: J. Chem. Phys., 41 : 1521(1963)
b) Yates, K.: Hückel Molecular Orbital Theory, Academic Press, New York(1978)
17. Chapman, N.B. and Shorter, J.: Correlation Analysis in Chemistry. Recent Advances, Plenum Press, New York and London(1978)
18. Hansch, C. and Leo, A.: Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley & Sons, Inc., New

- York(1979)
19. Katritzky, A. and Topsom, R.D.: Chem. Rev., 77 : 639(1977)
 20. Swain, C.G. and Lupton, Jr.: J. Am. Chem. Soc., 90 : 4328(1968)
 21. Williams, S.G. and Norrington, F.E.: J. Am. Chem. Soc., 98 : 508(1976)
 22. Kuester, J.L. and Mize, J.H.: Optimization Techniques with Fortran, pp.205~217, McGraw-Hill Book Co.(1973)
 23. Exner, O. and Blaha, K.: Collect. Czech. Chem. Commun., 42 : 2379(1977)
 24. Tskusagawa, F. and Jacobson, F.A.: J. Agr. Food Chem., 25 : 329(1977)
 25. Klopman, G.: Chemical Reactivity and Reaction Paths, pp.55~85, Wiley Interscience Pub.(1979)
 26. Kim, Ho-Soon, Seo, Heon-Su, Lee, Ik-choon and Oh, Hyuck-Keun: Bull. Inst. Basic, Inha Univ., 6 : 147(1985)
 27. Sung, Nack-Do., Myung, Pyung-Keun., Yoo, Beong-Tae. and Lee, Chun-Bae.: J. Pharm. Sci., Chungnam Nat'l Univ., 2 : 7 (1986)
 28. Fleming, I.: Frontier Orbital and Organic Chemistry Reaction., John Wiley & Sons, New York(1980)
 29. Yates, K.: Hückel Molecular Orbital Theory, p.225, Academic Press, New York (1978)
 30. Richards, W.C.: Quantum Pharmacology., Part I & Ch. 11., Butterworths, London-Boston(1977)
 31. Shorter, J.: Correlation Analysis of Organic Reactivity., pp.54~59, Research Studies Press(1982)
 32. March, J.: Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure. 3rd ed., pp.64~66, John Wiley & Son, New York(1985)
 33. Taft, R.W. ed.: Progress in Physical Organic Chemistry, 14 : 3, Interscience Pub. (1983)
 34. Chen, S.G., Streitwiser, A. and Taft, R.T. ed.: Progress in Physical Organic Chemistry 1 : 146~152, Interscience Pub., New York (1963)
 35. Hassal, K.K.: The Chemistry of Pesticides, pp.45~48, Mcmillan Press(1982)