

Imidacloprid와 그 유도체들의 살충활성에 미치는 3-N-치환기(R)의 영향

성낙도^{1*} · 강문성¹ · 장해성² · 김대황²

¹충남대학교 농화학과, ²한국화학연구소

초록 : Imidacloprid와 일련의 새로운 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-3-N-치환(R)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine 유도체들을 합성하고 imidazolidine고리의 3-N-치환기(R) 변화에 따른 구조와 벼멸구(*Nilaparvata lugens*) 및 복숭아 혹 진딧물(*Myzus persicae*)에 대한 선택적인 살충활성 관계(SAR)를 검토한 바, 벼멸구에는 STERIMOL 파라미터인 B1상수(\bar{A})보다 소수성(π), 그리고 복숭아 혹 진딧물에는 입체상수(E_s)보다 극성 치환기상수(σ^*)가 큰 변수로 작용하였다. 벼멸구의 경우에는 π 상수의 적정값이 0.52이고 복숭아 혹 진딧물의 경우에는 σ^* 상수의 적정값이 1.17로 이들 값에 가까운 값을 갖는 치환체일수록 큰 살충활성이 예상되었다. 두 경우, 모두 공통적으로 methyl 및 benzenesulfonyl-치환체(7 및 8)와 같은 센 전자끌개들은 살충활성에 기여하지 않았다. 그러나, 비치환(H)체(1)인 imidacloprid는 가장 큰 살충활성을 나타내었으며 H의 π 상수와 σ^* 상수가 이들 두 상수의 적정값에 미치지 못하지만, 양호한 살충활성을 나타낸 까닭은 2-N-nitro group의 산소원자와 3-imid group의 수소원자 사이에 형성된 분자내 회합(H-결합)에 기인함을 알았다. 그리고 pH 6.0 이하의 산성 수용액에서는 대단히 큰 잔류성을 나타내었으며 45°C의 pH 7.0에서($k_{obs}: 5 \times 10^{-8} \text{sec}^{-1}$) 반감기($t_{1/2}$)는 대략 6개월이었다(1995년 12월 29일 접수, 1996년 2월 12일 수리).

서 론

헤테로고리 nitromethylene계 화합물들에 대한 살충활성이 보고된 이후로¹⁾ 높은 살충활성을 나타내는 1-(pyridin-3-ylmethyl)-2-nitromethyleneimidazolidine으로부터²⁾ 유도된 imidacloprid³⁾와 이의 유도체들은 곤충의 postsynaptic membrane중 nicotin acetylcholine receptors (nAChR)에 selective agonist로 작용하는 기작⁴⁾으로 신경계를 자극하여 주로 매미목(Homoptera)의 벼멸구와 진딧물(aphids), 매미충(leaf hoppers) 및 가루이(white fly)와 총채벌레(Thysanoptera)목의 총채벌레(thrips) 등 흡즙성 곤충에 대하여 높은 살충활성을 나타낸다.^{5,6)}

구조상 heteroarylmethyl과 nitromethylene group의 두 부분으로 구성되어 nAChR를 저해하는 헤테로고리 nitromethylene계 화합물들의 살충활성을 개선하기 위한 일련의 구조-활성관계(SAR)⁶⁾에 관한 연구에 의하여 imidacloprid가 개발되었으나⁷⁻¹⁰⁾ imidazolidine고리의 3-N원자에 결합된 치환기 변화에 대한 연구는 드물게 알려져 있다. Imidazolidine 고리의 3-N원자상의 치환기 변화에 따른 끝동 매미충에 대한 살충활성 연구에 의하면 비치환(H)된 imidacloprid를 포함한 몇몇 치환체들에 국한하여 동물이나 어류 등에 대하여 돌연변이나 최기형성(teratogenicity) 등의 독성이 발현됨을 확인하였을 뿐, 다양한 치환체들에 대한 구체적인 연구가 이루어진 바 없다.¹¹⁾

본 연구에서는 imidacloprid와 17종의 새로운 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-3-N-치환(R)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamines 유도체(S)를 합성하고,¹²⁾ imidazolidine고리의 3번 질소(N)원자 위치에 서로 다른 치환기(R)가 변화함에 따른 구조와 벼멸구 및 복숭아 혹 진딧물 등에 대하여 선택적인 살충성에 미치는 활성 관계(SAR)¹³⁾는 물론, 수용액중에서의 분해반응성($T_{1/2}$)¹⁴⁾에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

시료(S)물질의 합성에는 6-chloro-3-pyridinecarboxylic acid, methyl iodide, triphenylphosphine, nitroguanidine 등의 Aldrich제 1급시약을, 그리고 tetrahydrofuran(THF), dimethylformamide (DMF), diethyl ether 및 ethyl acetate 등 기타 용매들은 주로 Junsei제 EP급 시약으로 가능한 정제¹⁵⁾하여 사용하였다.

구조 확인에는 Bruker AM-300 모델(300 MHz)의 proton NMR spectrometer를 사용하였으며 CDCl_3 또는 DMSO-d_6 용매중의 실온에서 TMS를 내부 표준물질로 하여 측정된 chemical shift를 $\delta(\text{ppm})$ 값으로 표기하였다. 그리고 화합물의 녹는점은 Thomas-Hoover Model 융점 측정기로 측정하여 자료화 하였다.

찾는말 : 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-3-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamines, Imidacloprid, SAR, Insecticidal Activity, Hydrogen-bond, Hydrolytic degradation.

*연락처

기질(S) 화합물의 합성

(1) methyl-6-chloro-3-pyridinecarboxylate, **a**: 6-chloro-3-pyridinecarboxylic acid, 1 g(6.3 mM)을 20 ml의 acetonitrile과 DMF혼합용액(v/v, 1:5)에 녹인 다음에 potassium carbonate, 1.76 g (12.7 mM)과 methyl iodide, 2 ml (32 mM)를 가하였다. 실온에서 이 혼합용액을 저어주면서 24시간 동안 반응시키고 물과 에테르로 추출하였다. 유기층을 magnesium sulfate로 건조하고 여과한 후에 감압, 농축하여 백색고체를 얻었다. Obs.m.p.=133~134°C, ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.95(s, 3H), 7.35~7.45(d, 1H), 8.15~8.25(d, 1H), 8.95(s, 1H)

(2) 2-chloro-5-hydroxymethyl pyridine, **b**: **a** 0.5 g(3 mM)을 THF에 녹이고, 0°C에서 lithium aluminium hydride, 0.14 g(3.7 mM)을 넣고 1시간 동안 저어준 다음에 ethylacetate와 물로 추출하였다. 유기층을 magnesium sulfate로 건조한 후, 여과하고 농축한 다음에 얻어진 고체를 column chromatography(ethylacetate:n-hexane(1:7))로 분리정제하여 기름상의 생성물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.7(1H, OH), 4.7(s, 2H), 7.2~7.3(d, 1H), 7.6~7.7(d, 1H), 8.25(s, 1H)

(3) 2-chloro-5-chloromethyl pyridine, **c**: **b** 2 g(14 mM)을 triphenylphosphine, 4 g(15.3 mM)과 carbon tetrachloride(60 ml)를 함께 12시간 동안 반응시켜 염소화하였다.¹⁶⁾ 물과 methylene chloride로 추출하여 얻은 유기층을 magnesium sulfate로 건조하였다. 그 여액을 여과하고 농축한 다음에 column chromatography(ethylacetate:n-hexane(1:6))로 분리정제하여 생성물을 얻었다. Obs. m. p.=42~43°C, ¹H-NMR(CDCl₃)ε: 4.6(s, 2H), 7.2~7.3(d, 1H), 7.6~7.7(d, 1H), 8.25(s, 1H)

(4) 2-(N-nitroimino)imidazolidine, **d**: nitroguanidine, 4 g(38 mM)과 물(150 ml) 그리고 potassium hydroxide, 4 g(71.2 mM)을 넣고 저어주면서 70~75°C로 유지하였다. ethylene diaminedihydrochloride, 5.2 g(37 mM)을 서서히 첨가하고 30분 후에 TLC상에 nitroguanidine이 사라짐을 확인한 다음에 저어 주면서 실온으로 냉각시켜 생성물을 여과하고 물로 세척하여 백색고체를 얻었다.¹⁷⁾ Obs.m.p.=220~221°C, ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 3.6~3.7(s, 4H), 8.3~8.6(s, 2H, NH)

(5) 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine, **1**(Imidacloprid)¹⁰⁾: **d** 130 mg(1.1 mM)을 DMF(30 ml)에 녹이고 0°C로 유지하면서 sodium hydride, 45 mg(1.5 mM)을 넣고 30분동안 저어준 다음에 **c**, 140 mg(0.86 mM)을 가하여 1시간동안 저어주었다. methylene chloride와 물로 추출하여 유기층을 magnesium sulfate로 건조한 후에 여과하고 감압, 농축하여 백색고체를 얻었다. Obs.m.p.=144°C, (*lit*¹⁰⁾: 143.8°C), ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.53(t, 2H, J=9.7 Hz), 3.78(t, 2H), 4.55(s, 2H), 7.37(d, 1H, J=7.9 Hz), 7.72(dd, 1H, J=7.9 Hz, J=2.4 Hz), 8.4(s, 1H), 8.80(s, 1H, -NH)

(6) 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-3-methyl-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine, **2**: **1** 250 mg(0.98 mM)을 DMF(30

ml)에 녹이고 0°C로 유지하면서 sodium hydride, 40 mg(1.33 mM)을 넣고 30분동안 저어준 다음에 methyl iodide, 0.09 ml(1.44 mM)를 가하고 1시간 동안 저어주었다. methylene chloride와 물로 추출하여 유기층을 magnesium sulfate로 건조한 다음에 여과하고 농축하여 얻은 황색고체를 ethylether로 재결정하였다. Obs.m.p.=113~114°C, ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.0(s, 3H), 3.5~3.6(t, 2H), 3.7~3.8(t, 2H), 4.5(s, 2H), 7.3~7.4(d, 1H), 7.6~7.7(d, 1H), 8.3(s, 1H)

화합물 **2**의 합성방법에 따라 비치환(H)체, **1**과 각종의 alkyl halide와 같은 친전자체들과의 반응으로 화합물들(**3**~**17**)을 얻었으며 기기 분석으로 구조를 각각 확인하였다.¹²⁾

살충활성 검정

살충성 검정 대상 해충으로는 매미목(Homoptera)의 벼멸구(Brown plant hopper (BPH), *Nilaparvata lugens*)와 복숭아 혹 진딧물(Green peach aphid(GPA), *Myzus persicae*), 그리고 나비목(Lepidoptera)의 배추 좀나방(*Plutella xylostella* Linnaeus), 담배 거세미 나방(*Spodoptera litura*) 및 두점박이 응애(*Tetranychus urticae*) 등 5종이었다.

한 예로 BPH에 대한 살충성 실험은 다음과 같이 행하였다.¹⁸⁾ 4~5 cm의 동진벼 어린묘 6본의 뿌리 부분을 탈지면으로 말아서 2 ml정도의 물이 담긴 시험관(φ3×15 cm)에 밀어 넣는다. 번데기 상태를 벗어난지 3~5일 후의 벼멸구 성충 20마리를 흡충관으로 포획하여 시험관내에 방사, 접종시킨다. 소정농도의 공시약액을 미량 살포기를 이용하여 시험관 입구에서 안쪽으로 2회 살포하여 처리한 다음에 약액에 의해 시험관 벽면에 공시충이 정착되지 않도록 하고 시험관의 입구를 망사로 씌운 후 25°C의 항온기(16L:8D)내에 보관한다. 24~48시간 후에 죽은 마리수를 살충률(%)로 하였으며 Dose-Effect Analysis 프로그램¹⁹⁾으로 50% 살충농도인 I₅₀(ppm)의 물농도에 -log를 취하여 얻은 pI₅₀값들을 Table 1에 정리하였다.

구조 활성관계(SAR)식의 유도

Imidazolidine고리상의 3-N-치환기(R) 변화에 따르는 물리-화학 파라미터²⁰⁾와 관찰된 제조활성 값(obs. pI₅₀)들을 QSAR PC: PAR 프로그램²¹⁾에 적용하여 SAR식²²⁾을 계산하였다. 통계값 중 n은 각 회귀분석에 쓰인 화합물의 수이고 r은 상관계수이며 r²은 유의성이고, F는 상관율이며 s는 표준편차를 나타낸 것이다.

파라미터들 중 소수성(π) 상수(benzene solute system)²³⁾는 CLOGP 프로그램²⁴⁾을 사용하여 log P값을 계산하였다. 그리고 보고된 바 없는 작용기들의 π상수(-COCH₂Cl: 0.06 및 -COCH(CH₂)₂: -0.20)와 Taft의 극성 치환기상수(σ*)²⁵⁾(-CO₂C₂H₅: 1.86, -COCH(CH₂)₂: 1.79, -CO₂CH₂C₆H₅: 0.20, -CO₂C₄H₉: 1.75 및 -CO₂C₆H₅: 2.55)는 외삽법(extra-polate method)으로 계산¹²⁾하여 사용하였다.

결과 및 고찰

구조와 반응성

3-N-치환기(R)가 비치환(H)체인 1(imidacloprid)의 가수분해는 E-형으로 존재하는 imino group¹⁰⁾의 azomethine 탄소원자에 대한 친핵성 첨가-제거(AdN-E)반응형²⁶⁾으로 진행될 것으로 예상되었다. 또한, 구조적으로 분자내 nitro group의 산소 원자와 3-imid group의 H원자 사이에 H-결합이 존재함을 NMR스펙트럼(δ8.80 ppm, s, NH)으로 부터 알았으며 H-결합길이는 물 분자간 H-결합의 길이(0.945(calc.)~0.957(obs.)Å²⁷⁾보다 긴(2.12~2.14 Å) 분자내 수소결합(O...H)을 이루고 있음을 2-nitroiminoimidazolidine에 대한 X-선 결정분석에서도 확인된 바 있다.²⁸⁾ 따라서 선형구조가 회합으로 인하여 고리구조를 형성하는 경우에는 형태의 변형으로 분자의 크기, 모양, 전자의 분포, 소수성, 친수성, pKa 및 반응성 등에 상응하는 물리·화학적 파라미터들이 변화되므로써²⁹⁾ 살충활성에 영향을 미치게 될 것으로 예상된다.

Imidacloprid의 가수분해 반응성을 검토한 바,¹²⁾ pH 6.0 이하의 산성용액에서는 대단히 느리고 일정한 반응속도가 관찰되었으나 pH 9.0 이상에서는 염기성이 증가할수록 반응 속도상수가 비례하여 증가하는 경향을 나타내었으며 45°C의 pH 7.0에서($k_{obs}; 5 \times 10^{-8} \text{sec}^{-1}$) 반감기($t_{1/2} = 0.693/k$)는 5.35개월이었다. 그리고 가수분해 반응의 생성물 분석결과로 부터 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-imidazolidinone이 생성됨을 확인하였으나,¹²⁾ 광분해 생성물도 동일하다는 사실이 보고된 바 있다.¹⁰⁾

살충활성

Table 1. Melting points and insecticidal activity(pl_{50})* of imidacloprid and its related compounds *in vivo* against Brown plant hopper(*Nilaparvata lugens*) and Green peach aphid(*Myzus persicae*)

| Compd. No. | Sub.(R) | M.P(°C) | <i>Nilaparvata lugens</i> | | | <i>Myzus persicae</i> | | |
|------------|--|----------------|---------------------------|--------------------|-------|-----------------------|--------------------|-------|
| | | | Obs. | Calc. ^a | Dev. | Obs. | Calc. ^a | Dev. |
| 1 | -H | 144 | 4.72 | 4.74 | -0.02 | 5.01 | 5.01 | 0.00 |
| 2 | -CH ₃ | 113~114 | — | 4.69 ^c | — | 4.78 | 4.72 | 0.06 |
| 3 | -COCH ₃ | 136~137 | 4.31 | 4.32 | -0.01 | 4.20 | 4.63 | -0.43 |
| 4 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | — ^b | 4.04 | 4.02 | 0.02 | 4.33 | 4.33 | 0.00 |
| 5 | -COCH ₂ Cl | 134~135 | 4.85 | 4.57 | 0.28 | 4.33 | 4.21 | 0.12 |
| 6 | -CH ₂ OCH ₃ | — ^b | 4.27 | 4.26 | 0.01 | 5.00 | 4.62 | 0.38 |
| 7 | -SO ₂ CH ₃ | 179~180 | 3.33 | 3.38 | -0.05 | 3.48 | 3.47 | 0.01 |
| 8 | -SO ₂ C ₆ H ₅ | 143~144 | 3.68 | 4.64 ^d | 0.96 | 3.40 | 3.51 | -0.11 |
| 9 | -CO ₂ CH ₂ CH ₃ | 122~123 | 4.37 | 4.67 | -0.30 | 4.52 | 4.43 | 0.09 |
| 10 | -COCH(CH ₂) ₂ | 174~175 | 4.39 | 4.51 ^d | 0.12 | — | 4.59 ^c | — |
| 11 | -CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ | — ^b | 4.08 | 4.17 ^d | 0.09 | 4.29 | 4.37 | -0.08 |
| 12 | -CH ₂ CH=CH ₂ | — ^b | 4.43 | 4.61 | -0.18 | 4.30 | 4.45 | -0.15 |
| 13 | -COC ₆ H ₅ | 138~139 | 4.80 | 4.53 | 0.27 | 4.41 | 4.21 | -0.20 |
| 14 | -CO ₂ C ₄ H ₉ | 152~153 | 4.55 | 4.35 | 0.20 | 4.27 | 4.45 | -0.28 |
| 15 | -CO ₂ C ₆ H ₅ | 146~147 | 4.15 | 4.37 | -0.22 | 4.25 | 4.18 | 0.07 |

*The pl_{50} values of benzyl(16) and N,N-dimethylcarbamoyl(17) substituents could not be measured at 250 ppm. concentration., ^aThe values were calculated by the equations, (1) and (2), ^bLiquid phase in room temperature., ^cPredicted value., ^dThe values were calculated by quadratic equation involved hydrophobicity constant as variable.

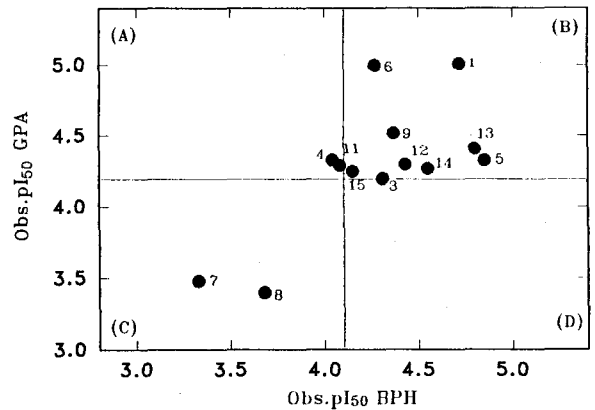


Fig. 1. Four division plots on the insecticidal activity($obs.pl_{50}$) *in vivo* against Brown plant hopper(BPH) and Green peach aphid (GPA).

합성 살충제들의 생체내 표적기관은 대개가 신경계통이며 가장 중요한 3가지 작용부위는 acetyl cholinesterase, voltage sensitive sodium channel 및 γ -aminobutyric acid(GABA) receptors이다. 이 외에도, 최근에 알려진 작용 부위로는 nicotine acetylcholine receptor(nAChR)와 GABA insensitive chloride ion channels 등이 있는데³⁰⁾ 헤테로 고리 nitromethylene 유도체들은 nAChR에 작용하는 새로운 계통의 살충제이다.³¹⁾ 곤충에서 acetylcholine receptors는 척추동물에서 처럼 nicotine과 muscarinic receptors로 나누어 지는데 nAChR이 훨씬 큰 농도로 존재하기 때문에 시료물질(S)들에 대하여 민감하게 작용할 것이다.

살충활성 검정대상 곤충으로는 벼멸구(BPH) 및 복숭

아 혹은 진딧물(GPA)을 비롯하여 배추 좀나방, 담배 거세미나방, 두점박이 응애 등 5종이었으며 이들의 해충에 대한 예비검정(primary screening)을 행한 결과, 매미목(Homoptera)이 나비목(Lepidoptera)보다 활성이 컸으며 매미목중에서는 GPA보다 BPH에 대하여 선택성을 나타내었으나, 그 이외의 해충에 대한 살충활성은 매우 낮게 관찰되었다.

관측된 살충활성(obs.pI₅₀) 값(Table 1)들로 부터 BPH의 경우에는 pI₅₀=3.33~4.85범위(평균:4.24)을, 그리고 GPA는 pI₅₀=3.40~5.01범위(평균:4.28)로 살충활성을 나타냄으로써 치환기 효과가 비슷한 정도로 영향을 미치고 있음을 알았다. 그러나 benzyl(16)과 N,N-dimethyl carbamoyl-치환체(17)는 250 ppm에서 살충활성이 매우 낮아 측정할 수 없었다. 그리고 구조 활성관계(SAR)식으로 계산하여 얻은 값(calc. pI₅₀)과 관측값(obs. pI₅₀)들의 차(Dev.)가 작은 것으로 보아 SAR식들(r=0.90)이 살충활성을 비교적 잘 설명(100²:80%)하고 있다.

한편, 관측된 값(obs. pI₅₀)들을 근거로 한, 두 종간의 살충활성 관계를 4분할³²⁾하여 나타낸 Fig. 1로부터 1, 5, 6, 및 13 등은 대체로 큰 살충활성을 나타내는 화합물이며, 이중 1, 5 및 13은 BPH, 1 및 6은 GPA에 다소 선택성을 보였다. 또한, 두 경우에 대하여 7 및 8은 모두 약한 활성을 나타냄으로써 공통적으로 비치환(H)체인 1이 가장 우수한 선도 화합물임을 확인하였다. 그러므로 methyl 및 benzenesulfonyl-치환체(7 및 8)가 1를 포함한 acyl-치환체(5 및 13)들 보다 작은 활성을 보임으로써 acyl group보다 센 전자끌개인 sulfonyl group에 의한 3-N 원자상의 부분적인 양하전은 살충활성에 기여하지 못함을 시사한다. 그리고 1은 유기인계 살충제인 Fenitrothion보다 100배 정도의 저약량으로 끝동 매미충(*Nephotettix cincticeps*)를 완전하게 방제하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

이같은 검토로부터 여기에서 다른 화합물들은 두 종에 대하여 특징적인 경향을 나타내고 있지는 않으나 5, 6 및 13 등은 약간의 선택성을 보이고 있다. 따라서, 유도체들의 살충활성은 대체로 크거나 작은 영향을 미치고 있으며 비례관계(Obs.pI₅₀(BPH)=0.416(GPA)Obs. pI₅₀+2.461)의 기울기로부터 BPH보다는 GPA에 대하여 약간 민감한 살충활성을 나타냄을 알았다.

구조활성 관계

Imidacloprid에 있어서 imidazolidine고리와 3-pyridyl group이 nAChR과의 binding affinity에 관한 SAR이 논의된 바 있으나⁸⁾ imidazolidine고리의 3-N-치환기들의 변화에 따른 살충활성은 비치환(H)체인 1을 위시하여 n-pr., allyl, propargyl, acetyl, benzoyl 및 nitril 치환체 등에 한하여 살충활성(LC₉₀=0.32 ppm)이 연구되었을 뿐, 기타 다양한 치환체들에 대한 검토가 이루어진 바 없다.¹¹⁾ 또한, imidacloprid는 물(20°C)에 대한 용해도(0.51 g/l)가 큰 반면에 소수성(log P(octanol/water)=0.57)³³⁾이 작으므로 곤충의 각질(cuticle)을 통한 흡수와 체내 수송에

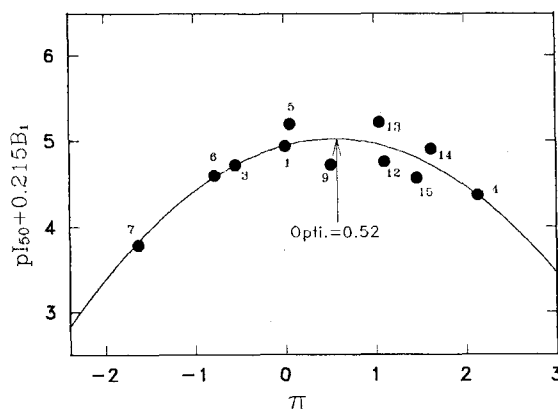


Fig. 2. Relationship between insecticidal activity(obs.pI₅₀) *in vivo* against Brown planthopper(*Nilaparvata lugens*) and π constant of 3-N-sub.(R). group (Eq. 1).

관련된 소수성(π)에 관한 영향을 알아보기 위하여 3-N-치환기(R) 변화에 따라 선택적인 살충활성을 나타내는 기질(S) 화합물들의 구조와 베타구(BPH) 및 복숭아 혹은 진딧물(GPA)에 대한 살충활성과의 관계(SAR)식들을 유도하였다.

먼저 BPH에 대하여 benzenesulfonyl-치환체(8)를 제외한 화합물들에 대한 1차식은 상관성이 아주 낮았으나 π 상수를 변수로 한 2차식(pI₅₀= -0.276 π^2 +0.288 π +4.584, r=0.885)으로 부터 π 의 적정값은 0.52이었다. 이와같은 사실은 기질(S) 화합물들의 소수성이 큰 생체막 통과 흡수에 관련된 자유에너지 관계에 살충활성이 의존적으로 작용하고 있음을 잘 설명하고 있다.³⁴⁾ 이 식에 여러가지 다른 물리-화학적 파라미터들을 조합하였으나 B₁ 상수만이 작은 값이긴 하지만 상관계수(r)를 증가시켰으며 B₁상수가 없거나 obs.pI₅₀값이 얻어지지 않는 화합물(5)을 제외한 나머지 화합물(n=11)들에 대하여 B₁상수가 포함된 SAR식은 (1)식과 같다.

$$\text{베타구: } pI_{50} = -0.215B_1 - 0.258\pi^2 + 0.267\pi + 4.953 \quad (1)$$

(0.264) (0.062) (0.075) (0.427)

(n=11, s=0.227, F=9.43 및 r=0.901)

(1)식에 대한 Sum값(pI₅₀+0.215B₁)과 π 상수와와의 관계(Fig. 2)로부터 적정값은 0.52이었다. (1)식을 다른 형태로 나타낸 식(pI₅₀= -0.258(π -0.517)²-0.215B₁+5.086)에 따르면 살충활성(pI₅₀)은 3-N-치환기(R)의 π 값이 0.52 그리고 B₁(Å)값은 0에 가까울수록(E_s<0) 즉, 폭(width)이 작은 치환체가 베타구에 대한 활성을 잘 설명(100²:81%)하고 있다. 따라서 그 이외(1-r²)의 생물활성에 미치는 요인으로는 electronic effect(σ)가 영향을 미칠것으로 예상된다.

비치환(H)체, 1(log P=0.57)은 수용성이 비교적 크므로 곤충체내에서 lipid phase통과가 어려워 aqueous phase에 머물 가능성이 클 뿐만 아니라, π 상수의 적정값이 0.52인데도 불구하고 비치환(H)체(π =0)가 살충활성이 가장 큰 이유는 nitro group과 같은 센 전자 끌개

($\sigma^* > 0$)에 의한 분자내 H-결합으로 인하여 소수성이 적정값에 가까운 값으로 변화³³⁾된 결과로 설명된다.

한편, GPA에서는 회귀식에서 크게 벗어나는 cyclopropylcarbonyl 치환체(10)를 제외한 화합물들에 대한 상관성을 검토한 결과, Taft의 극성치환기 상수(σ^*)²⁵⁾에 대한 2차식($pI_{50} = -0.164\sigma^{*2} + 0.268\sigma^* + 4.537$, $r = 0.842$)에서 σ^* 상수의 적정값은 0.82이었다. 여기에서 이들 σ^* 상수는 공명에 기인된 상호작용이 없는 지방족 화합물에 있어서 결합을 통하여 전달되는 순수한 분극(유발)효과인 편극성 효과의 척도이다. 그리고 σ^* 상수에 대한 1차식의 직선관계가 성립되지 않으므로 3-N-치환기(R)에 의한 입체효과가 살충활성의 변화를 유발할 것임을 시사한다.³⁵⁾ 그러므로, 이 식에 π 나 B_1 상수보다, 입체효과를 나타내는 E_s 상수와 조합한 결과, (2)식과 같이 상관계수가 크게 증가($r = 0.911$) 하였으므로 σ^* 상수는 물론, E_s 상수가 살충활성을 현저하게 증가시키는 요인으로 작용한다는 사실을 알았다.

복승아 흑진딧물 :

$$pI_{50} = -0.161\sigma^{*2} + 0.375\sigma^* - 0.141E_s + 4.861 \quad (2)$$

(0.044) (0.151) (0.053) (0.157)

(n=14, s=0.217, F=16.24 및 r=0.911)

(2)식을 다른 형태로 나타낸 식($pI_{50} = -0.161(\sigma^* - 1.165)^2 - 0.141E_s + 5.079$)에 의하면 3-N-치환기(R)의 σ^* 값이 1.17에 가까울수록 E_s 상수가 음($0 < E_s$)의 값이므로 입체효과가 작을수록 살충활성이 증가할 것임을 설명($100r^2 : 83\%$)하고 있으며 그 이외($1-r^2$)는 π 상수가 영향을 미칠 것으로 예상된다. 그러나 여기에서 π 상수가 SAR 식에 포함되지 않은 것은 이미 이들 기질(S)화합물 자체가 충분한 정도의 소수성을 유지하고 있다는 것을 시사한다.

특히, 비치환(H)체($\sigma^* = 0.49$)는 σ^* 상수의 적정값(1.17)에 비하여 약 2.4배나 작은 값인데도 큰 활성을 나타내는 것은 분자내 H-결합을 통하여 nitro group이 센 전자끌개($\sigma^* > 0$)로 작용하였기 때문으로 생각된다.

위의 식에서 가장 큰 영향을 미치고 있는 π 와 σ^* 상수를 조합하여 SAR식을 유도한 바, 상관성의 증가가 뚜렷하지 않음으로 π 와 σ^* 상수는 각각 독자적으로 작용함을 알았다. 그리고 correlation matrix로부터 SAR식의 유도에 사용된 물리-화학적 파라미터들은 모두 독립적이었다.

Nicotinoid와 유사구조인 imidacloprid의 살충활성은 nAChR의 α -bungarotoxin 반응점에 대한 결합 친화력으로 설명하고 있으며⁸⁾ 앞서의 SAR식(1 및 2)에 대한 검토 결과로부터 분자내 회합(H-결합)된 구조에 대한 살충활성 관계를 가정하여 Fig. 3에 제시하였다. 여기에서 (S)의 두 반응점인 imidazolidine 고리의 1-N원자와 pyridine N원자의 Van der Waals 표면 중심사이의 거리는 5.9Å으로 알려져 있으며 imidazolidine고리중 센 전자끌개인 2-N-nitro group에 의하여 생성된 1-N-원자상의 양하전은 nAChR의 anionic site와의 상호작용으로 살충활성이 발

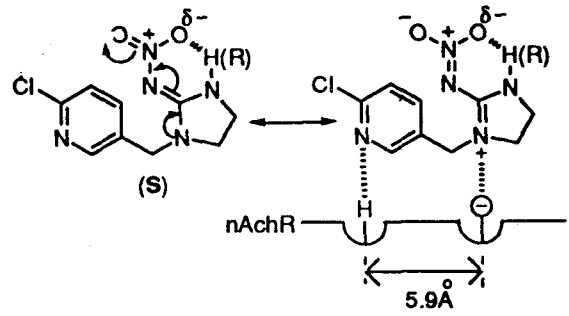


Fig. 3. Schematic illustration on the interaction between nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and intramolecular associated(H-bond) essential structure moieties as neonicotinoids.

현되는 것으로 설명되고 있다.¹⁰⁾ 그러므로 3-N-치환기(R)가 methyl이나 benzenesulfonyl-치환체(7 및 8)와 같은 센 전자끌개($\sigma^* > 0$)들에 의한 3-N원자의 양하전 생성은 살충활성에 기여하지 못한다는 사실을 Fig. 3의 공명관계에서 알 수 있다. 따라서 이들 3-N-치환기(R)로써 전자끌개들은 1-N원자의 양하전 생성에 크게 기여할 수가 없으므로 높은 살충활성이 기대되지 않는다는 사실을 잘 설명하고 있다.

이상과 같은 결과로부터 3-N-치환기(R)는 $\pi = 0.52$ 와 $\sigma^* = 1.17$ 에 가까운 값을 갖는 작은 크기(B_1 및 $E_s < 0$)의 치환기가 도입되었을 경우에 가장 큰 살충활성을 나타낼 것으로 기대된다. 더우기 1의 경우에 imidazolidine 고리의 분자내 H-결합은 이들 적정값에 상응하는 값을 나타내므로써 살충활성에 기여하는 것으로 믿어진다.

다음 연구로는 π 상수와 σ^* 상수의 적정값을 만족하는 치환기(R)와 H-결합성을 갖는 치환체들을 합성하여 살충활성에 미치는 영향은 물론, 선도 화합물인 1의 살충활성이 앞서 논의된 바와 같이 분자내 H-결합에 기인하는지 또는 1과 수용체인 nAChR과의 사이에 형성되는 H-결합³⁶⁾에 따른 결과인지에 관하여 알아보고자 한다.

참고 문헌

1. Soloway, S. B., A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Raman, C. H. Tieman, R. A. Corey and C. A. Horne, (1978) Nitromethylene Insecticides Advances in Pesticides Science. Fourth International Congress of Pesticide Chemistry., Zurich, Switzerland, July 24-28. part 2, p.206-217.
2. Shiokawa, K., S. Tsuboi, S. Kagabu and K. Moriyama, (1986) (Nihon Bayer Agrochem K. K.): Jpn. Kakai, Tokyo Koho, Jp 61-267575
3. *ibid.*, Jp. 60-172976.
4. Sone, S., K. Nagata, S. Tsuboi and T. Shomo, (1994) Toxic Symptoms and Neural Effect of a New Class of Insecticide Imidacloprid on the American Cockroach, *Periplaneta americana* (L), *J. Pesticide Sci.*, **19**, 69-72.
5. Schrolder, M. E. and R. F. Flattum, (1984) The Mode of

- Action and Neurotoxic Properties of Nitromethylene Heterocycle Insecticides, *Pestic. Biochem. & Physiol.*, **22**, 148-160.
- Nancy, N. R., C. K. Philip and R. P. Jack, Eds., (1995) Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Shio-kawa, K., S. Tsuboi, K. Moriya and S. Kagabu, Chloronicotiny Insecticides; Development of Imidacloprid, 49-58, Am. Chem. Soc., Washington. D. C
 - Moriya, K., K. Shibuya, Y. Hattori and S. Tsuboi, (1993) 1-Diazinylmethyl-2-nitromethylene and 2-nitroiminoimidazolidines as New Potential Insecticides. *J. Pesticide Sci.*, **18**, 119-123.
 - Tomizawa, M. and I. Yamamoto, (1993) Structure-Activity Relationships of Nicotinoids and Imidacloprid. Analogs, *ibid.*, **18**, 91-98.
 - Tomizawa, M. (1994) SAR of Nicotinoids and Related Compounds. *ibid.*, **19**, S229-S240.
 - Shiokawa, K., S. Tsuboi, K. Iwaya and K. Moriya, (1994) Development of a Chloronicotiny Insecticide, Imidacloprid. *ibid.*, **19**, S209-S217.
 - Kagabu, S., K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi and K. Shiokawa, (1992) 1-(6-chloronicotiny)-2-nitroiminoimidazolidines and Related Compounds as Potential New Insecticides, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 364-365.
 - Kang M. S., (1996) M. Sc. Thesis., Graduate School, Chungnam National University, Taejon, Korea.
 - Ramsden, C. A. (1990) Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4. Ch. 21. Pergamon Press. Toronto.
 - Irwin, W. J. (1990) Kinetics of Drug Decomposition, 13-23. Elsevier, Amsterdam.
 - Perrin, D. D. and W. L. F. Armarego, (1988) Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Ed., Pergamon Press. Oxford.
 - Wiley, G. A., R. L. Hershkowitz, B. M. Rein and B. C. Chung, (1964) Studies In Organicphosphorus Chemistry. I. Conversion of Alcohols and Phenols to Halides by Tertiary Phosphine Dihalide, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 964-965.
 - Watson, K. G. (1984) Jpn, Kokai, Tokko Koho Jp. 59-59669.
 - MOST (1993) Screening System for New Agrochemicals. 220-286, KRICT.
 - Chou, J and T. C. Chon (1989) Does-Effect Analysis with Microcomputers. Biosoft, Cambridge U.K.
 - Hansch, C. (1987) Table of parameter values(Microfiche), Pomona College, Medicinal Chemistry Project. Datacorp., Claremont, California, U.S.A.
 - Coburn, R. A. (1987) SAR-PC:PAR, Biosoft Cambridge, U.K.
 - Kubinyi, H., (1993) QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches, Ch. 4 & 5. VCH. Weinheim.
 - Leo, A., C. Hansch and D. Elkins, (1977) Partition Coefficients and Their Uses, *Chem. Rev.*, **71**, 525-615.
 - CLOGP., LogP Calculation Algorithm. Pomona College Medicinal Chemistry Project. Claremont. CA 91711, USA. Version 3.53.
 - Shorter, J. (1982) Correlation Analysis of Organic Reactivity, Ch. 4., Research Studies Press. A Division of John, Wiley & Sons Ltd., Toronto.
 - Patai, S. (1964) The Chemistry of Alkanes, Vol 1. Ch. 8. Interscience, NewYork.
 - Franks, F. Ed., (1979) Water. A Comprehensive Treatise, Vol. 6. Ch. 6., 315 & Ch. 4. 154. Plenum Press. NewYork & London.
 - Nordenson, S.,(1981) On nitroguanidines, III, Structure of 2-nitroiminoimidazolidine, *Acta. Crystallogr.*, B., B37, 1774-1776.
 - Silverman, R. B. (1992) The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Ch. 2., 21, Academic Press, Inc., Toronto.
 - Soderland, D. M., (1995) Molecular Neurobiology and Insecticide Biology. 309-319.
 - Liu, M. Y. and J. E. Casida, (1993) High Affinity Binding of [3H] imidacloprid in the Insect Acetylcholine Receptor. *Pestic. Biochem. & Physiology*, **46**, 40-46.
 - Sung, N. D., Y. J. Kim, H. S. Chang and D. W. King. (1995) Herbicidal Activity and Resistency in Aqueous Solution of Ortho Disubstituted Benzenesulfonyl Urea Derivatives, *Agric. Chem. & Biotech*, **38**, 570-576.
 - Tomilin, C. (1994) The Pesticide Manual, (10 Ed.) 591, Crop Protection Publications, Surrey UK.
 - Toplis, J. G. and Y. C. Martin, (1975) Drug Design. (E.J. Ariens, Ed.) Vol 5. 1. Academic Press. New York.
 - Gilliom, R. D. (1970) Introduction to Physical Organic Chemistry, Ch. 9., Addison. Wesley Pub. Co., London.
 - Fujita, T., T. Nishioka and M. Nakajima. (1977) Hydrogen-Bonding Parameter and Its Significance in Quantitative Structure-Activity Studies. *J. Med. Chem.*, **20**, 1071-1081.

Influence of 3-N-Substituents(R) on the Insecticidal Activities of Imidacloprid and Its Analogous

Nack-Do Sung^{1*}, Moon-Sung Kang¹, Hae-Sung Jang² and Dae-Whang Kim² (¹Department of Agricultural Chemistry, Chung-nam National University, Taejeon 305-764, Korea; ²KRICK, P. O. Box 9, Daedog-danji, Taejeon 305-606, Korea)

Abstract: Imidacloprid and a series of the related compounds were synthesized, and influence of 3-N substituents(R) on the insecticidal activities against Brown plant hopper(*Nilaparvata lugens*) and Green peach aphid(*Myzus persicae*) were examined quantitatively from the structure-activities relationships(SAR) techniques. The results indicated that the molecular hydrophobicity(π) and inductive substituent constant(σ^*) of substituents(R) at 3-nitrogen position on the imidazolidine ring were important factors. Variations in the potency were parabolically related to the both constants. In case of Brown plant hopper, optimum value of π constant was 0.52, whereas the value of σ^* constant against Green peach aphid was 1.17, respectively. Among them, the strong electron withdrawing groups($\sigma^* > 0$) such as methyl and benzenesulfonyl group(**7** & **8**) showed lower insecticidal activity and non-substituted, **1**(imidacloprid) showed the best insecticidal activity. It seems that the intramolecular associated(H-bond) form between 2-N-nitro group and 3-imid group may contribute to the higher insecticidal activity to the both sucking insects. And in aqueous solution, **1** showed higher residual activity below pH 6.0, and the half-life($T_{1/2}$) was about 6 month at pH 7.0 (ca. $k_{obs} : 5 \times 10^{-8} \text{ sec}^{-1}$) and 45°C.

*Corresponding author