

Chloronicotinyl 유도체의 합성 및 생물활성 검정

박수진 · 김인혜 · 최인영¹ · 김성문 · 허장현* · 한대성

강원대학교 농업생명과학대학 자원생물환경학부, ¹동부기술원

요약 : Chloronicotinyl 유도체의 기본 골격인 3-pyridylmethylamine의 amine기를 phosphite group으로 치환하여 chloronicotinyl 유도체를 합성하였고, 이들의 살충활성과 살균활성을 확인하였다. 살충활성 검정 결과, 500 ppm에서 phosphonate에 methyl기와 butyl기가 치환된 compound 4와 2개의 butyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-ethylhexyl, phenyl기가 치환된 compound 5, 6, 7, 8이 벼멸구에 대해서 90%의 살충활성을 나타내었다. 그러나 이들 화합물들은 배추좀나방과 두점박이응애에 대해서는 낮은 살충활성을 나타내었으며, phosphonate에 halogen이나 heterocycle이 치환된 compound 10~21에서도 벼멸구, 배추좀나방, 담배거세미나방, 두점박이응애, 복숭아혹진딧물에 대하여 거의 살충활성을 나타내지 않았다. Chloronicotinyl 유도체의 벼도열병균, 벼문고병균, 오이잣빛곰팡이병균, 토마토역병균, 밀녹병균, 보리흰가루병균에 대한 살균활성을 검정한 결과, 10 ppm에서 phosphonate에 butyl기와 4-nitrophenyl기가 치환된 compound 10이 벼도열병균에 대해 86%의 살균활성을 보였다. 인 함유 chloronicotinyl 유도체들 중 일부가 높은 살균활성을 나타낸다는 것은 이 유도체들이 신규 살균제로 개발될 가능성이 있다는 것을 시사하고 있다.(1998년 12월 24일 접수, 1999년 4월 30일 수리)

Key words : imidacloprid, chloronicotinyl derivatives, insecticidal activity.

서 론

Chloronicotinyl계 살충제인 imidacloprid[1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylidenamide]는 neonicotinoid계 화합물로 해충의 신경전달을 저해하므로써 강한 활성 (LC_{50} 0.32 ppm, 끝동매미충 3령 유충)을 나타내는 살충제이다 (Kagabu 와 Moriya, 1992; Shiokawa 등, 1994; Tomizawa 등, 1995a; Tomizawa 등, 1995b). Imidacloprid는 현재 사용중인 유기인계, carbamate계, pyrethroid계 살충제와는 다른 작용 기작을 가지므로 이러한 살충제에 대하여 저항성을 나타내는 해충에 대해서도 우수한 살충효과를 나타내며, 교차저항성도 발현하지 않는 것으로 알려져 있다 (Yamamoto, 1996). Imidacloprid는 곤충의 경우 중추신경계와 말초신경계의 nAChR과 강하게 결합하여 높은 살충활성을 나타내고, 포유류의 경우에는 각 신경계

의 nAChR과 약하게 결합하여 낮은 활성을 나타내므로 곤충에 대하여 높은 선택독성을 나타낸다. 그리고 imidacloprid는 어류 및 환경에 안전하고, 작물에는 약해를 주지 않는 것으로 알려져 있으며 (Shiokawa 등, 1994), 광에 안정하고, 긴 잔효성과 탁월한 침투이행성을 가지고 있으며, 진딧물, 멸구, 끝동매미충 등의 흡즙성 해충 방제에 특히 효과적이다.

Imidacloprid의 작용기작은 Yamamoto (1993)에 의하여 분자내 pyridine 질소원자와 부분 양하전을 갖는 또 다른 질소원자가 각각 nAChR의 활성부위에 존재하는 수소 및 음하전 부위 (anionic site)와의 상호작용을 통하여 발현되는 것으로 제안되었다 (그림 1. A).

Imidacloprid의 기본구조인 3-pyridylmethylamine group을 가지고 있거나, 그와 유사한 구조를 가지고 있는 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitromethyleneimidazolidine(6-Cl-PMNI), nitenpyram, acetamiprid와 1-methylthioethyl-2-nitromethyleneimidazolidine(MTENI) 등의 imidacloprid 유사 화합물들도 모화합물의 살충활성과

*연락처

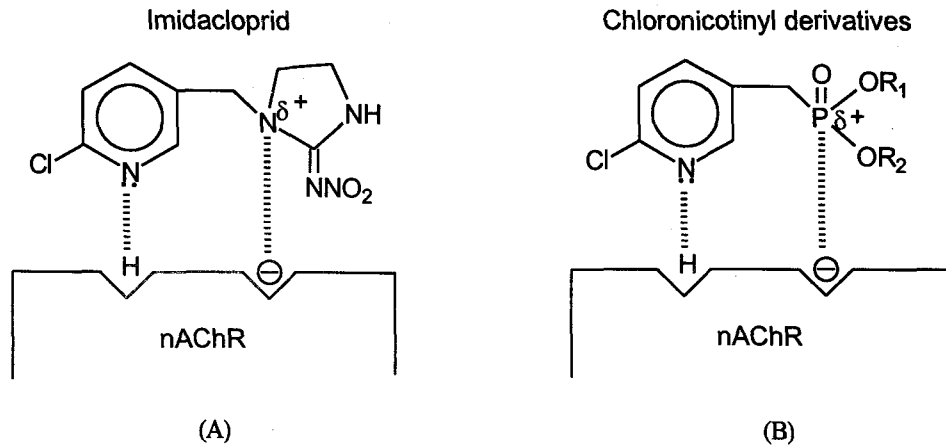


Fig. 1. A proposed model showing interactions of imidacloprid (A) and newly designed chloronicotinyll derivatives (B) with the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) (Yamamoto *et al.*, 1995).

유사한 활성을 보였다 (Tomizawa 등, 1994). 이러한 결과들은 imidacloprid-nAChR 간 상호작용에 분자-분자 간 결합이 중요한 역할을 한다는 점을 시사한다.

본 실험의 목적은 imidacloprid의 기본구조인 3-pyridylmethylamine기의 amine기를 부분 양하전을 포함하는 phosphite group으로 치환하여 분자구조의 치환이 생물활성에 미치는 영향을 관찰하는 것이다. 실험 목적에 부합하도록 먼저 9개의 인(phosphorus)함유 chloronicotinyll 유도체를 합성하여 살충활성을 검정하였다. 이들 유도체의 활성결과를 바탕으로 좀 더 높은 살충활성을 발현할 가능성이 있는 유도체를 만들기 위해 phosphonate group의 치환기를 butyl과 propyl로 고정한 후 여러 치환기를 도입하였다. 이 화합물들의 살충효과를 *in vivo*에서 검정하였으며, 새로운 lead 화합물로서의 가능성을 모색하기 위하여 살균활성을 검정하였다.

재료 및 방법

본 실험에서 사용된 6-chloronicotinic acid, thionyl chloride는 Fluka Chemical Co. (Switzerland)에서, tetrahydrofuran(THF), 1 M borane-THF complex, triethylamine, dimethylphosphite, 2.0 M lithium diisopropylamide(LDA), hexamethylphosphoramide(HMPA), 4-nitrophenol, triethylamine은 Aldrich Chemical Co., Ltd. (U.S.A.)에서, 무수 magnesium sulfate, methanesulfonyl chloride는 Janssen Chemical Co., Ltd. (Japan)에서,

methylene chloride(MC)는 Showa (Japan)에서 구입하여 사용하였다. 용매로 사용한 MC는 calcium chloride로, ether는 lithium aluminum hydride로, THF은 sodium/benzophenone으로 각각 건조시킨 후 사용하였다.

각 단계별 합성방법

2-Chloro-5-hydroxymethylpyridine (I) 등근바닥 플라스크 (500 ml)에 5 g의 6-chloronicotinic acid (31.7 mmole)와 200 ml의 THF를 넣고 5분간 교반 시킨 후, 온도를 0°C (ice bath)로 유지시키면서 64 ml의 1 M borane-THF complex (63.5 mmole)를 첨가하였다. 반응물을 22시간 동안 환류시킨 후 온도를 20°C로 유지시키면서 20 ml의 물을 가하고, 10분간 교반 (반응하고 남은 borane을 분해) 시킨 다음 감압증류시켜 THF를 제거하였다. 감압증류 후 남은 농축액을 분별깔대기에 옮긴 다음, 100 ml의 물과 100 ml의 diethylether로 분별하여 위층의 diethylether를 분취하고, 3 g의 무수 magnesium sulfate를 넣어 건조시킨 후 glass filter로 여과하였다 (Knobler, 1987). 여액을 감압증류시켜 투명한 노란색의 2-chloro-5-hydroxymethylpyridine (4.56 g)을 얻었다 (수율: 100%).

¹H-NMR (δ , CDCl₃/TMS): 2.81~3.0(s, 1H), 4.72(s, 1H), 7.31~7.34(d, 1H), 7.69~7.71(d, 1H), 8.33(s, 1H)

2-Chloro-5-chloromethylpyridine (II) 4.56 g의 2-chloro-5-hydroxy-methylpyridine (31.7 mmole)과 80 ml의 MC를 등근바닥플라스크 (250 ml)에 넣고 5분간

교반시킨 후, 8.03 g의 triethylamine (79.3 mmole)를 가하였다. Ice bath에서 플라스크 온도를 0°C로 유지시키면서 10 ml의 MC에 녹인 9.09 g의 methanesulfonyl chloride (79.3 mmole)를 반응플라스크에 서서히 가하였다. 반응물을 6시간 동안 환류시킨 다음, 감압증류시켜 MC를 제거시키고, (I)의 합성법과 동일한 방법으로 합성물을 추출·건조·농축하였다. 농축물을 column chromatography (CC, 230~400 mesh Silica gel)로 정제 (ethylacetate:hexane=1:3, v/v)시켜 4.89 g의 2-chloro-5-chloromethylpyridine을 얻었다 (수율: 95%).

¹H-NMR (δ , CDCl₃/TMS): 4.58(s, 2H), 7.34~7.37(d, 1H), 7.70~7.73(d, 1H), 8.41(s, 1H)

O,O-Dimethyl(2-chloro-5-pyridyl) methylphosphonate (Compound 1). 둥근바닥플라스크 (25 ml)에 질소가스를 충전한 다음, 10 ml의 THF와 6.71 ml의 dimethylphosphite (39.2 mmole)를 syringe로 넣고 교반시켰다. 플라스크 온도를 -78°C (dry ice in acetone)로 유지시키면서 2.0 M LDA (1.65 ml, 3.3 mmole)를 syringe로 천천히 가하고, 약 20분간 동안 교반시켰다. 플라스크 온도를 5°C까지 서서히 올린 후 0.57ml의 HMPA (3.3 mmole)를 가하고 15분간 교반시켰다. 플라스크 온도를 0°C (ice bath)로 유지시키고, 5 ml의 THF에 녹인 2-chloro-5-chloromethylpyridine (0.5 g, 3.3 mmole)을 syringe로 천천히 가한 다음, 약 3.5시간 동안 교반시켰다 (Pfeffer 등, 1970; Linstrmelle 등, 1974; Krapcho 등, 1975). 반응 플라스크에 2 ml의 10% HCl 수용액을 가한 후 약 10분간 교반시킨 다음, (I)의 합성법과 동일한 방법으로 추출·건조·농축하였고, CC법 (ethylacetate:hexane=9:1, v/v)을 이용하여 정제하였다 (수율: 50%). 이와 같은 방법으로 compound 2~9를 합성 (compound 7, 8, 9 합성에는 *tert*-butyllithium 사용) 하였다 (수율: 50~90%).

¹H-NMR (δ , CDCl₃/TMS); Compound 1: 2.95~3.15(d, 2H), 3.55~3.70(d, 6H), 7.15~7.25(d, 1H), 7.50~7.60(d, 1H), 8.20(s, 1H)

O-Butyl O-(4-nitrophenyl)(2-chloro-5-pyridyl)methylphosphonate (Compound 10). 둥근바닥플라스크 A (100 ml)에 0.87 g의 4-nitrophenol (6.25 mmole), 0.76 g

의 triethylamine (7.50 mmole), 10 ml의 THF를 가하고 10분간 교반시켰다. 둥근바닥플라스크 B(50 ml)에 2.0 g의 O,O-dibutyl(2-chloro-5-pyridyl)methylphosphonate (6.25 mmole)와 15 ml의 thionyl chloride를 넣고 5시간 동안 환류시킨 다음, 감압증류시켜 thionyl chloride를 제거하였다. 플라스크 A의 온도를 0°C (ice bath)로 유지시키고, 10 ml의 THF에 녹인 플라스크 B의 농축물을 플라스크 A에 서서히 적가한 후, 20°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응물을 (I)의 합성법과 동일한 방법으로 추출·건조·농축하였고, CC법 (ethylacetate:hexane=1:1, v/v)을 이용하여 정제하였다 (수율: 70%). 이와 같은 방법으로 compound 11~15를 합성하였고, compound 16~21 합성에는 O, O-dipropyl (2-chloro-5-pyridyl)methylphosphonate를 사용하였다.

¹H-NMR (δ , CDCl₃/TMS); Compound 10: 0.80~0.90(t, 6H), 1.27~1.32(q, 2H), 1.55~1.60(m, 2H), 3.32~3.40(d, 2H), 4.03~4.19(m, 2H), 7.28~7.35(d, 3H), 7.65~7.72(d, 1H), 8.20~8.25(d, 2H), 8.33(s, 1H)

합성물질의 기기분석

화합물의 합성을 확인하기 위하여 FT-NMR와 GC/MS를 이용하였다. FT-NMR은 Bruker Model Avance TM DPX 400 (Germany)을 이용하였으며, 합성물질을 chloroform-d(CDCl₃)에 녹인 다음 내부표준물 tetramethylsilane(TMS)를 사용하여 ¹H-NMR을 측정하였다. 합성물질의 질량은 GC/MS Shimadzu QP-5000 (Japan)를 이용하여 분석하였다.

합성물질의 생물활성 평가

살충활성 검정실험

Compound 1~9는 경농 경주연구소(주)에서 벼멸구(*Nilaparvata lugens*, BPH) 배추좀나방(*Plutella xylostella*, DBM), 점박이용애(*Tetranychus urticae*, TSSM)에 대한 살충활성을 검정하였고, compound 10~21은 한국화학연구소에서 벼멸구, 배추좀나방, 점박이용애, 복숭아혹진딧물(*Myzus persicae*, GPA), 담배거세미나방(*Spodoptera litura*, TCW)에 대한 살충활성을 검정하였다. 모든 살충활성 검정실험은 3반복으로 실시되었으며, 각각의 실험방법은 다음과 같다.

벼밀구 초장 4~5 cm의 동진벼(*Oryza sativa* L. cv. TONGJIN) 유묘 6본의 근부를 탈지면으로 싸고, 근부가 아래로 향하도록 하여 2 ml의 물이 담긴 시험관(직경 3 cm, 높이 15 cm)에 밀어 넣었다. 흡충관으로 포획한 3령 약충 20마리를 시험관 내에 방사·접종하고, 처리액 (500 ppm, compound 1~21, 최종처리액 1% acetone 함유)을 시험관을 회전시키면서 시험관 안쪽으로 3회 살포하였다. 처리 후, 시험관 입구를 망사로 된 뚜껑으로 씌우고 풍건한 다음 사육실(상대습도 60%, 25±2℃) 내에서 48시간 동안 인큐베이션 시킨 후 사충율을 조사하였다. 대조구의 경우 무처리액 (1% acetone 함유)을 살포하였다.

배추좀나방과 담배거세미나방 양배추(*Brassica oleracea* var. capitata L.) 절편 (7.5×7.5 cm)을 처리액 (500 ppm, compound 1~21, 최종처리액 1% acetone 함유)에 30초간 침적한 후, 1시간 동안 음건하였다. 처리된 엽편을 여과지가 깔린 폴리에틸렌 용기 (직경 8.0×4.5 cm)에 넣고 가는 붓을 이용하여 3령 유충 10마리를 접종한 후, 뚜껑을 덮어 25℃의 항온기에 보관하였다. 처리 48시간 후 사충율을 조사하였다. 대조구의 경우 무처리액 (1% acetone 함유)을 살포하였다.

두점박이용애 플라스틱 페트리디쉬 (직경 5.5 cm, 높이 2 cm)에 탈지면을 깔고 탈지면이 젖을 정도로 물을 채운 후, 강낭콩(*Phaseolus vulgaris* L.) 엽편 (직경 3 cm 크기)의 뒷면이 위로 가게 올려 놓은 다음, 가는 붓을 이용하여 성충 30마리를 접종하였다. 살포기로 500 ppm의 처리액 (compound 1~21, 최종처리액 1% acetone 함유)을 살포한 후 60분간 풍건하고, 사육실 (상대습도 60 %, 25±2℃) 내에서 48시간 동안 인큐베이션 시킨 후 사충율을 조사하였다. 대조구의 경우 무처리액 (1% acetone 함유)을 살포하였다.

복숭아혹진딧물 직경 7.5 cm의 담배(*Nicotiana tabacum* L.) 엽편을 500 ppm의 처리액 (compound 10~21, 최종처리액 1% acetone 함유)에 30초간 침적한 후 풍건하였다. 처리된 담배 엽편을 여과지가 깔린 플라스틱 페트리디쉬 (직경 9 cm, 높이 2 cm)에 놓고, 가는 붓을 이용하여 성충 10마리를 접종하였다. 사육

실 (상대습도 60%, 25±2℃) 내에서 48시간 동안 인큐베이션 시킨 후 사충율을 조사하였다. 대조구의 경우 무처리액 (1% acetone 함유)을 살포하였다.

살균활성 검정실험

Compound 10~21에 대한 살균활성 검정은 벼도열병균(*Pyricularia grisea*, RCB), 벼문고병균(*Rhizoctonia solani*, RSB), 오이갯빛곰팡이병균(*Bortyitis cinerea*, CGB), 토마토역병균(*Phytophthora infestans*, TLB), 밀녹병균(*Puccinia recondita*, WLR), 보리흰가루병균(*Erysiphe graminis* f. sp. hordei, BPM)을 대상으로 한국화학연구소에서 수행하였고, 모든 살균활성 검정실험은 3반복으로 실시되었다.

벼도열병균 및 벼잎집무늬마름병균 제 3엽기의 낙동벼(*Oryza sativa* L. cv. Naktong)에 처리액 (compound 10~21, 250 ppm, Tween-20[®] 250 ppm 함유)을 살포하여 24시간 풍건한 후, 병원균 (1×10³ spores/ml의 포자현탁액)을 흘러내리지 않을 정도로 충분히 분무·접종하였다. 접종된 벼는 항온항습실 (상대습도 95%, 25±2℃)에서 5일간 발병시킨 다음, 병반면적율을 조사하였다.

무처리구에는 무처리액 (250 ppm Tween-20[®] 함유)을 처리구와 동일한 방법으로 살포하였다.

오이갯빛곰팡이병균 본엽 1엽기의 오이(*Cucumis sativus* L.)에 처리액 (compound 10~21, 250 ppm, Tween-20[®] 250 ppm 함유)을 살포하여 풍건한 후, 1×10³ spores/ml의 포자현탁액을 폼트에 흘러내리지 않을 정도로 충분히 분무·접종하였다. 접종된 오이는 항온항습실 (상대습도 70%, 20±2℃)에서 5일간 발병시킨 다음, 병반면적율을 조사하였다.

무처리구에는 무처리액 (250 ppm의 Tween-20[®] 함유)을 처리구와 동일한 방법으로 살포하였다.

토마토역병균 본엽 2~3엽기의 토마토(*Lycopersicon lycopersicum* L.)에 처리액 (compound 10~21, 250 ppm, Tween-20[®] 250 ppm 함유)을 분무·접종 (1×10⁵ sporangia/ml)하였다. 접종된 토마토는 항온항습실 (20±2℃, 상대습도 95%이상)에서 4일간 발병시

킨 후 병반면적율을 조사하였다. 무처리구에는 무처리액 (250 ppm Tween-20[®] 함유)을 처리구와 동일한 방법으로 살포하였다.

밀녹병균 제 1엽기 밀(*Triticum aestivum* L.)에 처리액 (compound 10~21, 250 ppm, Tween-20[®] 250 ppm 함유)을 살포하고 밀녹병균 포자를 분무접종 (0.67 g/l) 한 후, 항온항습실 (상대습도 70%, 20 ± 2°C)에서 1주일간 발병시킨 다음 병반면적율을 조사하였다. 무처리구에는 무처리액 (250 ppm Tween-20[®] 함유)을 처리구와 동일한 방법으로 살포하였다.

보리흰가루병균 제 1엽기 보리(*Hordeum vulgare* L.)에 처리액 (compound 10~21, 250 ppm, Tween-20[®] 250 ppm 함유)을 살포하고 보리흰가루병균을 접종한 후, 항온항습실 (21 ± 2°C, 상대습도 50%)에서 1주일간 발병시킨 다음 병반면적율을 조사하였다. 무처리구에는 무처리액 (250 ppm Tween-20[®] 함유)을 처리구와 동일한 방법으로 살포하였다.

각 시험약제의 활성은 방제가 (처리구의 병반면적/무

처리구의 병반면적 × 100)로 표시하였다.

결과 및 고찰

Chloronicotinyl 유도체의 합성

Borane-THF complex를 이용한 6-chloronicotinic acid의 환원반응, methanesulfonyl chloride를 이용한 alcohol의 chlorination반응, phosphite의 친핵반응 및 thionylchloride를 이용한 alkoxy기의 치환반응으로부터 21종의 인 함유 chloronicotinyl 유도체를 합성하였다 (그림 2).

¹H-NMR과 GC/MS의 분석 자료로부터 각 유도체들이 합성되었음을 확인하였다. ¹H-NMR spectrum에서 pyridine proton의 chemical shift는 7.00~9.00 ppm 사이에서 나타났고, 인에 치환한 alkyl기의 proton들은 1.00~4.00 ppm 범위에서 나타났으며, 특히 인에 인접된 탄소에 치환된 proton은 coupling 현상이 뚜렷이 나타났다 ($J=0.08\sim0.10$ Hz). Mass spectra에 나타난 각 화합물의 분자이온(M⁺) peak와 fragmentation으로부터 각 화합물의 구조를 확인할 수 있었다 (표 1).

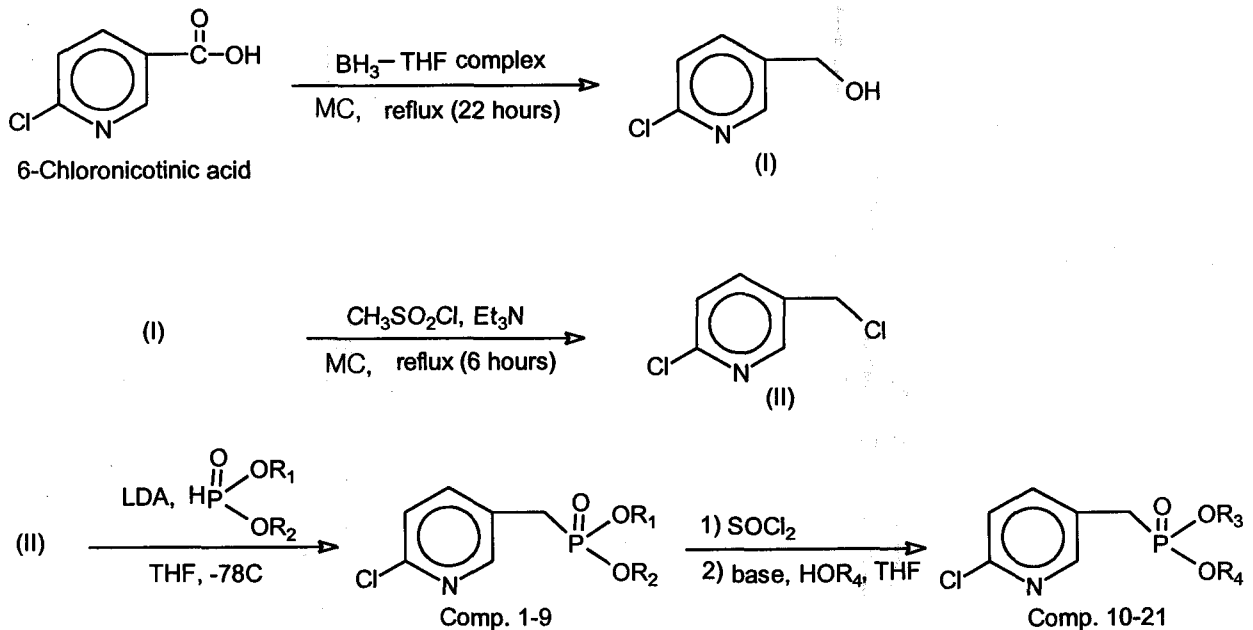
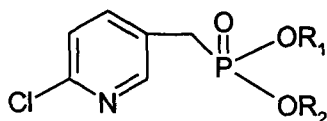


Fig. 2. Synthetic scheme for new chloronicotinyl derivatives.

Table 1. Mass data of chloronicotinyl derivatives



Compound No.	R ₁	R ₂	Mass
1	Methyl	Methyl	235(M ⁺), 179, 126, 109, 58
2	Ethyl	Ethyl	264(M ⁺), 234, 126, 109, 63
3	Propyl	Propyl	291(M ⁺), 276, 234, 208, 126
4	Methyl	Butyl	277(M ⁺), 248, 222, 126, 57
5	Butyl	Butyl	320(M ⁺), 290, 264, 126, 57
6	2,2,2-trifluoroethyl	2,2,2-trifluoroethyl	372(M ⁺), 331, 126, 99, 90, 63
7	2-Ethylhexyl	2-Ethylhexyl	432(M ⁺), 320, 208, 190, 55
8	Phenyl	Phenyl	359(M ⁺), 201, 126, 90, 77,
9	Benzyl	Benzyl	205, 130, 94, 81, 57
10	Butyl	4-Nitrophenyl	384(M ⁺), 329, 126, 109, 57
11	Butyl	2,2,2-Trichloroethyl	360, 340, 208, 126, 57
12	Butyl	2,2,2-Trifluoroethyl	345(M ⁺), 290, 126, 90, 57
13	Butyl	1-Piperidineethyl	319, 208, 190, 126, 57
14	Butyl	Tetrahydropyran-2-methyl	361(M ⁺), 126, 98, 55, 43
15	Butyl	Tetrahydrofurfuryl	347(M ⁺), 222, 126, 84, 71, 55
16	Propyl	4-Nitrophenyl	370(M ⁺), 310, 126, 109, 63
17	Propyl	2,2,2-Trichloroethyl	379(M ⁺), 208, 126, 90, 41
18	Propyl	2,2,2-Trifluoroethyl	331(M ⁺), 290, 126, 90, 43
19	Propyl	1-Piperidineethyl	190, 111, 98, 55, 41
20	Propyl	Tetrahydropyran-2-methyl	347(M ⁺), 250, 126, 98, 43
21	Propyl	Tetrahydrofurfuryl	333(M ⁺), 250, 126, 84, 71, 43

생물활성 평가

살충활성 두점박이응애에 대한 chloronicotinyl 유도체의 살충활성은 phosphonate group의 두 치환기가 butyl, 2,2,2-trifluoroethyl 인 경우 80%의 활성을 보였으나, 이들 이외의 치환기를 도입한 화합물에 대해서는 전체적으로 낮은 활성 (<60%)을 보였다. 배추좀나방에 대한 chloronicotinyl 유도체의 활성은 거의 (<40%) 나타나지 않았다. 벼멸구의 경우에는 phosphonate group에 도입된 치환기의 탄소수가 3개 이하인 경우 (compound 1~3) 낮은 활성 (<40%)을 보였다. 그러나 butyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-ethylhexyl과 같이 탄소수가 4~6개이거나, fluoro기를 갖는 치환체

(compound 4~7)의 경우는 비교적 높은 활성 (90%)을 보였다. 그리고 benzyl기 (compound 9, 80%) 보다 phenyl기 (compound 8, 90%)로 치환된 화합물의 활성이 더 높았다 (표 2).

Butyl과 4-nitrophenyl로 치환된 화합물 (compound 10)은 벼멸구에 대하여 75 %의 살충활성을 나타냈으나, compound 11~21은 살충활성을 전혀 보이지 않았다 (표 3).

본 실험에서 저자들은 모화합물인 imidacloprid의 높은 살충활성을 모방하기 위하여 imidacloprid의 기본 구조인 3-pyridylmethylamine의 amine기를 phosphite 화합물로 치환하고, phosphonate group에 다양한 치환기

Table 2. Insecticidal activities of new chloronicotinyl deriveatives against three insect pests (500 ppm, *in vivo*)

Compound No.	Conc. (ppm)	Mortality(%)					
		24 HAT ^{a)}			48 HAT		
		DBM ^{b)}	TSSM ^{c)}	BPH ^{d)}	DBM	TSSM	BPH
Imidacloprid	500	70.0	20.0	100	80.0	20.0	100
1	"	0.0	10.0	0.0	0.0	60.0	0.0
2	"	10.0	20.0	40.0	20.0	40.0	40.0
3	"	0.0	5.0	0.0	0.0	60.0	20.0
4	"	0.0	20.0	80.0	0.0	60.0	90.0
5	"	0.0	20.0	80.0	0.0	80.0	90.0
6	"	10.0	20.0	80.0	40.0	80.0	90.0
7	"	0.0	20.0	80.0	40.0	60.0	90.0
8	"	0.0	20.0	80.0	10.0	10.0	90.0
9	"	10.0	20.0	60.0	10.0	30.0	80.0

^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Diamond Back Moth, ^{c)}Two Spotted Spider Mite, ^{d)}Brown Plant Hopper.

Table 3. Insecticidal activities of new chloronicotinyl derivatives against five insect pests (250 ppm, *in vivo*)

Compound No.	48 HAT ^{a)} Mortality (%)				
	BPH ^{b)}	GPA ^{c)}	DBM ^{d)}	TCW ^{e)}	TSSM ^{f)}
Imidacloprid	100	100	100	0	0
10	75	0	0	0	0
11~21	0	0	0	0	0

^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Brown Plant Hopper, ^{c)}Green Peach Aphid, ^{d)}Diamond Back Moth, ^{e)}Tobacco Cutworm, ^{f)}Two Spotted Spider Mite.

를 도입하였다. 앞서 설명한 바와 같이 (그림 1) 부분 양하전을 갖는 인원자가 imidacloprid의 부분양하전을 갖는 질소원자를 대신하여 nAChR의 음하전 부위와 상호 작용 함으로써 모화합물과 유사한 활성을 나타낼 수 있는지를 확인하고자 하였다.

그러나 예상과는 달리 다양한 치환기를 갖는 인 함유 chloronicotinyl 유도체는 모화합물인 imidacloprid보다 전체적으로 낮은 살충활성을 나타내었다. 이와 같은 결과들은 인 함유 chloronicotinyl 유도체의 신규 살충제로의 개발 가능성이 적다는 것을 시사한다.

살균활성 벼도열병균 등 6종의 공시균에 대한 chloronicotinyl 유도체 (compound 10~21, 250 ppm)의 살균활성을 검정하였다 (표 4). Imidacloprid의 경우 밀녹병균을 83% 방제하였고, 다른 공시균에 대해서는 18% 이하의 낮은 방제가를 나타내었다. 합성한 12종

의 유도체 중 할로젠원소 (Cl, F)와 heterocycle를 포함하는 9종 (compound 11~15, compound 18~21)의 유도체는 6종의 공시균에 대해서 10~80%의 방제가를 나타내었고, propyl기와 2,2,2-trichloroethyl기를 갖는 compound 17은 보리흰가루병균에 대해서 92%의 높은 방제가를 나타내었다.

특히 compound 10 (R_3 =butyl, R_4 =4-nitrophenyl)과 16 (R_3 =propyl, R_4 =4-nitrophenyl)에서 벼도열병균과 밀녹병균을 91%이상 방제하는 높은 효과를 확인하였다.

높은 방제효과를 나타낸 compound 10을 대조약제로 tricyclazole을 사용하여 6종의 공시균을 대상으로 농도저하 실험을 수행하였다.

대조약제인 tricyclazole은 벼도열병균에 대하여 100 ppm과 0.5 ppm에서 각각 100%와 78%의 방제효과를 갖는 것에 비해 compound 10은 벼도열병균에 대하여 10 ppm에서 86%의 방제 활성을 나타내었다 (표 5).

Table 4. Fungicidal activities of new chloronicotinyl derivatives against six crop diseases (250 ppm, *in vivo*)

Compound No.	Control value (%)					
	RCB ^{a)}	RSB ^{b)}	CGM ^{c)}	TLB ^{d)}	WLR ^{e)}	BPM ^{f)}
Imidacloprid	0	0	17	12	83	18
10	91	0	24	0	95	78
11	0	0	17	0	80	36
12	0	0	24	25	33	36
13	0	0	3	12	53	27
14	0	0	0	0	33	0
15	0	10	0	6	0	0
16	100	30	36	20	98	87
17	33	20	36	20	0	92
18	0	15	20	20	0	25
19	0	25	36	33	0	80
20	0	10	20	6	0	25
21	0	0	36	0	0	37

^{a)}Rice Blast, ^{b)}Rice Sheath Blight, ^{c)}Cucumber Gray Mold, ^{d)}Tomato Late Blight, ^{e)}Wheat Leaf Rust, ^{f)}Barley Powdery Mildew.

Table 5. Fungicidal activities of new chloronicotinyl derivatives against six crop diseases

Compound No.	Concentration (ppm)	48 HAT ^{a)} Control value (%)					
		RCB ^{b)}	RSB ^{c)}	CGM ^{d)}	TLB ^{e)}	WLR ^{f)}	BPM ^{g)}
Tricyclazole	10	100	-	-	-	-	-
	0.5	78	-	-	-	-	-
10	10	86	-	-	-	0	25
	2	0	-	-	-	0	0

^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Rice Blast, ^{c)}Rice Sheath Blight, ^{d)}Cucumber Gray Mold, ^{e)}Tomato Late Blight, ^{f)}Wheat Leaf Rust, ^{g)}Barley Powdery Mildew.

이와 같은 결과들은 비록 compound 10의 살균활성이 대조약제인 tricyclazole의 살균활성 보다는 낮았지만, 인 함유 chloronicotinyl 유도체가 현재 사용하고 있는 유기인계 살균제인 IBP, Edifenphos, Pyrazophos, Fosetyl-al, tolclofos-methyl 등과 같이 신규 유기인계 살균제로 개발될 가능성이 있다는 것을 시사한다.

감사의 글

본 논문은 농림부 지원 농업기술개발사업 첨단연구비로 수행된 연구의 일부이며, 살균활성은 한국화학연구소 농약활성 연구팀에서 수행하였습니다. 도움을

주신 분들께 감사드립니다.

인용문헌

- Kagabu, S. and K. Moriya (1992) 1-(6-Chloronicotinyl) 2-nitroiminoimidazolidines and related compounds as potential new insecticides. *Biosci. Biotech. Biochem.* 56:364~365.
- Kenneth, M. D. (1987) Host-guest complexation. 42. Preorganization strongly enhance the tendency of hemispherands to form hemispheraplexs. *JACS.* 3098.
- Krapcho, A. P. and D. S. Kashdan (1975) Trianions(α -

- anions of dithiomalonates). *Tetrahedron Letters* 9:707~708.
- Linstmelle, G. (1974) Stereospecific synthesis of double bond via vinylic lithium reagents. *Tetrahedron Letters* 43:3809~3812.
- Pfeffer, P. E. and L. S. Silbert (1970) α -Anions of carboxylic acids. 1. Effects of hexamethylphosphoramide on metalation and alkylation. *J. Org. Chem.* 35:262~264.
- Shiokawa, K., S. Taboi, K. Iwaya and K. Moriya (1994) Development of a chloronicotiny insecticide, Imidacloprid. *J. Pestic. Sci.* 19:209~217.
- Tomizawa, M., H. Otsuka, T. Miyamoto and I. Yamamoto (1995a) Pharmacological effects of imidacloprid and its related compounds on the nicotinic acetylcholine receptor with its ion channel from the *torpedo* electric organ. *J. Pestic. Sci.* 20:49~56.
- Tomizawa, M., H. Otsuka, T. Miyamoto, M. E. Eldefrawi and I. Yamamoto (1995b) Pharmacological characteristics of insect nicotinic acetylcholine receptor with its ion channel and the comparison of the effect of nicotinoids and neonicotinoids. *J. Pestic. Sci.* 20:57~64.
- Tomizawa, M. (1994) Structure-activity relationship of nicotinoids and the related compounds. *J. Pestic. Sci.* 19:229~240.
- Yamamoto, I., G. Yabuta and M. Tomizawa (1995) Molecular mechanism for selective toxicity of nicotinoids and neonicotinoids. *J. Pestic. Sci.* 20:33~40.

Synthesis and biological activities of Chloronicotiny derivatives

Sujin Park, In-Hae Kim, In-Young Choi¹, Songmun Kim, Jang-Hyun Hur* and Dae-Sung Han(Division of Biological Environment, College of Agriculture and Life Sciences, Kangwon National University, Chunchon, Kangwon-do, 200-701, Korea, and ¹103-2 Moonji-dong, Daeduck Science Town, Dongbu Advanced Research Institute, Taejon, Korea)

Abstract : Chloronicotiny derivatives were synthesized by substitution of amine in 3-pyridylmethylamine with phosphite groups and their insecticidal and fungicidal activities were determined. At 500 ppm, compound 4 with methyl and butyl group in phosphonate and compound 5, 6, 7, and 8 with two butyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-ethylhexyl, phenyl, respectively, in phosphonate showed 90% insecticidal activities against brown plant-hopper (*Nilaparvate lugens*). These compounds showed, however, poor insecticidal activities against diamond-back moth (*Plutella xylostella*) and two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) (<65%), suggesting that insecticidal activity of chloronicotiny derivatives containing phosphorus moieties are species-dependent. Newly synthesized chloronicotiny derivatives with halogen and/or heterocycle (compound 10~21) did not show insecticidal activities. We also determined fungicidal activity of the synthesized chloronicotiny derivatives against rice sheath blight (*Pyricularia grisea*), cucumber gray mold (*Bortytis cinerea*), tomato late blight (*Phytophthora infestans*), wheat leaf rust (*Puccinia recondita*), and barley powdery mildew (*Erysiphe graminis*). Compound 10 with butyl and 4-nitrophenyl in phosphonate at 10 ppm showed 85% fungicidal activity against rice blast, suggesting that chloronicotiny derivatives containing phosphorus moieties could be developed as a fungicidal agent of a novel chemical structure.

*Corresponding author (Fax:+82-361-241-6640, E-mail:jhhur@cc.kangwon.ac.kr)