

Ricinine 誘導體의 合成 및 農藥活性

권오경* · 임수길¹ · 홍수명 · 이성은² · 경석현³

농업과학기술원 농약개발과, ¹고려대학교 농화학과, ²호주시드니대학교 농화학과, ³건국대학교 농화학과

요약 : 천연물기원 신농약 개발을 위해 유용 식물자원 탐색 및 활성물질의 분리, 동정 결과 버멀구 살충활성이 높고 분자구조상 유기합성이 용이한 것으로 판단되는 피마자잎중 활성물질 ricinine의 유도체 합성을 통해 고효율 화합물을 얻고자 하였다. 합성된 ricinine을 선도물질로 하여 활성을 증진하고자 분자구조 유사화합물을 비롯한 카바메이트계, 유기인계 화합물 12종을 합성하였다. 카바메이트계 유도체 합성시 전구물질의 pyridine 구조중 carbo기가 있는 chlororicinic acid, ricinic acid는 공명구조가 파괴되어 methyl isocyanate와 반응이 이루어지지 않았다. 유기인계 유도체의 경우 P에 O와 S가 결합된 oxon과 thiono형의 유도체를 합성한 결과 합성수율은 oxon형이 65% 이상인 반면에 thiono형은 20% 미만으로서 낮은 수율을 보였다. 합성 유도체의 생리활성 평가에 있어 유기인계 유도체는 oxon형보다 thiono형 화합물이 높은 살충효과를 나타냈다. Thiono형 유도체는 500 $\mu\text{g/ml}$ 수준에서 버멀구에 대한 살충력이 모두 100%이었으며 짐작 이용애의 경우 특이적으로 thiono형 유도체중 alkyl기의 부분이 methyl인 경우 높은 활성을 나타냈다. Oxon형 유도체, 분자구조 유사화합물과 카바메이트계 유도체의 경우에는 살충력이 나타나지 않았다.

살균 활성은 pyridine ring의 2번 위치에 NH_2 기가 있는 유도체의 경우 200 $\mu\text{g/ml}$ 수준의 실내검정에서 10종 병원균에 대해 85~100%의 생장저지효과를 보여주었으며, 온실검정에서도 250 $\mu\text{g/ml}$ 수준에서 벼도열병과 보리흰가루병에 대해 각각 92%, 86%의 방제효과를 나타냈다. (1997년 12월 15일 접수, 1998년 2월 27일 수리)

Key words : *Ricinus communis*, ricinine, derivative synthesis, insecticidal activity, fungicidal activity.

서론

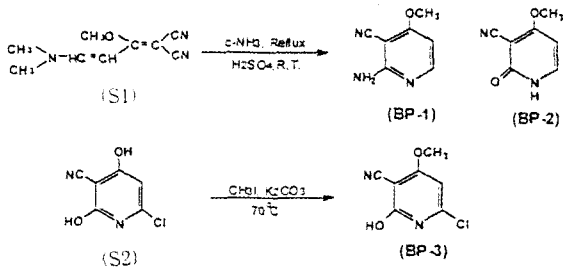
새로운 농약개발을 위한 신물질 창제수단으로는 무작위적 방법(random approach), 모방적 방법(me-too approach) 및 생합리적 방법(biorational approach) 등이 있다 (Propst, 1989).

최근의 신농약개발 전략은 기존의 활성물질을 선도화합물로 설정한 후 분자구조 최적화에 의한 관능기 치환 등 유도체 합성을 시도하여 활성력을 증진시키는 모방적 방법을 근거로 정량적 구조활성 상관관계(QSAR, Quantitative structure and activity relationship)를 검토하여 시도되고 있다. 이중 대표적인 예는 Elliot가 초기의 피레스로이드 연구 결과를 종합하여 구조적 특성과 살충활성에 대한 상관관계를 제안한 이래, 천연 살충성분 피레스린을 기본골격으로 하고 합리적인 유도체 합성으로 구조를 변형시킨 합성 피레스로이드 개발을 들 수 있다 (Huff, 1980; Ford 등, 1989; Plummer, 1991).

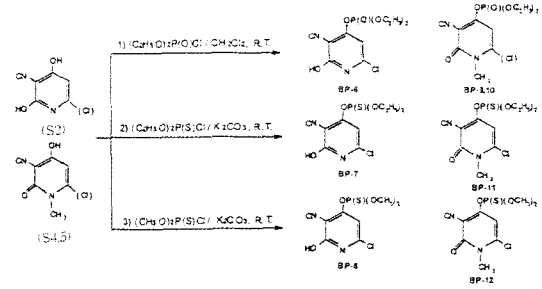
천연물질의 활성을 증진 시키고 광분해 등의 단점을 보

완한 피레스로이드계 살충제는 크게 4세대로 나눌 수 있는데, 제 1세대로는 1949년 상품화된 allethrin이 있다. 천연 cinerin I의 allyl group 변형체로서 주로 다른 약제와의 혼합제로 제조하여 가정원예용으로 사용되며 pyrethrum보다 안정하다. 제 2세대로는 tetramethrin, resmethrin 그리고 bioallethrin 등이 포함되며 tetramethrin과 resmethrin은 각각 1965년, 1967년 합성 개발된 것으로 allethrin보다 곤충에 대한 knockdown 효과가 강하다. 1969년 소개된 bioallethrin은 allethrin의 광학이성체로서 가정용 위생해충 방제용으로 이용되고 있으며, 2세대 합성 피레스로이드는 광과 공기에 대한 분해특성으로 농업용으로 이용되지 못하였다. 제 3세대는 1972년 개발된 fenvalerate와 1973년의 permethrin으로서 뛰어난 살충력과 광 안정성으로 처음으로 농업용으로 사용되었다. 제 4세대는 1980년 fluvalinate 이후 bifenthrin, ethofenprox 등이 있으며 일반 유기합성 농약보다 적은 살포량으로 높은 살충력을 나타낸다 (Ware, 1983; 吉岡, 1985). 이러한 개발단계를 통해 미래 지향적인 피레스로이드는 옥내외의 해충 방제가 가능하고 저항성이 발현되지 않으며, 어독성의 경감, 구조적으로 유기합성이 간단한 경제성 등이 요구되어진다 (Cullen과 Sieburth, 1995; Meier, 1995).

* 연락처자



(Scheme 1)



(Scheme 3)

따라서 천연물유래 유기합성 농약개발은 자연생태계의 오염과 유독성 경감의 대안으로 여겨지는 천연식물성 농약의 자연 친화적인 장점을 살리면서 그 단점인 대량생산에 대한 제약을 벗어나고자 하는 방향으로 전개되어 식물체중의 천연활성물질을 분리동정한 후 그 화합물 및 고활성 유도체를 합성하는 연구가 활발히 진행되어 왔다 (Alkofahi, 1989; Ley, 1990).

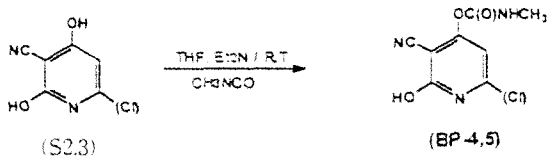
본 연구에서는 천연물기원 저독 안전성 신농약개발을 위해 유용 식물자원 탐색 및 활성물질의 분리, 동정 결과 벼멸구에 대하여 살충활성이 뛰어나고 분자구조상 유기합성이 용이한 것으로 판단되는 피마자(*Ricinus communis*)의 알칼로이드계의 활성성분인, ricinine(권, 1997)의 유도체 합성을 통해 고활성 화합물을 얻고자 하였다.

실험 방법

Ricinine 유도체 합성방법

Ricinine 분자구조 유사 화합물 합성

합성된 화합물 (S1) 1.0 g (16.7 mmol)에 50 ml의 C-NH_3 를 가하여 용해한 뒤 환류 하였다. 냉각된 반응생성물을 여과한 후 잔사물을 MeOH로 세척 건조하여 유도체 BP-1을 얻었으며, NH_3 대신 H_2SO_4 8 ml를 가하고 실온에서 6시간 반응시킨 뒤 물로 재결정하여 BP-2를 생성하였다



(Scheme 2)

다. BP-3은 전구물질인 화합물 (S2) 4.0 g(23.5 mmol)을 MeOH 50 ml에 용해시킨 뒤 3.42 g (24.1 mmol)의 CH_3I 와 3.36 g(24.3 mmol)의 K_2CO_3 를 가하고 70°C 에서 6시간 교반한 후 실온에서 냉각하였다. 여기에 $2\text{N-H}_2\text{SO}_4$ 를 첨가하여 재결정을 통해 생성물을 얻었다.

Carbamate계 유도체 합성

아르곤 가스로 충전된 flask에 chloronorriginine (S2), norricinine (S3)을 각각 10 mmol을 넣고 무수 THF 30 ml, triethylamine 0.1 ml를 첨가하여 교반하였다. 상온에서 0.51 g (10 mmol)의 CH_3NCO 를 주사기로 적가하고 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 종결된 뒤 2N-HCl 용액 10 ml를 가하고 NaHCO_3 포화수용액으로 중화시킨 것을 분액여두에서 EtOAc로 2회 추출 후 용매층을 감압농축하여 생성물을 얻었다.

Phosphate계 유도체 합성

전구물질 (S2), (S4), (S5) 10 mmol을 아르곤 가스로 충전시킨 flask에 각각 넣고 CH_2Cl_2 30 ml를 가하여 -70°C 로 유지시켰다. Triethylamine 0.1 ml를 교반하면서 적가한 뒤 diethyl chlorophosphate 10 mmol을 가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 끝난 용액을 5% NaHCO_3 용액으로 중화시킨 후 분액여두에서 EtOAc로 2회 추출하였다. 용매층을 감압농축한 뒤 CH_2Cl_2 /hexane으로 재결정시켜 유도체 BP-6, 9, 10을 얻었다. 한편 전구물질 (S2), (S4) 10 mmol을 각각 flask에 넣고 아르곤 가스로 충전한 뒤 DMF 30 ml와 K_2CO_3 10 mmol을 가하였다. 여기에 dimethyl 또는 diethyl chlorothiophosphate 10 mmol를 첨가하여 실온에서 30분 교반한 후 생성물을 분액여두에서 EtOAc로 2회 추출하고 감압농축 시킨 뒤 CH_2Cl_2 /hexane으로 재결정하여 유도체 BP-7, 8, 11, 12를

합성하였다.

합성물질의 기기분석

화합물의 합성확인을 위한 기기분석은 GC/MS와 FT/NMR을 이용하였다. GC/MS는 Finnigan Mat model 4510B 모델이며 column은 DB-5 (0.25 mm I. D. × 30 m L.)을 사용하였고 칼럼온도는 80℃에서 5분간 유지한 후 250℃까지 5℃/min으로 승온하였다. 주입기의 온도는 250℃, He 가스 유량은 30 ml/min으로 하고 이온화 전압은 70eV이었다. FT/NMR의 모델은 Bruker AM 200으로서 합성물질을 NMR용 용매에 용해시킨 뒤 표준물질 Tetramethylsilane(TMS)을 사용하여 ¹H-NMR을 측정하였다.

합성물질의 생리활성평가

살충활성 검증

벼멸구의 살충력 검증실험은 합성물질을 acetone에 용해시켜서 500 µg/ml(w/v)용액으로 조제한 뒤 미량국소처리기로 0.2 µl를 암컷 성충 흉복부에 처리하여 24시간 후에 사충수를 조사하였다. 배추좀나방의 경우 acetone을 용매로하여 500 µg/ml 수용액을 조제하고 cork borer로 잘라낸 양배추 절편 (직경 7.5 cm) 2매를 약액에 30초간 침지하고 나서 60분간 음건한다. 폴리 에틸렌 용기(직경 8.0 × 4.5 cm)에 여과지를 깔고 그 위에 처리잎을 얹고 배추좀나방 2~3령유충 10마리씩 방사한 후 뚜껑을 덮고 처리 24시간 후에 사충수를 조사하였다. 점박이용애에 대한 살비활성은 500 µg/ml의 acetone 용액에 cork borer로 잘라낸 절단엽 (직경 2 cm) 2매를 30초간 침지하고 60분간 음건하였다. 처리잎에 가는 붓을 이용하여 성충 30마리씩 방사한 후 뚜껑을 덮고 처리 24시간 후에 사충수를 조사하였다.

살균활성검정

In vitro 검정

합성된 화합물에 대한 in vitro 살균활성 평가는 시험약제 1,000 µg/ml 용액 5ml를 취해 응고직전에 95 ml의 PDA 배지와 잘 혼합하여 200 µg/ml의 약액 함유 배지를 조제한 후 PDA 배지에서 배양된 공시균의 균총원판(직경 5 mm)을 취하여 약액 배지 중앙에 올려 놓고 26℃에서 2, 4일간 배양하여 균사 생장억제율을 조사하였다. 대조약제로는 dimethomorph와 difenoconazole을 사용하였으며, 공시균주는 사과반점낙엽병균 (*Alternaria mali*), 고추역병균 (*Phytophthora capsici*), 포도방고병균

(*Physalospora baccae*), 사과겉무늬썩음병균 (*Botryosphaeria dothidea*), 사과탄저병균(*Glomerella cingulata*), 벼도열병균(*Pyricularia grisea*), 벼잎집무늬마름병균(*Rhizoctonia solani*), 벼키다리병균(*Fusarium moniliforme*), 벼잎고병균(*Rhizopus* sp.), 오이잿빛곰팡이병균(*Botrytis cinerea*) 등 10종이었다.

In vivo 검정

In vivo 조건에서의 살균효과 검정은 벼도열병(rice blast), 벼잎집무늬마름병 (rice sheath blight), 오이잿빛곰팡이병(cucumber graymold), 토마토역병(tomato late blight), 밀녹병(wheat leaf rust), 보리흰가루병(barley powdery mildew)을 대상으로 하였다. 처리농도는 250 µg/ml로 하였고 실험 방법은 일반 표준생물검정법으로 수행한 후 방제가 (처리구의 병반면적/ 무처리구의 병반면적 × 100)로 표시하였다.

결과 및 고찰

Ricinine 유도체의 합성

천연 활성물질 ricinine을 선도물질로 하여 고활성을 나타내는 유도체를 합성하고자 하였다. 분자구조 유사화합물을 비롯한 카바메이트계, 유기인계 ricinine 유도체의 전체적인 합성과정을 도식하면 그림 1과 같다. 분자구조 유사화합물은 butadienedicarbonitrile 고리화반응에서 암모니아와 황산을 반응시키고 chloronorricinine의 OH기를 methylation 하여 pyridine ring 구조에서의 치환기를 달리하여 합성하였다.

현행 현재 사용되고 있는 대표적인 살충제는 카바메이트계와 유기인계로 전체 60%를 차지하고 있으며 두 계통의 약제 모두 곤충의 acetylcholinesterase(AChE) 활성 저해제로 알려져 있다 (Ware, 1983; 정과 박, 1990). 따라서 본 연구에서는 ricinine 분자구조에 carbamyl기 (R₂-N-COO-)와 phosphorus기 (RO₂-PO-OR-)를 치환시켜 고활성을 나타내는 카바메이트계와 유기인계 유도체 합성을 시도하였다.

카바메이트계 살충제는 화학구조중 carbamic acid (HO-CO-NH₂)부분의 N-R에서 R의 종류에 따른 생리활성이 N-methyl기가 ethyl, propyl 보다 크고 가수분해 속도도 늦어 높은 생리활성을 보이며 N-benzyl, phenyl기는 활성이 거의 없다는 사실(정과 박, 1990; 失島 등, 1990)에 따라 N-methyl기를 생성하는 methyl isocyanate와

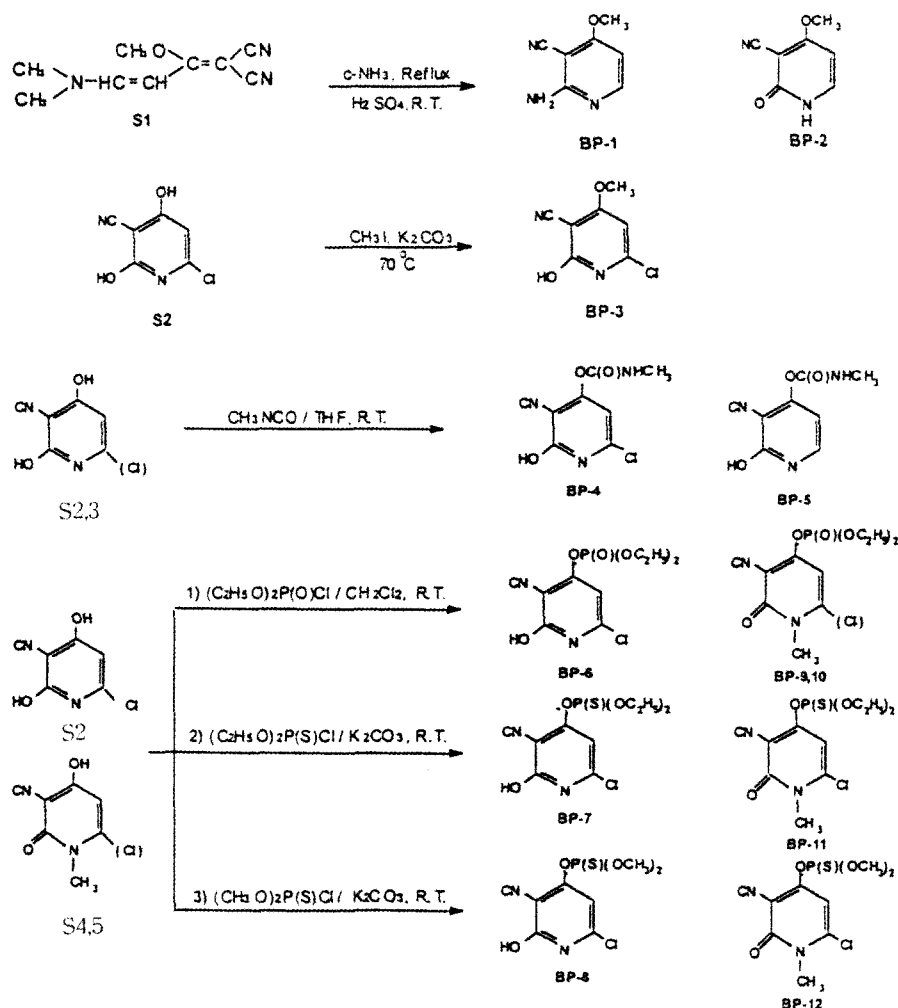


Fig. 1. Synthetic scheme of ricinine derivatives as carbamate and organophosphate compound.

ricinine 전구물질을 반응시켜 카바메이트계 ricinine 유도체 화합물을 합성하였다. 합성과정에서 반응용매를 tetrahydrofuran (THF)으로 사용하였을 때 chloronorrinicine은 용해되었으나, norricinine은 용해되지 않았으며, triethylamine을 이 현탁용매에 가하였을 때 엉김현상을 볼 수 있었다.

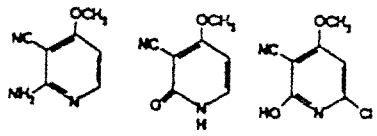
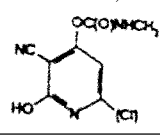
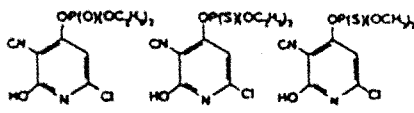
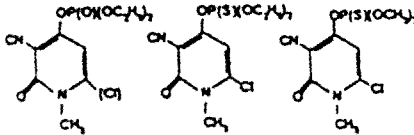
따라서 chloronorrinicine은 반응이 진행됨에 따라 고체로 석출되었고, 반면에 norricinine은 반응이 완료된 상태에서 완전히 용해되었다. 또 다른 ricinine의 전구물질인 chlororicinic acid, ricinic acid와 methyl isocyanate와의 반응은 반응온도, 반응시간, 촉매의 유무 등 다양한 반응조건을 통하여 합성을 시도한 바 있으나 원하는 결과를 얻지

못하였다.

이것은 pyridine ring의 치환기 구조에 영향을 받은 것으로 사료된다. 즉 chloronorrinicine carbamate와 norricinine carbamate의 합성수율은 각각 56%와 69%로 chloronorrinicine carbamate가 낮게 나타났는데 이것은 5번 위치의 chloride기에 의한 4-hydroxy (-OH)기의 acidity 감소가 원인인 것으로 판단되어진다. 또한 동일한 조건에서 합성이 되지 않은 chlororicinic acid, ricinic acid 등은 2-hydroxy기가 oxo (=O)로 바뀔 때 따라 pyridine ring 구조에서 공명구조가 파괴되어 반응성이 떨어진 것으로 추정된다.

살충제중 가장 많은 종류가 개발되어 온 유기인계는 5가

Table 1. ¹H-NMR spectral data of synthetic ricinine derivatives

Code no. of compound	Proton	Chemical shift (ppm, δ) ^{a)}
BP-1, 2, 3	Ar-H	6.42 (d), 8.10 (d), 6.51 (s)
	OCH ₃	3.90 (s)
	NH ₂	6.75 (br s)
	NH	12.30 (s)
	OH	2.90 (br s)
BP- 4, 5	Ar-H	6.33 (d), 8.39 (d), 5.92 (s)
	NH	7.60 (brs)
	NHCH ₃	2.51 (s)
	OH	5.40 (brs)
BP-6, 7, 8	Ar-H	6.51 (s)
	OH	5.27 (br s)
	OCH ₂	4.19 (q)
	CH ₃	1.28 (t)
	OCH ₃	3.38 (s)
BP-9, 10, 11,12	Ar-H	6.42 (d), 8.10 (d), 6.52 (s)
	NCH ₃	3.36 (s)
	OCH ₂	4.19 (q)
	CH ₃	1.28 (t)
	OCH ₃	3.83 (s)

^{a)} TMS as internal reference in acetone-d₆.

의 인(P)이 중심이 되고 여기에 산소(O) 또는 유황(S)이 결합되며 다른 부분은 여러종류의 R 및 alkyl기가 치환되어 다양하게 분류된다. 일반적으로 thiono (P=S)의 화합물은 oxon (P=O)형에 비하여 낮은 전기음성도로 인해 곤충의 AChE 저해 활성이 저하되지만 안정하고 극성이 낮기 때문에 *in vitro*에서는 AChE 저해작용이 약하고 생체내에서 대사되어 독성이 높고 불안정한 phosphate (PO-O)나 phosphorothiolate (PO-S)로 되어 활성화 된다고 알려져 있다(정과 박, 1990; 失島, 1990). 따라서 hydroxy기가 있는 chloronoricinine, norricinine, chlororicinic acid, ricinic acid에 dialkyl chlorophosphate 및 dialkyl chlorothiophosphate를 반응시켜 oxon과 thiono형의 ricinine 유기인계 유도체를 합성하였다. 합성수율은 oxon형이 65% 이상인 반면에 thiono형은 20%미만으로서 일반 유기합성 반응 보다 낮은 수율을 보였다. 이는 대부분의 phosphoro-thioate 계통의 화합물은 sodium methylate

Table 2. Physicochemical properties of synthetic ricinine derivatives

Comps. No.	M.F. ^{a)}	M.W. ^{b)}	Yield (%)	Appearance
BP - 1	C ₇ H ₇ N ₃ O	149.2	92	Brown solid
BP - 2	C ₇ H ₆ N ₂ O ₂	150.1	88	Yellow solid
BP - 3	C ₇ H ₅ ClN ₂ O ₂	184.6	70	Brown solid
BP - 4	C ₈ H ₆ ClN ₃ O ₃	227.6	56	White solid
BP - 5	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃	193.2	69	Brown solid
BP - 6	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ P	306.6	68	White solid
BP - 7	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₄ PS	322.7	20	White solid
BP - 8	C ₈ H ₈ ClN ₂ O ₄ PS	294.7	19	White solid
BP - 9	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₅ P	320.7	70	White solid
BP - 10	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₅ P	286.2	70	White solid
BP - 11	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS	336.7	20	White solid
BP - 12	C ₉ H ₁₀ ClN ₂ O ₄ PS	308.7	20	White solid

^{a)} M.F. : Molecular formula, ^{b)} M.W. : Molecular weight.

Table 3. Insecticidal activity of synthetic ricinine derivatives against brown planthopper (*Nilaparvata lugens*), diamond back moth (*Plutella xylostella*) and two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*)

Compds. No.	% Mortality ^{a)}		
	<i>Nilaparvata lugens</i>	<i>Plutella xylostella</i>	<i>Tetranychus urticae</i>
BP - 4	0	0	0
BP - 5	0	0	0
BP - 6	0	0	0
BP - 7	100	0	70.4
BP - 8	100	63.3	100
BP - 9	0	0	0
BP - 10	0	0	0
BP - 11	0	0	0
BP - 12	100	30.0	96.3

^{a)} Mortality was given by treatment of 500 $\mu\text{g/ml}$ of the chemicals.

(CH_3ONa)로 전구물질의 OH기를 sodium salt화 시킨 다음 반응물질과 결합시키는 반면에 본 연구에서는 이러한 조건에서의 반응이 이루어지지 않아 다른 염기물질인 potassium carbonate (K_2CO_3)를 이용하여 salt화 시켜 반응용매 dimethylformamide로 치환이 용이하게끔 한 결과

반응은 되었으나, 합성수율이 20%로서 매우 낮았다. 따라서 수율증진을 위해서는 전구물질 pyridine ring 구조에서의 CH_3ONa 를 통한 반응조건 설정이 요구되어진다.

한편 oxon형의 phosphate계 유도체는 K_2CO_3 와 같은 강염기 존재하에 반응을 시키면 생성물이 곧 분해되는 경향이 있어 triethylamine과 같은 약염기를 이용한 결과 60%이상의 합성수율을 얻을 수 있었다. 유도체별 합성물질 등의 반응여부 결정을 위한 기기분석은 표 1과 같이 ¹H-NMR spectral data로 물질의 분자구조를 확인할 수 있었으며, 각각의 분자량, 수율 및 성상은 표 2와 같다.

합성유도체의 활성평가

합성 유도체의 생리활성 평가에 있어서 살충 생물검정은 표 3에서 나타낸 바와 같이 500 $\mu\text{g/ml}$ 농도수준에서 유기 인계 유도체는 같은 형태의 pyridine 화합물을 모체로 하고 인의 결합상태를 달리한 경우 thiono형 화합물이 살충 효과가 있다는 것을 알 수 있었다. 즉 thiono형 화합물(BP-7,8)은 벼멸구 살충력이 모두 100%이었으며, 점박이응애의 경우 특이적으로 thiono형 유도체중 alkyl기의 부분이 methyl기인 BP-8, 12 화합물이 각각 100%, 96.3%의 살비효과를 보여주었다. 배추좀나방도 비슷한 경향이었으나 살충활성이 63.3%, 30%로서 저조하게 나타났다. Oxon형 유도체는 대상 해충에 대해 활성을 보여주지 않아 총체의 침투이행에 대한 문제가 있는 것으로 생각되어진다. 한편 분자구조 유사화합물과 카바메이트계 유도체의 경우에는

Table 4. *In vitro* fungicidal activity of synthetic ricinine derivatives against some plant pathogens^{a)}

Compds. No. ^{b)}	% Mycelium growth inhibition									
	Am	Pc	Pb	Bd	Gc	Pg	Rs	Fm	Rh	Bc
BP - 1	94	85	95	94	94	100	100	95	85	96
BP - 7	11	55	32	39	47	60	0	5	15	52
BP - 8	0	45	14	17	29	67	0	5	10	30
BP - 11	6	55	23	0	6	7	6	5	0	4
BP - 12	11	45	36	11	24	100	12	23	10	0
Dimethomorph	50	100	73	78	76	67	32	73	35	78
Difenoconazole	100	90	96	100	94	100	88	100	100	100

^{a)} Am : *Alternaria mali*, Pc : *Phytophthora capsici*, Pb : *Phylospora baccae*, Bd : *Botryosphaeria dothidea*, Gc : *Glomerella cingulata*, Pg : *Pyricularia grisea*, Rs : *Rhizoctonia solani*, Fm : *Fusarium moniliforme*, Rh : *Rhizopus* sp. Bc : *Botrytis cinerea*.

^{b)} Treated with 200 $\mu\text{g/ml}$.

Table 5. Control value of synthetic ricinine derivatives against some crop diseases

Comps. No. ^{b)}	% Control value ^{a)}					
	RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
BP - 1	92	40	72	12	66	86
BP - 2	61	20	17	4	0	33
BP - 3	44	10	51	0	0	16
BP - 4	22	10	31	4	0	0

^{a)} RCB : Rice Blast (*Pyricularia grisea*), RSB : Rice Sheath Blight (*Rhizoctonia solani*), CGM : Cucumber Gray Mold (*Botrytis cinerea*), TCB : Tomato Late Blight (*Phytophthora infestans*), WLR : Wheat Leaf Rust (*Puccinia recondita*), BPM : Barley Powdery Mildew (*Erysiphe graminis*).

^{b)} Treated with 250 μ g/ml.

살충력이 나타나지 않았다.

살균활성은 실내검정인 *in vitro* (표 4)와 온실검정의 *in vivo* 효과 (표 5)를 조사하였다.

NH₂기가 치환된 화합물 BP-1은 *in vitro* 에서 고추역병 약 dimethomorph, 사과검무늬썩음병약 difenoconazole 과 비교할 때 다소 활성이 떨어지나 넓은 활성 spectrum을 보여 10종의 식물병원균에 대해 85% 이상의 저지효과를 보였다. *In vivo* 조사결과에서도 BP-1이 벼도열병과 보리 흰가루병에 대해 각각 92%, 86%의 방제효과를 보여준 반면 나머지 유도체의 활성은 저조하였다.

이상과 같이 합성한 12종 유도체의 생물활성을 평가한 결과 고효성 유도체 3종을 선별할 수 있었다. 살충활성 물질은 벼멸구 및 점박이응애에 대해 높은 활성을 나타낸 BP-8, 12 등 2종, 살균성 물질은 실내 및 온실검정에서 여러 병원균에 대해 넓은 살균활성 스펙트럼을 나타낸 BP-1 1종이었다. 이러한 결과들은 QSAR 등의 분자구조 최적화에 의한 고효성 예상화합물 합성연구에 활용될 것으로 기대되며 한편으로는 합성물질의 직접적인 살충성만 조사하는 생물검정 뿐만 아니라 섭식저해작용, 기피, 유인, 생장억제 효과 등과 같은 다양한 생물활성 평가가 신농약 창출을 위해서는 필수적으로 이루어져야 한다고 사료된다.

인용문헌

- Alkofahi, A. (1989) Search for new pesticides from higher plants. pp. 25~43, *In* Insecticides of Plant Origin (ed. J. T. Arnason), ACS Symposium Series, No. 387, Washington, D. C.
- Cullen, T. G. and S. M. Sieburth (1995) Novel 1-cyclopropyl-1-(4-substituted phenyl)-4-cyano-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl) butane insecticides. pp. 245~254, *In* Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV (ed. D. R. Baker), ACS Symposium Series, No. 584, Washington, D. C.
- Elliot, M. (1976) Synthetic pyrethroids. pp.1-28, *In* Synthetic Pyrethroids (ed. M. Elliot), ACS Symposium Series, No. 42, Washington, D. C.
- Ford, M.G., R. Greenwood and C.H. Turner (1989) The structure/ activity relationships on pyrethroid insecticides. 1. A novel approach based upon the use of multivariate QSAR and computational chemistry. *Pestic. Sci.* 27:305~326.
- Huff, R. K. (1980) The synthesis of 3-(2, 2-dichlorovinyl)-1-methyl cyclopropane -1,2-dicarboxylic acid. *Pestic. Sci.* 11:290~293.
- Ley, S.V. (1990) Synthesis of antifeedants for insects novel behavior- modifying chemicals from plants. pp. 80-86, *In* Bioactive Compounds from Plants, Ciba Foundation Symposium 154, John Wiley & Sons, Chichester
- Meier, G. A. (1995) Insecticidal 1-cyclopropyl-1,4-diaryl-butenes and 1,4- diarylbutans. pp.236~244, *In* Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV (ed. D. R. Baker), ACS Symposium Series, No. 584, Washington, D. C.
- Plummer, E.L. (1991) The central role of experimental design in quantitative agrochemical design strategies. pp.51~60, *In* Pesticide Chemistry: IUPAC (ed. H. Frehse), Hamburg, VCH, Weinheim
- Propst, C. L. and T. J. Perun (1989) Computer-Aided Drug Design. p.2, Marcel Dekker Inc., NY, U.S.A.
- Ware, G. W. (1983) Pesticides. pp.51~157, W. H. Freeman & Company, New York.
- 失島治明, 岩村 澁, 上野民夫, 鴨下克三 (1990) 農薬の開発

Ⅲ. pp.536~579, 廣川書店.
 吉岡宏輔 (1985) ピレスロイド. pp.389~410, 農藥の生
 有機化學と分子設計(江藤守總編), ソフトサイエンス
 社.
 權五慶 (1997) 植物 生理活性物質 探索에 의한 피마자由來

Ricinine 分離, 誘導體 合成 및 農藥活性. 高麗大學校 博
 士論文
 鄭永浩, 朴英善 (1990) 農藥學. pp.244~298, 全國農業 技
 術者 協會.

Synthesis and pesticidal activity of ricinine derivatives

Oh-Kyung Kwon*, Soo-Kil Lim¹, Su-Myeong Hong, Sung-Eun Lee² and Suk-Hun Kyung³
 (National Institute of Agricultural Science and Technology, RDA, Suwon 441-100, Korea,
¹Department of Agricultural Chemistry, Korea University, Seoul 136-701, Korea, ²Department of
 Agricultural Chemistry and Soil Science, The University of Sydney, Sydney 2006, Australia,
³Department of Agricultural Chemistry, Kon-Kuk University, Seoul 133-140, Korea)

Abstract : Chemical derivative synthesis of ricinine, an active compound of *Ricinus communis* which showed high mortality against brown planthopper (*Nilaparvata lugens*), was performed to improve its pesticidal activity and the toxicity of 12 synthetic derivatives against major insect pests and phytopathogenic fungi were examined. Carbamate derivatives of ricinine could be synthesized from the precursor of ricinine, chloronorrinicine and norricinicine, whereas the derivatives were not synthesized from chlororicinic acid and ricinic acid having ketone group of pyridine ring. In organophosphates, reaction with oxon type of phosphate gave better yield than thiono type. Among the organophosphate derivatives of ricinine, thiono type of derivative structure gave 96.3%~100% mortality of the brown planthopper and the two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) at 500 $\mu\text{g/ml}$ level. On the other hand, carbamate derivatives did not show insecticidal activity. In the fungicidal activity of ricinine derivatives, the derivative having amino radical at the 2 position of ricinine gave 85 to 100% of mycelium growth inhibition effect against ten major plant pathogens at the 200 $\mu\text{g/ml}$ level. In particular, the control value of the derivative on the rice blast (*Pyricularia grisea*) and barley powdery mildew (*Erysiphe graminis*) at the 250 $\mu\text{g/ml}$ level in vivo under greenhouse conditions was 92% and 96%, respectively.

* Corresponding author