

2-(n-Octyl)-3-(n-propyl)isothiourea 유도체의 살충활성에 미치는 N-치환 Amino group의 영향

성낙도^{1*} · 정경채² · 전동주³ · 김대황³

¹충남대학교 농화학과, ²성보화학(주) 연구실, ³한국화학연구소

초록 : 살충성 Buprofezine 분자의 구조를 변형한 20종의 새로운 isothiourea 유도체(S)를 합성하고 N-치환(Z) amino기의 변화에 따르는 6종의 해충에 대한 살충활성을 검토한 바, 배추 좀나방(*Plutella Xylostella Linnaeus*)에 대하여 현저하게 선택적인 살충성을 나타내었다. N-치환(Z) amino기의 치환기(Z)가 변화함에 따른 물리-화학적 파라미터와 배추 좀나방에 대한 살충활성값(Obs. pl_{50})과의 구조-활성 관계(SAR)식으로부터 살충활성에 미치는 물리-화학적 파라미터의 영향은 $MR > \pi > L_1$ 의 순이었으며, 이들 파라미터의 적정값(optimal value)은 각각 $L_1 = 5.22\text{\AA}$, $MR = 15.70(\text{Cm}^3/\text{mol})$ 및 $\pi = 1.60$ 이었다. 이 값을 만족하는 치환기(Z)로는 탄소 원자수가 3개로 구성된 iso-propyl 치환체(5)로써 가장 큰 살충성(Obs. $pl_{50} = 3.00$)을 나타내었다(1994년 12월 5일 접수, 1995년 2월 5일 수리).

서 론

합성 농약중에서 isothiourea 골격을 가지고 있는 화합물의 대부분은 triazine 고리에 thioalkyl기가 결합되어 있는 화합물과 기타 5종을 포함한 광합성 저해 제초제(16종)들이고 살균제로는 Tricyclazole 그리고 살충제로는 Buprofezine 등의 각 1종을 포함하여 약 18종이 알려져 있다.¹⁾

1980년대 초에 개발된 Buprofezine, (2-tert-butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-4-one)을 주성분으로 하는 Applaud²⁾는 이화명충과 더불어 수도작에 가장 큰 피해를 주고 있는 벼멸구 방제용 살충제로써 인축독성이나 환경독성이 적을 뿐만 아니라, 무 저항성이며 Pyrethroid와 비슷한 선택 독성지수를 나타내는 화합물이다.^{3,4)} Applaud는 anti-acetylcholinesterase로 작용하는 organo phosphates나 carbamates 또는 pyrethroid와는 달리 Juvenile hormone(JH) 활성에 의한 chitin 생합성저해로 인하여 완효성의 새로운 살충제인 동시에⁵⁾ Insect Growth Regulator (IGR)로 알려져 있다.⁶⁾ 근래에 Buprofezine에 관련된 연구로는 곤충의 성장조절에 관계하는 작용기작⁷⁾과 생체내의 잔류 분석,⁸⁾ 오존과 염소수중에서의 분해⁹⁾ 그리고 균체중 원

형질체의 전환과 생성에 미치는 영향¹⁰⁻¹¹⁾ 등이 있다.

본 연구에서는 살충제로서의 장점을 고루 갖춘 post-pyrethroid계와 같은 살충제를 개발하기 위한 시도의 일환으로 Buprofezine 분자의 구조를 변형한 2-(n-Octyl)-3-(n-propyl)isothiourea 유도체(S)를 합성하고 벼멸구 등 6종의 해충에 대하여 살충활성을 검토한 결과, 배추 좀나방(*Plutella Xylostella, Linnaeus*)에 대하여 선택적인 살충활성을 확인하고 N-치환(Z) amino기의 치환기(Z)가 변화함에 따른 구조-활성 관계(SAR)¹²⁾를 검토하였다.

재료 및 방법

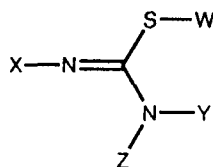
시약 및 기기

합성에 쓰인 N-alkyl치환 amine 유도체, isothiocyanate, triethylamine 및 n-octyl iodide 등의 시약은 Aldrich와 Fluka제(GR급)를 그리고 n-hexane 및 acetonitril 등, Fluka제(EP급) 용매는 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

구조 확인에는 주로 Perkin-Elmer 240 CHN analyzer와 Varian EM-360 model NMR(200MHz) spectrometer, JEOL JMSDX 303 Mass spectrometer 및 H/P 5985 GC/MS spectrometer를 각각 이용하였다.

2-(n-Octyl)-3-(n-propyl)isothiourea 유도체(S)의 합성

Buprofezine을 변형한 isothiourea 골격중¹³⁾의 S원자에는 n-octyl기(W), azomethine기의 N원자에는 n-propyl기(X)가 그리고 amino기에는 H원자(Y)와 다양한 치환기(Z)가 도입된 기질 유도체(S)를 합성하기 위하여 출발 물질로는 n-propylisothiocyanate (9.8 mM)와 N-치환(Z) amine 유도체(10 mM)를 실온의 n-hexane 용액중에서 1시간가량 반응시켜 백색 고체의 thiourea를 합성하였다. 중간체인 thiourea(1 eq., 0.1 M)를 acetonitril 용액에 녹이고 n-



W=n-Octyl, X=n-Pr., Y=H & Z=Sub.

(S)

찾는말 : Selective insecticidal activity, Diamond-back moth, 2-(n-Octyl)-3-(n-propyl)isothiourea, SARs

*연락처자

ocylodide(1 eq., 0.12 M)를 가한 다음에 triethylamine 촉매하에서 90°C로 1일 동안 환류시켜 생성된 triethylamine의 요드산염을 여과하여 제거하고 진공증류하여 기름상의 새로운 isothio urea (S)유도체¹⁴⁾ 20종을 합성하였다.¹⁵⁾

구조확인을 위한 원소(C, H 및 N) 분석결과, 계산값과 관측값이 0.3% 오차범위에서 일치하였으며 NMR 및 MS 등의 기기분석 결과로부터 (S)의 구조를 확인하였다.¹⁶⁾

살충활성 측정

살충활성 검정대상 해충은 매미 목(Homoptera)에서 벼멸구(*Nilaparvata Lugens*)와 복숭아 흑진딧물(*Myzus persicae*), 딱정벌레 목(Coleoptera)에서는 쌀 바구미(*Sitophilus zeamais oryzae*), 나비 목(Lepidoptera)에서는 배추좀나방(Diamond back moth(DBM), *Plutella xylostella Linnaeus*)과 담배 거세미 나방(*Spodopetra litura*) 그리고 응애 목(Acarina)에서는 두점박이 응애(*Tetranychus urticae*) 등 6종이었다.

한 예로, DBM에 대한 살충활성 측정 실험은 다음과 같이 하였다. 즉, 반경 9cm의 신선한 양배추를 취하여 일정 농도의 (S)용액에 30초간 담갔다가 말리어 petri-dish에 넣고 그 위에 3령의 DBM 유충 10마리를 올려 놓아 incubator에서 2일 동안 방치한 후에 죽은 마리수를 살충율(%)¹⁷⁾로 하였다. 이와같이 실시된 3반복 실험결과를 Dose-Effect analysis program¹⁸⁾에 적용하여 치환체(Z) 별로 관측된 50% 살충 활성값(Obs. pl_{50})을 얻었다. 또한, 계산된 살충활성 값(Calc. pl_{50})은 상관성이 가장 큰 (3)식으로 계산 되었다.

SAR식과 물리상수의 계산

유도체(S) 별로 측정된 obs. pl_{50} 값과 Z-치환기의 π (aliphatic system), MR 및 STERIMOL 파라미터¹⁹⁾ 등과 같은 15종 이상의 물리-화학 파라미터²⁰⁾를 QSAR-PC: PAR 프로그램²¹⁾에 적용하여 구조활성 관계식(SAR)을 검토하였다. 또한, N-치환기(Z)의 1번 탄소에 결사슬이 있는 경우(I_1)와 없는 경우(I_0)로 구분된 지시변수를 사용하여 SAR식을 유도하고 관련된 통계값을 구하였다. 즉, n은 회귀분석에 사용된 화합물들의 수이고 r은 상관계수, r^2 은 결정계수, F값은 상관율이며 그리고 S는 표준편차이다.

(S)의 가장 안정한 형태에 대한 결합길이와 결합각 등, 결합 파라미터와 물리상수는 PC Model 프로그램²²⁾으로 계산하였다.

결과 및 고찰

기질분자와 살충활성

기질(S) 분자는 imidic acid의 amide로서 Chapman thermal rearrangement를 위시하여 다양한 반응성을 가지는 3치환 amidine유도체에 속하기도 한다.²³⁾ Amidine계 살충제로서는 Chlorodimeform 및 Amitraz 등이

있으며 이들은 monoamine oxidase에 의한 Kynuramine의 산화적인 탈 아미노화를 저해할 뿐만 아니라,²⁴⁾ 살란작용이 보고되기도 하였다.²⁵⁾

(S)의 가장 안정한 형태를 이해하기 위하여 비틀림 에너지를 찾는 과정(minimized)을 거친 화합물의 한 예로, (5)의 이면각($^\circ$)은 각각 $\angle S-C=N$; 113.30 $^\circ$, $\angle N-C-S$; 121.70 $^\circ$ 및 $\angle N=C-N$; 125.0 $^\circ$ 이었고 물리상수로는 최소화 에너지: 11.6(kcal/M), 비틀림 에너지: 5.49(kcal/M), 쌍극자 모멘트(μ): 1.34 Debye 그리고 유전상수(ϵ): 1.50 이었다.

Z-치환체 별로 DBM에 대하여 측정된 살충 활성값을 Table 1에 정리하였으며 측정(Obs. pl_{50})값과 계산(Calc. pl_{50})값의 차(Dev.)가 작은 값을 나타내는 것은 (3)식이 DBM에 대한 살충활성을 잘(98%) 설명하고 있기 때문으로 믿어진다. 특기할 점은 Applaud에 큰 살충활성을 보였던 벼멸구에는 전혀 영향이 없는 반면, DBM에는 뚜렷하게 선택적인 살충활성을 나타내었다는 사실이다.

다루어진 화합물들의 반 치사농도(I_{50})는 2.35×10^{-2} M ~ 9.80×10^{-4} M 범위이었고 24시간내에 죽음이 인정되어 Buprofezin보다²³⁾ 속효성이었으며 knock down현상을 나타내기도 하였다. 이로 미루어 (S)는 chitin 저해뿐만 아니라, 신경계 독성도 유발하는 것으로 추측된다. 치환체(Z)에 따른 살충 활성값의 평균값은 2.71에 지나지 않는 proinsecticide로서 SAR에 따른 분자설계가 요구된다. 또한, 치환체 별 가장 살충활성이 작은 화합물은 n-octyl 치환체(20)이었고 iso-propyl 치환체(5)는 가장

Table. 1. Insecticidal activities of (S)^a derivatives *in vitro* against Diamond-back moth (*Plutella Xylostella Linnaeus*.)

Compds No.	Z	pl_{50}		
		Obs.	Calc. ^b	Dev.
1	-H	2.38	2.38	0.00
2	-methyl	2.63	2.65	-0.02
3	-ethyl	2.83	2.84	0.01
4	-ethenyl	2.86	2.85	0.01
5	-iso-propyl	3.00	2.87	0.13
6	-cyclopropyl	2.85	2.87	-0.02
7	-1-methylpropyl	2.88	2.92	-0.04
8	-1,1-dimethylpropyl	2.90	2.92	-0.028
9	-1-ethylpropyl	2.89	2.91	-0.02
10	-n-butyl	2.82	2.84	-0.02
11	-t-butyl	2.88	2.87	0.01
12	-cyclobutyl	2.89	2.91	-0.02
13	-iso-butyl	2.90	2.92	-0.02
14	-pentyl	2.73	2.70	0.03
15	-cyclopentyl	2.90	2.92	-0.02
16	-iso-amyl	2.86	2.84	0.02
17	-hexyl	2.44	2.43	0.01
18	-cyclohexyl	2.90	2.87	0.03
19	-heptyl	2.10	2.10	0.00
20	-n-octyl	1.62	1.63	-0.01

^aW=n-octyl, X=n-propyl & Y=H. ^bThe values were calculated by the equation (3).

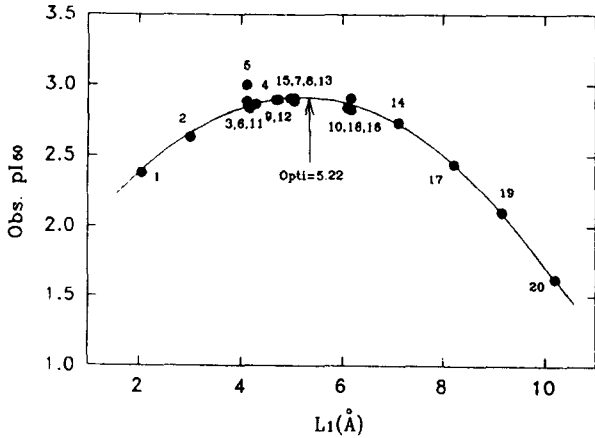


Fig. 1. Relationship between obs. pI_{50} in vitro against Diamond-back moth (*Plutella xylostella* Linnaeus) and L_1 constant of Z-group. The points are experimental and the solid line is drawn by the equation (1).

큰 살충 활성값을 나타내었다.

시도된 parameter focusing²⁶⁾으로부터, $pI_{50}=2.90$ 이상의 비교적 높은 살충활성을 보인 5개의 화합물(5, 8, 13, 15 및 18)들이 $MR=15.30\sim 28.90$, $L_1=4.00\sim 6.00$ 그리고 $\pi=1.30\sim 2.50$ 의 범위에서 무리를 이루었으므로 이들 파라미터들을 변수로한 다중회귀식을 유도한 바, $MR>\pi>$ 및 L_1 의 순서로 살충활성에 크게 영향(95~98%)을 미치고 있음을 알았다.

구조-활성관계(SAR)

기질(S) 유도체의 N-치환(Z) amino기에 Z가 변화함에 따른 구조와 배추 좀나방(DBM)의 살충 활성과의 관계(SAR)를 검토하기 위하여 여러종류의 Z에 대한 물리-화학적 파라미터들²⁰⁾과 살충 활성값을 이용하여 회귀분석한 결과, parameter focusing²⁶⁾에서 예상된 바와 같이 1종의 MR , π 및 L_1 파라미터 등으로 구성된 2차 회귀식들이 살충활성을 잘(95~98%) 설명하였다. 이들 3가지 파라미터들은 앞서의 2차식중에 변수로 추가되어 구성된 다중 회귀식들의 상관성을 개선 하는데 어떠한 의미도 주어지지 않았으므로 상관성이 가장 큰 (1)식을 SAR식으로 제시하였다. 따라서 살충활성을 가장 잘 설명(98%)하는 L_1 상수를 변수로한 2차식을 Fig. 1에 나타내었으며 그 관계는 다음 (1)식과 같다.

(1)식으로부터 L_1^2 항의 계수값이 음의 값($0 < L_1$)을 보이는 것은 치환기의 길이가 증가할수록 살충활성이 감소될 것임을 암시²⁷⁾하며 L_1 의 적정값(5.22Å)은 Z의 최장축의 길이가 작용점에서 입체적 활성의 저해를 반영하는 상한값이기 때문에 이 값에 가까울수록 활성이 증진될 것이다.

$$pI_{50} = -0.052L_1^2 + 0.543L_1 + 1.500 \quad (1)$$

(0.002) (0.025) (0.074)

(n=20, s=0.02, F=608.57, r=0.993 및 $r^2=0.986$)

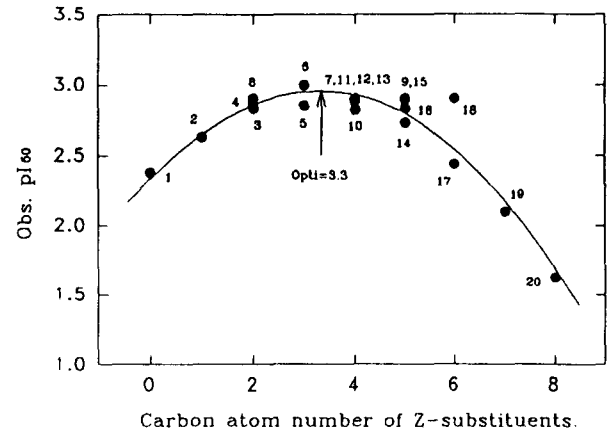


Fig. 2. Relationship between obs. pI_{50} in vitro against Diamond-back moth (*Plutella xylostella* Linnaeus) and number of carbon atom of Z-group. The points are experimental and the solid line is drawn by the equation (2).

L_1 상수가 관여하는 살충활성 반응에 있어서 수용체의 반응점 부분이 치환기의 최장축 방향과 달라서 기질의 치환기와 수용체의 반응점 사이의 상호작용이 입체적으로 원만하지 못할 경우에는 치환기의 길이(L_1) 뿐만 아니라, 폭(B_1)도 중요한 인자가 된다.²⁸⁾ 그러므로 L_1/B_1 이나 또는 B_1/B_1 에 의하여 주어지는 비대칭성 치환기가 살충작용에 미치는 영향을 알아보기 위하여 (1)식중의 L_1 대신에 B_1 상수 또는 (1)식중에 B_1 이 추가된 SAR식들을 검토한 바, B_1 의 계수가 양($0 > B_1$)의 값을 나타내므로 Z의 폭이 클수록 살충작용에 기여함을 예상할 수 있었으나 상관성이 크게 증가되지는 않았다. 그리하여 구체적인 비대칭성 치환기에 대한 요건을 알아보기 위하여 (2)식과 (3)식을 각각 유도하였다.

한편, MR 과 π 를 변수로한 상관성이 매우 좋은($r > 0.960$) 포물선형의 2차 식들로부터 a항의 부호가 음($0 < MR$ 및 π)이므로 MR 상수는 분산력(polarizability)이 아닌 입체효과에 의존적임을 시사하고 있으며²⁹⁾ 생체내 작용점에 도달하는 확률에 관련된 자유에너지의 척도인 π 는 수용체 위치에 위치 특이적으로 소수성적인 상호작용에 관여하는 것으로 믿어진다. 이들 2차 식들로부터 얻어진 MR 과 π 파라미터의 적정값은 각각 $MR=15.70 \text{ Cm}^3/\text{mol}$, 및 $\pi=1.60$ 이었다. 또한 이들 파라미터와 살충활성 관계가 포물선 관계를 나타내는 것은 (S)가 활성을 나타내기 위하여 작용점에 도달하는데 수 많은 lipoidal-aqueous 공유 접촉영역을 가로질러 통과하는 정도가 크기 때문으로 설명된다.³⁰⁾ 생물활성은 대략 소수성(π)과 입체효과(E_s) 그리고 전자효과(σ)의 합으로 설명하고 있는데 (1)식은 입체상수(L_1)에 주로 의존적(95~98%)이므로 그 이외($1-r^2$)는 비교적 작은 σ 와 π 등의 영향이 미칠 것이다.

Z의 크기를 고려하기 위하여 살충 활성값과 Z를 구성하고 있는 탄소 원자수(C)와의 2차식 관계를 Fig. 2에 나타내었으며 그 식은 (2)식과 같다.

$$pI_{50} = -0.068C^2 + 0.460C + 2.342 \quad (2)$$

(0.060) (0.069) (0.137)

$$(n=20, s=0.178, F=34.61, r=0.901 \text{ 및 } r^2=0.812)$$

(2)식으로부터 적정값이 3.3이었으므로 Z의 탄소 원자수가 3개로 구성되었을 경우에 제일 큰 살충활성을 나타낼 것임을 암시하고 있다. 가장 큰 살충활성을 나타낼 것으로 예상되는 구체적인 치환기의 구조를 예상하기 위하여 Z의 1번 탄소에 결합된 곁가지의 유무에 따른 지시변수를 도입하여 유도된 SAR식은 (3)식과 같다. (3)식으로부터 Z-치환기의 1번 탄소원자에 곁가지를 가지고 있는(I₁) 치환체가 곁가지를 가지고 있지않은(I₀) 치환체 보다 살충활성을 증가시키는 방향으로 영향을 미치고 있음을 알 수 있다.

$$pI_{50} = -0.050L_1^2 + 0.520L_1 + 0.054I_1 + 0.022I_0 + 1.522 \quad (3)$$

(0.003) (0.035) (0.043) (0.053) (0.073)

$$(n=20, s=0.02, F=314.50, r=0.995 \text{ 및 } r^2=0.988)$$

이상에서 검토된 바와 같이, 가장 큰 살충성을 나타낼 수 있는 Z-치환기로는 MR, π 및 L₁파라미터의 적정값이 MR=15.70 Cm³/mol, π =1.60 및 L₁=5.22 Å이어야하고 1번 탄소에 곁가지를 가진 비대칭성 치환체이어야 살충활성이 증가 할 것임을 잘(98%) 설명하고 있다. 이와같은 조건을 만족하는 Z는 iso-propyl 치환체(5)로서 다루어진 화합물 중에서 가장 큰 살충활성 (pI₅₀=3.00)을 나타내었다. 따라서 DBM에 대한 살충작용에 미치는 Z의 영향은 주로 입체효과에 의존적인 반면에 곁합을 통한 전자 전달효과(σ)는 매우 적었다. 그리고 SAR식의 유도에 사용된 물리-화학적 파라미터들 사이의 correlation matrix로부터 변수들은 모두 독립적이었음을 확인하였다.

한편, amino기의 Z와 H원자의 물리-화학적 파라미터를 합하여 SAR을 분석한 결과, Z-치환기 만을 검토한 결과와 차이가 없었다. 따라서 후속 연구로 amino기의 Y 및 Z-치환기가 2개의 iso-propyl기로 치환되었을 경우에 살충활성은 소수성(π)에 의존적임을 나타내는 정성적인 결론을 얻음으로써 N,N-diiso-propylamino치환체가 개선된 살충활성을 나타낼 것으로 예상되었다. 그러므로 이 화합물을 새로 합성(C₁₈H₃₆N₂S; Calc(%); C:69.00, H:11.09, N:8.87, Found(%); C:69.23, H:11.32, N:8.93)하여 DBM에 대한 살충활성을 검정한 결과, Obs. pI₅₀=3.90을 얻음으로써 여기서 다룬 1개의 iso-propyl 치환체(5)보다, 대략 77%정도 향상된 살충활성을 나타냄을 확인하였다.³¹⁾

다음 연구로는 Buprofezin에서는 관찰되지 않았던 knock down 현상을 감안하여 acetylcholinesterase의 반응점인 anionic site와 esteratic site에 위치한 serine hydroxyl기와의 곁합³²⁾ 가능성 뿐만 아니라, N,N-diiso-propylamino치환체에 W 및 X-치환기가 다양함에 따른 SAR를 검토함으로써 보다 개선된 살충활성을 나타내는 선도 화합물을 탐색함은 물론, 선택성에 관련된 연구들이 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Worthing, C. R. Ed. (1991) The Pesticide Manual, 9th ed., Published by the British Crop Protection Council, Unwin Brothers Limited, Old Woking Surrey, UK
2. Kenichi, I., Y. Michihiro, K. Hideo and M. Sadafumi (1986) Development of a new insecticide buprofezin. *Nippon Noyaku Gakkaishi* **11**, 287-95.
3. Japan Pesticides (1987), No. 11, Japan Pesticide Information, Tokyo.
4. CA, 98:67135q (1982), JP. 57,169,407
5. Toshiro, A., F. Minoru, M. Sadafumi, I. Kenichi and K. Hideo, (1983) Studies on the mode of action of buprofezin. *Appl. Entomol. Zool.* **18**, 550-2.
6. Uchida, M., T. Asi, and T. Sugimoto (1985) Inhibition of cuticle decomposition and chitin biosynthesis by a new insect growth regulator, buprofezin, in *Nilapar vapalugens stal.* *Agric. Biol. Chem.* **49**, 1233-7.
7. U. Matazaemen. (1987) Mode of action of an insect growth regulator, buprofezin. *Nippon Noegi Kagaku Kaishi* **61**, 1609-11.
8. Valverde-Garcia, A., E. Gonzalez-pradas and A. Aguilera-de-ireal (1993) Analysis of buprofezin residues in vegetables. *J. Agri. Food. Chem.* **41**, 2319-23.
9. Tameo, O. (1992) Degradation of pesticides in a aqueous chlorines and ozone. *Mizu Kankyo Gakkaishi* **15**, 62-9.
10. Shin, G. C., I. E. Hwang and K. S. Hwang (1992) Effect of buprofezin concentration on the formation and reversion of protoplast of *Ganoderma spp.* and *Coriolus versicolor.* *Nongup Kwahak Yongu*(Chungnam Univ.) **19**, 33-9.
11. Shin, G. C., I. E. Hwang and G. S. Seo (1990) Effect of buprofezin on the formation and reversion of protoplast from mycelia of *Pleurotus ostreatus* and *P. sajor-caju.* *Nongup Kwahak Yongu*(Chungnam Univ.) **17**, 77-81.
12. Kubinyi, H. (1993) QSAR:Hansch Analysis and Related Approaches, Ch. 4~5, VCH, Basel.
13. Akira, K. and I. Harukichi (1992) Preparation of thiourea derivatives as intermediate for buprofezin. JP, 0418,006.
14. Sandler, S. R. and W. Karo (1986) Organic group preparations, 2nd ed., Vol. 2, Ch. 7, 206, Academic Press, New York and London.
15. Kim, D. W. *et al.* (1994) Patent pending.
16. Chung, K. C. (1992) Ms thesis, Chungnam National University.
17. MOST (1993) Screening System for New Agrochemicals, 220-286, KRICT.
18. Chou, J. and T. C. Chon (1987), Dose-Effect Analysis with Microcomputers, Biosoft Cambridge, UK.
19. Verloop, A., W. Hoogenstraaten. J. Trpker (1976) Drug Design Vol. VII. 165-206, Academic Press, New York.
20. Hansch, C. and A. Leo (1987), Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley & Sons, New York.
21. Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC: PAR, Biosoft Cambridge, U.K.
22. Molecular Modeling Software, SERENA Software, BOX,

- 3076, Bloomington, IN, U.S.A.
23. Patai, S. (1975) *The Chemistry of Amidine and Imidates*, Ch. 6, John Wiley & Sons, London
 24. Aziz, S. A. and C. O. Knowles (1973) Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. *Nature* (London) **242**, 417-8.
 25. Salvisberg, W., R. Neuwmann and G. Voss (1980) Chlordimeform: Model of toxic action in various developmental stages of *spodoptera littoralis*. *J. Econ. Entomol.* **73**, 193-5.
 26. Magee, P. S. (1983) *IUPAC Pesticide Chemistry Human Welfare and the Environmental*, Vol. 1, 251-260, Pergamon Press, Oxford and New York.
 27. Miyamoto, J. Ed. (1983) *IUPAC Pesticide Chemistry*, Vol. 1, 233-242, Pergamon, Oxford.
 28. QSAR Council (1979) SAR, Quantitative Approach. The Significance in Drug Design and Mode of Action Studies, Ch. 2, 139-141, NanKodo, Tokyo.
 29. Hansch, C., Yoshimoto, M. and M.M. Doll. (1976) SAR in Immunochemistry 4. Inhibition of Complement by Benzylpyridinium Ions. On the Predictive Value of Correlation Equations. *J. Med. Chem.* **19**, 1089-93.
 30. Pennistone, J. T., L. Beckett, D. L. Bently and C. Hansch (1969) Passive permeation of organic compounds through biological tissue; a non-steady-state theory. *Mol. Pharmacol.* **5**, 333-8.
 31. Sung, N. D. and D. W. Kim (1993) Unpublished data
 32. Sung, N. D. (1989) Why does M-methyl Substituted Pesticides show higher insecticidal activity. *J. Korean Agric. Chem. Soc.* **32**, 170-177.

Influence of N-substituted Amino Group on the Insecticidal Activity of 2-(n-Octyl)-3-(n-propyl)isothiourea Derivatives

Nack-Do Sung^{1*}, Kyoung-Chae Jeong², Dong-Ju Jeon³ and Dae-Whang Kim³(¹Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea, ²Sung-Bo Chemical Co., Ltd. Agrochemical Research Center., 504 Moknae-Dong, Ansan Kyungki-Do, 425-100, Korea, ³KRICK, P. O. Box 9, Daedog-danji, Taejeon 305-606, Korea)

Abstract : New twenty 2-(n-octyl)-3-(n-propyl)isothiourea derivatives(**S**) were synthesized which is modified from the insecticidal Buprofezine (Applaud) in the selective insecticidal activities *in-vitro* against Diamond-Back moth (*Plutella xylostella Linnaeus*). The structure activity relationships(SAR) between the insecticidal activity(pl_{50}) and a various physicochemical parameters of the substituent(**Z**) of **S** were analyzed by the multiple regression technique. The activities would depend largely on the MR, π and L_1 parameters. The SAR was rationalized by parabolic function of MR, π , and L_1 constant, where the optimal values of the constants were $L_1=5.22 \text{ \AA}$, $MR=15.70 \text{ Cm}^3/\text{mol}$ and $\pi=1.60$, respectively. The steric effects play an important role in determining insecticidal activity. The SAR suggest that the **S** derivatives having a substituents with a small breadth and an appropriate length as **Z** group showed potent activity. From the results, the iso-propyl group(**Z**) substituent (**5**) with three carbon atom was the most effective compound.

*Corresponding author