

Imidacloprid 유도체 중 imidazol 고리상 *N*-치환체들의 살충활성에 대한 3D-QSAR 분석

성민규¹ · 김세곤 · 성낙도*

¹펩트론(주) 중앙연구소, 충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부
(2007년 7월 17일 접수, 2007년 9월 20일 수리)

3D-QSAR Analysis on the Insecticidal Activities of *N*-Substituents on Imidazol Ring in Imidacloprid Analogues

Min-Gyu Soung¹, Se-Gon Kim and Nack-Do Sung^{*}(¹*Peptron Inc. Research Institute, Doryondong, Daejeon 305-340, Korea., Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764. Korea*)

Abstract: CoMFA and CoMSIA model were derived and reviewed on the insecticidal activities of *N*-substituents (X) on the imidazol ring in imidacloprid analogues at the different alignment condition. Regarding the predictability (q^2 or r^2_{cv}) and fitness (r^2_{nev}) of the two optimized models, the atom based fit (A) alignments were better than that of the field fit (F) alignment and, on the other hand, CoMSIA (A10) model was better than CoMFA (A5) model. Also, from the most optimized CoMSIA (A10) model, the insecticidal activity by *N*-substituents (X) was dependence on the electrostatic field and H-bond acceptor field. It is predicted that, from the contour maps with optimized CoMSIA (A10) model, H-bond acceptors at *ortho*- and *meta*- position will contribute for improving of insecticidal activities and, as the functional groups of carbonyl oxygen atom are charged negatively and positively charged at the *ortho*- position of benzyl group, insecticidal activities will also be improved.

Key words : Imidacloprid analogues, *N*-substituents on the imidazol ring, insecticidal activity against brown planthopper, CoMFA & CoMSIA analysis.

서 론

Imidacloprid는 neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)에 대한 agonist로서 잘 알려진 nitroguanidine계 살충제중의 한 화합물이다(Yamamoto, 1999). 이와 관련한 근래의 연구를 살펴보면 neonicotinoid 살충제들이 곤충과 척추동물 사이의 선택적인 독성 메카니즘에 관한 연구를 위시하여(Tomozawa, 2000) 대사산물(Kanne 등, 2005)과 곤충의 nAChRs(Honda 등, 2006)에 관련한 연구를 보고하기도 하였다. 뿐만 아니라, 수소결합 받게로서 3-fluoropropyl 치환체는 pyridylmethyl 치환체와 유사한 효과를 나타내었으며 imida-

cloprid 보다 낮은 살충활성은 나타낸다는 사실을 보고한 바 있다(Kagabu 등, 2007).

Imidacloprid에 대하여 저자는 전이상태를 모방한 새로운 분자설계를 위하여 넓은 pH영역에서 측정된 속도론적인 자료로부터 가수분해 반응속도식을 유도하고 친핵성첨가-제거반응 메카니즘(Ad_{N-E})을 제안한 바(Sung 등, 1997) 있으며 벼멸구에 대한 imidazol 고리상 3-*N*-치환체들의 살충활성에 근거한 2D-QSAR 모델로부터 살충활성은 소수성 상수의 적정값(π_{opt} = 0.517)과 입체성(B₁)에 의존적임을 보고한 바(Sung 등, 1996) 있다. 최근에는 imidacloprid의 pyridyl 고리상 C₅ 원자에 결합된 치환체(X)들과 nicotinic acetylcholine 수용체(nAChR)와의 결합성에 따른 신경차단 활성에 관한 CoMFA 모델(Sung 등, 2006)은 입체적으로 큰

* 연락저자 : Tel: +82-42-821-6737, Fax: +82-42-825-3306,
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

치환기가 살충활성에 기여할 것으로 설명된 바 있다.

본 연구에서는 벼멸구(*Nilaparvata lugens*)에 대한 imidacloprid의 imidazol 고리상 3-*N*-치환기(X) 변화에 따른 살충활성에 관한 비교분자장분석(CoMFA) 및 비교분자유사성지수분석(CoMSIA) 등, 3차원적인 정량적 구조와 활성관계(3D-QSAR) (Kubinyi, 1993)를 검토하고 살충활성 개선에 관련한 구조적인 특성에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

살충활성과 모델의 유도

기질분자로서 imidacloprid (IUPAC명: 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-3-*N*-nitroimidazolidin-2-ylideneamine) 유도체(Fig. 1)들의 imidazol 고리상 3-*N*-치환기(X)변화에 따른 벼멸구(*Nilaparvata lugens*)에 대한 살충활성과의 관계(SAR)를 검토하기 위하여 살충활성값($Obs.pI_{50}$)은 전보(Sung 등, 1996)의 자료를 활용하였다. 3D-QSAR (CoMFA 및 CoMSIA) 모델은 Sybyl 분자 모델링 (Tripos) 프로그램(Ver. 7.2)으로 유도하였으며 통계적으로 양호한 모델을 얻기 위하여 상관성이 벗어나는 화합물을 test set에 포함시켰다. CoMFA 장으로는 표준장(S) 및 지시장(I) 이외에 부가적인 설명인자로서 소수성장(H), (Kellogg 등, 1991) 그리고 CoMSIA 장으로는 입체장(S), 정전기장(E) 및 소수성장(H) 뿐만 아니라, 수소결합 주계장(D)과 받게장(A) 등, 5가지 특성장의 조합으로 구성된 모델을 유도하였다. CoMFA 및 CoMSIA 모델은 전보(Sung 등, 2006)와 같은 조건과 과정으로 유도되었다. 정렬조건(AF; Atom based fit 및 FF; Field fit)의 한 예로, Fig 2는 AF 정렬상태를 나타내었다.

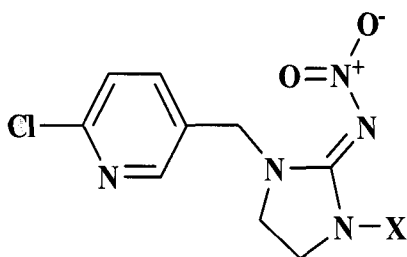


Fig. 1. General structure of *N*-substituents (X) on the imidazol ring in imidacloprid analogues.

등고도와 PLS 분석

유도된 CoMFA 및 CoMSIA 모델들의 정보에 따른 기질 분자내 살충활성 발현 부위에 대한 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 최적화 된 모델들이 가지고 있는 CoMFA 및 CoMSIA 장의 특성을 3차원 공간상에 등고도로 표현하였다. 가장 높은 살충활성($Obs.pI_{50}$)을 나타낸 benzoyl-치환체(12)를 등고도상에 나타내었으며 기질 분자의 구조적인 특성과 살충활성과의 관계를 확인하였다. 여기에서 favor: disfavor의 비율($stdev \cdot coeff$)은 80:20의 비율로 각각 나타내었다. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 구조적 특징에 관한 설명인자와 살충활성($Obs.pI_{50}$)간의 상관관계를 부분 최소자승(PLS) 법(Cramer 등, 1998)으로 계산하였다. 또한, 최적의 주성분 수를 결정하기 위하여 LOO (leave-one-out) 교차확인 과정을 실행하여 예측성(q^2 또는 r_{cv}^2)과 최적의 성분수를 탐색하였다. 이를 근거로 비 교차확인 과정으로 다음과 같은 조건에서 (Scaling: CoMFA standard 및 column filtering: 2.0 kcal/mol) 상관성(r_{ncv}^2)값을 얻었다. 교차확인 결과로부터 squared prediction errors의 합인 PRESS (predictive residual sum of squares)값을 계산하여 예측성을 판단하였다. 통계값 중, n 은 각 회귀분석에 사용된 화합물의 수이고 r 은 상관 계수, r^2 는 유의성이고, q^2 는 예측성, F 는 상관율이며 그리고 s 는 표준편차를 나타낸 것이다.

결과 및 고찰

Table 1에는 기질 분자중 imidazol 고리상 3-*N*-치환체(X)들의 벼멸구(*Nilaparvata lugens*)에 대한 살충활성값($Obs.pI_{50}$)을 정리하였으며 살충활성의 범위는 $Obs.pI_{50}=3.33 \sim 4.80$ 을 나타내었다. 또한, *N*-치환체로서 benzoyl-치환체(12)는 가장 높은 살충활성을 그리고 methyl- sulfonyl-치환체(6)는 최저의 살충활성을 나타내었다. 치환체별로 관측된 살충활성값($Obs.pI_{50}$)과 상이한 정렬조건에서 양호한 통계값을 보인 CoMFA 및 CoMSIA 모델에 의하여 예측된 활성값($Pred.pI_{50}$) 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.)를 Table 1에 정리하였다. 두 모델의 오차(CoMFA: Ave.=0.08, PRESS=0.09 및 CoMSIA: Ave.=0.04, PRESS=0.04)로부터 CoMSIA 모델이 CoMFA 모델보다 양호한 모델이었다.

CoMFA 모델

CoMFA (Cramer 등, 1988a)장의 조합과 grid의 범위

Table 1. Observed neuroblocking activities (*Obs.pI₅₀*) of imidacloprid analogues against Brown planthopper (*Nilaparvata lugens*), predicted activities (*Pred.pI₅₀*) by 3D-QSAR models and their deviations

No.	Substituent (X)	Obs.pI ₅₀	CoMFA		CoMSIA	
			Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	-H	4.72	4.64	0.08	4.72	0.00
2 ^{c)}	-COCH ₃	4.31	4.71	-0.40	4.70	-0.39
3 ^{c)}	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4.04	4.49	-0.45	4.40	-0.36
4	-COCH ₂ Cl	4.85	4.82	0.03	4.81	0.04
5	-CH ₂ OCH ₃	4.27	4.14	0.13	4.22	0.05
6	-SO ₂ CH ₃	3.33	3.41	-0.08	3.32	0.01
7	-SO ₂ C ₆ H ₅	3.68	3.59	0.09	3.66	0.02
8	-CO ₂ CH ₂ CH ₃	4.37	4.45	-0.08	4.44	-0.07
9	-COCH(CH ₃) ₂	4.39	4.25	0.14	4.38	0.01
10	-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	4.08	4.18	-0.10	4.12	-0.04
11	-CH ₂ CH=CH ₂	4.43	4.46	-0.03	4.44	-0.01
12	-COC ₆ H ₅	4.80	4.83	-0.03	4.81	-0.01
13	-CO ₂ C ₄ H ₉	4.55	4.58	-0.03	4.45	0.10
14	-CO ₂ C ₆ H ₅	4.15	4.26	-0.11	4.27	-0.12
ARTS ^{d)} (PRESS ^{e)})			0.08(0.09)		0.04(0.04)	

^{a)}predicted values by the optimized CoMFA model (A5) and CoMSIA model (F10), ^{b)}difference between observed value and predicted value, ^{c)}test set compound, ^{d)}average residual of training set, ^{e)}predictive residual sum of squares of the training set.

Table 2. Summary of the statistical results for CoMFA models in several different field combinations with two alignment types (AF & FF)

Models	CoMFA Fields ^{a)}				NC	PLS Analyses			
	S	I	H	Grid(Å)		r ² _{cv.} ^{b)}	r ² _{ncv.} ^{c)}	SE _{ncv.} ^{d)}	F ^{e)}
A1	✓			3.0	2	0.355	0.736	0.255	12.54
A2			✓	1.5	4	0.561	0.973	0.093	65.15
A3	✓		✓	3.0	2	0.662	0.955	0.106	94.58
A4		✓	✓	3.0	2	0.455	0.927	0.134	56.97
A5 ^{f)}	✓	✓	✓	3.0	2	0.583	0.960	0.099	107.70
F1	✓			3.0	4	0.485	0.994	0.043	296.4
F2			✓	3.0	2	0.656	0.872	0.178	30.66
F3	✓	✓		3.0	2	0.325	0.908	0.150	44.64
F4	✓		✓	3.0	2	0.728	0.950	0.111	85.25
F5	✓	✓	✓	3.0	2	0.651	0.953	0.108	91.29

^{a)}S=standard, I=indicator H=H-bond field, ^{b)}cross-validated r², ^{c)}non-cross-validated r², ^{d)}standard error estimate, ^{e)}fraction of explained versus unexplained variance, ^{f)}optimized CoMFA model.

(1.0~3.0 Å) 및 정렬조건에 따라서 유도된 CoMFA 모델(AF: A1-A5 및 FF: F1-F5)들의 통계값을 Table 2에 정리하였다. AF정렬 조건의 경우, A5모델(r²_{cv.}(q²)=0.583 및 r²_{ncv.}=0.960)이 FF정렬 조건의 F5모델(r²_{cv.}(q²)=0.651 및 r²_{ncv.}=0.953)보다 양호하였다. 적절한 모델의 통계값에 관한 기준은 예측성이 r²_{cv.}(q²)=0.50 이상이고 상관성이 r²_{ncv.}=0.90 이상이어야 하므로 F1 모델의 경우에 상관성은 가장 높았으나 예측성이 너무 낮아서 적절한 모델로 선택되지 못하였다. 또한, F4와

F5 모델의 경우와 같이 예측성이 높았으나 상관성이 낮은 F4 모델은 배제된다. 그리고 통계적으로 차이가 없는 조건에서 모델 중 특성장의 조합수가 많은 경우에는 특성장에 관한 정보를 더 많이 얻을 수 있기 때문에 특성장의 조합수가 적은 모델보다 적절한 모델로 선택될 수 있다. Table 4에는 A5 모델의 CoMFA에 관한 기여도(%)를 정리하였다. A5 모델은 입체장이 59.5%, 정전기장이 32.4% 및 소수성장이 8.1%의 순으로 입체장과 정전기장이 2:1의 비율로 입체장이

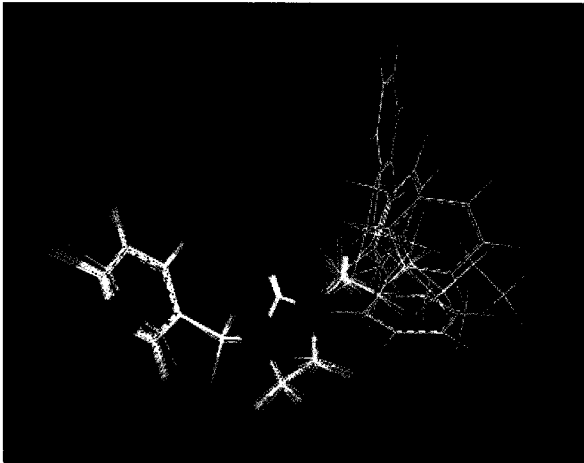


Fig. 2. Alignment of the potential energy minimized substrate structures according to a least-squares atom based fit.

가장 크게 기여하였다($S \gg E \gg H$). 2D-QSAR 분석결과로부터 살충활성은 소수성 상수의 적정값($(\pi)_{opt.} = 0.517$)과 입체성(B_1)에 의존적임을 보고한 바(Sung 등, 1996) 있었다. 그리고 베타말구에 대한 관측된 살충활성값($Obs. pI_{50}$)과 A5 모델에 의한 예측값($Pred. pI_{50}$)과의 비례관계($Pred. pI_{50} = 0.961 + 0.168x$, $n=12$, $s=0.093$, $F=237.893$ 및 $r^2=0.960$)로부터 CoMFA (A5) 모델이 적절한 모델임을 확인 할 수 있었다.

CoMSIA 모델

CoMSIA (Klebe 등, 1994) 장의 조합과 grid의 범위 (1.0~3.0 Å) 및 정렬조건에 따라서 유도된 CoMSIA 모델(AF: A6-A10 및 FF: F6-F10)들의 통계값을 Table 3에 정리하였다. AF 정렬조건에서 가장 적절한 모델

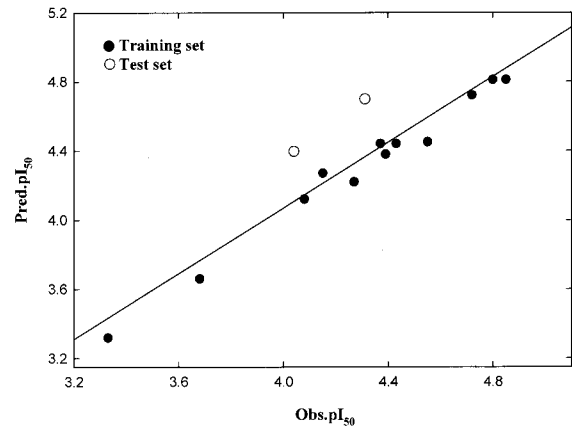


Fig. 3. Relationships between observed insecticidal activities ($Obs. pI_{50}$) and predicted insecticidal activities ($Pred. pI_{50}$) by CoMSIA model A10. (Training set; $Pred. pI_{50} = 0.982 Obs. pI_{50} + 0.079$, $n=12$, $s=0.059$, $F=610.37$, $r^2=0.984$ & $q^2=0.980$).

로는 A10 모델($r_{cv}^2 (q^2)=0.718$ 및 $r_{ncv}^2=0.983$)이었으며 FF 정렬 조건에서는 F10 모델($r_{cv}^2 (q^2)=0.677$ 및 $r_{ncv}^2=0.982$)이었다. 두 모델의 상관성은 같았으나 A10 모델이 F10 모델보다 예측성이 높았다. 그러므로 CoMSIA 분석에서는 네 가지의 CoMSIA장이 조합된 A10 모델이 통계적으로 가장 양호한 모델이었다. Table 4에는 A10 모델의 CoMSIA장에 관한 기여도(%)를 정리하였다. 입체장이 13.3%, 정전기장 40.4%, 수소결합 주계장 10.4%와 수소결합 받게장 35.9%로 전체적으로는 정전기장, 수소결합 받게장, 입체장 및 수소결합주계장의 순서로 영향을 미쳤으며 ($E > A \gg S \geq D$) 입체장과 수소결합 주계장이 1:1, 정전기장과 수소결합 받게장

Table 3. Summary of the statistical results for CoMSIA models in several different field combinations with two alignment types (AF & FF)

Models	CoMSIA Fields ^{a)}				PLS Analyses						
	S	E	A	D	Grid(Å)	NC	r_{cv}^2 ^{b)}	r_{ncv}^2 ^{c)}	SE_{ncv} ^{d)}	F ^{e)}	
A6	✓		✓		2.5	4	0.728	0.958	0.116	39.52	
A7		✓	✓		3.0	3	0.784	0.948	0.120	48.39	
A8	✓		✓	✓	2.5	4	0.744	0.939	0.139	26.97	
A9		✓	✓	✓	3.0	4	0.787	0.962	0.109	44.84	
A10 ^{f)}	✓	✓	✓	✓	2.0	4	0.718	0.983	0.073	101.90	
F6	✓		✓		2.5	4	0.752	0.958	0.115	40.28	
F7		✓	✓		3.0	3	0.783	0.937	0.132	39.57	
F8			✓	✓	2.5	4	0.707	0.875	0.199	12.27	
F9		✓	✓	✓	3.0	4	0.774	0.947	0.130	31.19	
F10	✓	✓	✓	✓	2.0	4	0.677	0.982	0.074	98.21	

^{a)}S=steric, E=electrostatic, A=H-bond acceptor, D=H-bond donor, ^{b)}cross-validated r^2 , ^{c)}non-cross-validated r^2 , ^{d)}standard error estimate, ^{e)}fraction of explained versus unexplained variance, ^{f)}optimized CoMSIA model.

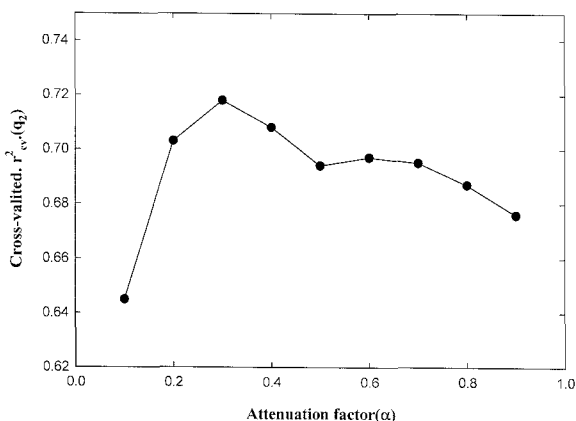


Fig. 4. Variation of predictability q^2 upon changing the attenuation factor, α used in the distance dependence between the probe atom and the atoms of the molecules in CoMSIA model; In all case, the optimum number of components is 4.

이 1:1 그리고 수소결합 주게장과 수소결합 받게장은 1:3 비율로 살충활성에 영향을 미쳤다. 그리고 F10 모델도 A10 모델과 매우 유사한 경향을 나타내었다. 그러므로 수소결합 받게장이 수소결합 주게장보다 3배 이상으로 영향을 미쳤으며 살충활성에 미치는 N-치환체(X)들은 주로 정전기장과 수소결합 받게장에 의존적이었다.

Fig. 3에는 관측값($Obs. pI_{50}$)과 A10 모델에 의한 예측값($Pred. pI_{50}$)과의 비례관계($Pred. pI_{50}=0.982Obs. pI_{50}+0.079$, $n=12$, $s=0.059$, $F=610.37$ 및 $r^2=0.984$)를 나타내었다. 그리고 Fig. 4에는 기질분자내 원자들과 probe atom들 사이의 거리에 의존성인 attenuation factor가 $\alpha=0.3$ 일 때 가장 높은 예측성(q^2)을 나타내는 α 값과 q^2 값과의 관계를 제시하였다. 또한 CoMFA와 CoMSIA 모델의 통계값을 비교한 바, CoMSIA (A10) 모델이 CoMFA (A5) 모델보다 더 양호한 모델이었으며 이는 Table 1의 모델 별 training set에 대한 오차(Ave. 및 PRESS) 값으로부터 이미 예상된 바와 같다.

등고도 분석

최적의 CoMFA 모델 (A5)과 CoMSIA 모델 (A10)이 가지는 특성장들에 의한 기여도를 분석하기 위하여 가장 큰 살충활성을 보인 benzoyl 치환체(12)에 대한 등고도를 Fig. 5과 6에 각각 나타내었다. 먼저, CoMFA 모델 (A5)의 등고도(Fig. 5)에서는 benzoyl 고리상의 *para*- 위치에 입체적으로 큰 치환체가, *ortho*- 위치에는 입체적으로 작은 치환체가 그리고 benzoyl 고리상

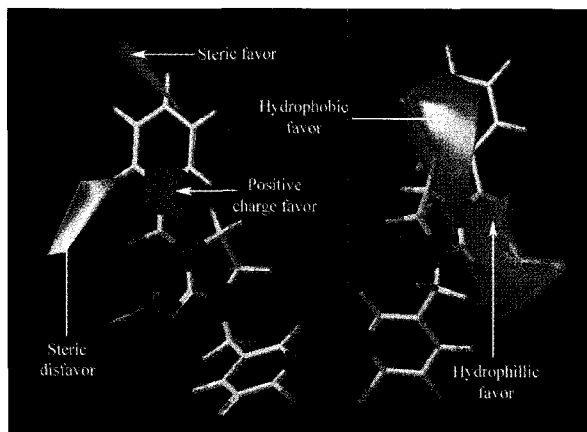


Fig. 5. The contour map of the CoMFA for the insecticidal activities. Left: the standard, indicator and H-bond fields (stdev*coeff) & Right: CoMFA-HINT contour map for hydrophobic field (stdev*coeff). The most active compound (12) is shown in capped sticks.

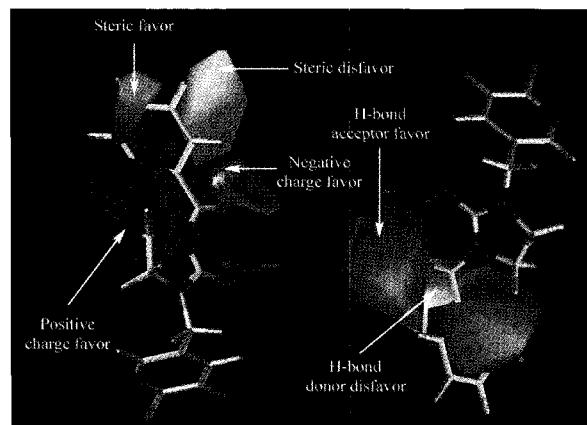


Fig. 6. The contour map of the CoMSIA for the insecticidal activities. Left: for the steric and electrostatic fields & Right: H-bond donor and H-bond acceptor fields (stdev*coeff). the most active compound (12) is shown in capped sticks.

C_1 원자(ipso) 위치에는 양전하가 큰 치환체가 살충활성을 증가하는 것으로 나타났다. 또한, CoMFA-HINT 등고도에서는 benzoyl 고리상에 *ortho*- 및 *para*-위치에는 넓은 부분에 걸쳐서 소수성이 큰 치환체가 그리고 benzoyl 고리의 carbonyl 산소원자 부근에는 작은 영역에 친수성 치환체가 살충활성을 증가시킬 것으로 해석되었다. 가장 적절한 CoMSIA 모델 (A10)의 입체장과 정전기장에 관한 등고도(Fig. 6)에서는 benzoyl 고리상 *para*- 위치에 입체적으로 큰 작용기, *ortho*-와 *meta*- 위치 부근에는 입체적으로 작은 작용기, *ortho*-위치에는 양하전을 띄는 작용기가 그리고 carbonyl기

Table 4. Contributions and their ratio(%) of the optimized 3D-QSAR models

Contribution fields	A5 ^{a)}	A10 ^{b,c)}	F10 ^{b)}
Steric	59.5	13.3	13.5
Electrostatic	32.4	40.4	38.1
Hydrophobic	8.1	-	-
H-bond donor	-	10.4	10.1
H-bond acceptor	-	35.9	38.3

^{a)}CoMFA model, ^{b)}CoMSIA model, ^{c)}the most optimized CoMSIA model.

의 산소원자 부분에는 입체성이 작고 음전하가 큰 작용기가 도입되었을 경우에 살충활성을 증가할 것으로 예상되었다. 또한, 수소결합 주계장과 수소결합 받게장에 관한 등고도에서는 benzoyl 고리상 *ortho*- 및 *meta*- 위치를 포함한 C₁원자(ipsos) 부분과 nitro기 인접까지에 이르는 넓은 범위에 수소결합 받게가 그리고 carbonyl기의 탄소원자 부분에는 수소결합 주계가 아닌 작용기가 살충활성을 증가하는 것으로 해석된다. 한편, CoMSIA 모델 (A10)이 A5 모델보다 양호하였으므로 기여비율(%)로부터(Table 4) 살충활성은 주로 정전기장과 수소결합 받게장에 의존적이었다. 그러므로 3-*N*-치환체(X)들은 benzoyl 고리(X)상 *ortho*- 위치에는 양전하, carbonyl기의 산소원자 부분에는 음전하가 큰 작용기가 그리고 *ortho*- 및 *meta*- 위치에 수소결합 받게가 도입된다면 살충활성을 개선하는데 크게 기여할 것으로 예상된다. 6-chloro-3-pyridyl 고리상 C₅원자에 결합된 치환체(X)들과 nicotinic acetylcholine 수용체 (nAChR)와의 결합성에 따른 신경차단 활성에 관한 CoMFA 모델(Sung 등, 2006)에서는 입체장의 기여비율이 76.4%이었으며 C₅원자에 입체적으로 큰 치환기가 살충활성에 기여할 것으로 설명된 바 있다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2005-100-03005)에 의하여 이루어진 것입니다.

인용문헌

Cramer, R. III., D. E. Patterson and J. D. Bunce (1988a) Comparative molecular field analysis

(CoMFA), 1. Effect of shape on the binding of steroids to carrier proteins, J. Am. Chem. Soc. 110, 5959~5967.

Cramer, R. D., J. D. Bunce and D. E. Patterson (1988b) Cross-validation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. Quant. Struct. Act. Relat. 7, 18~25.

Honda, H., M. Tomizawa and J. E. Casida (2006) Insect nicotinic acetylcholine receptors: Neonicotinoid binding site specificity is usually but not always conserved with varied substituents and species. Agri. Food Chem. 54, 3365~3371.

Kagabu, S., E. Aoki and I. Ohno (2007) Is pyridyl-methyl group of imidacloprid replaceable with fluoroalkyl moiety as a hydrogen-bond acceptor J. Pestic. Sci. 32:128~130.

Kanne, D. B., R. A. Dick, M. Tomizawa and J. E. Casida (2005) Neonicotinoid nitroguanidine insecticide metabolites: Synthesis and nicotinic receptor potency of guanidines, aminoguanidines, and their derivatives. Chem. Res. Toxicol. 18, 1479~1484.

Kellogg, G. E., S. F. Semus and D. J. Abraham (1991) HINT: A new method of empirical hydrophobic field calculation for CoMFA. J. Comput.-Aided Mol. Des. 5, 545~552.

Klebe, G., U. Abraham and T. Mietzner. (1994) Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. J. Med. Chem. 37, 4130~4146.

Kubinyi, H. (1993) 3D-QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Application. Escrom, Leiden Germany.

Sung, N. D., M. S. Kang, H. S. Jang and D. W. Kim (1996) Influence of 3-*N*-substituents (R) on the insecticidal activities of imidacloprid and its Analogues. Agri. Chem & Biotechnol. 39(2), 140~146.

Sung, N. D., S. J. Yu and M. S. Kang (1997) Kinetics and mechanism of insecticidal imidacloprid. Agri. Chem & Biotechnol. 40, 53~57.

Sung, N. D., S. C. Jang and K. S. Choi (2006) CoMFA and CoMSIA on the neuroblocking activity of 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitroiminoimidazolidine

- analogues. Bull. Korean Chem. Soc. 27(11), 1741~1746.
- Tomozawa, M. (2000) Neonicotinoid insecticide receptors. Royal Soc. Chem., 238~240.
- Yamamoto, I. and J. E. Casida Eds.(1999) Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Springer-Verlag, Tokyo.

Imidacloprid 유도체 중 imidazol 고리상 N-치환체(X)들의 살충활성에 대한 3D-QSAR 분석

성민규¹ · 김세곤 · 성낙도*

¹펙트론(주) 중앙연구소, 충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

요약 : 상이한 정렬조건에서 imidacloprid 유도체 중, imidazol 고리상 N-치환체(X)들의 벼멸구(*Nilaparvata lugens*)에 대한 살충활성에 관하여 CoMFA 및 CoMSIA 모델을 유도하고 정량적으로 검토하였다. 두 최적 모델의 예측성(q^2 또는 r_{cv}^2)과 상관성(r_{ncv}^2)은 field fit (FF) 정렬보다 atom based fit (AF) 정렬조건인 모델이 좋았으며 CoMFA (A5) 모델보다 CoMSIA (A10) 모델이 더 좋았다. 최적의 CoMSIA (A10) 모델로부터 N-치환체(X)들에 의한 살충활성은 주로 정전기장과 수소결합 받게장에 의존적이었다. 그러므로 CoMSIA (A10) 모델의 등고도로부터 benzoyl 고리(X)상 *ortho*- 위치에는 양전하, carbonyl기의 산소원자 부분에는 음전하가 큰 작용기일수록 그리고 *ortho*- 및 *meta*- 위치의 수소결합 받게가 살충활성을 개선하는데 크게 기여할 것으로 예측되었다.

색인어 : Imidacloprid 유도체, imidazol 고리상 N-치환체, 벼멸구에 대한 살충활성, CoMFA 및 CoMSIA
