

할로겐 치환체를 활용한 친환경 농약설계 동향

한상빈*

한국과학기술정보연구원 Reseat 프로그램
(2010년 6월 25일 접수, 2010년 7월 26일 수리)

The Design Pattern of Environment-friendly Agrochemicals by Using the Halogen Substituents

Sang-Bin Han*

Reseat Program, Korea Institute of Science and Technology Information, 335 Gwahangno, Yuseong-gu, Daejeon 305-806, Korea

서 론

바이오활성을 갖는 유용성분 개발에는 새로운 구조탐색이 요구되어 때로는 상이한 구조에서 유사한 방제효과가 달성되기도 하지만, 유사구조에서는 효소나 수용체 같은 세포내 다른 단백질과의 작용모드(MoA)에 따라 새로운 바이오활성을 보여, 구조원소나 기능그룹을 달리하면 이화학과 약물역학을 개선하여 약효증진이나 MoA 변화도 가능하다(Jeschke, 2004; 2010).

최근에는 환경과 사용자 친화성 및 경제적 타당성에 적합한 기능그룹으로 할로젠 화합물에 주목하면서 불소화수준에 따라 약효의 통계수준도 유의적인 차이를 보여 할로젠 기능그룹 치환연구는 더욱 활성화될 전망이다(Maienfisch 등, 2004). 농약별 새로운 활성성분(AI) 조사에서 F > F, Cl > Cl > I, Br 순으로 78.5% 이상 치환되어 있고, 상위 20개 판매순위를 조사한 자료에도 살충제 IMI(imidacloprid)를 비롯하여 살균제 tebuconazol과 제초제 acetochlor 등 11개 농약이 포함되어 있다.

현재 모든 농약의 2/3은 할로겐치환 aryl과 hetaryl를 함유하고 있으며, 일부 할로겐화 pyridyl이 상이한 작물보호에 널리 쓰이는 것은 바이오활성을 강화할 수 있기 때문에 3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyl 잔기를 함유한 살균제 fluazinam, 살비제 fluazuron 및 제초제 haloxyfop-*P*-methyl 등이 있으며, 이들 할로겐치환 중간물질 합성법 발전에는 많은 비용과 시간이 소요되었다(Shimizu 등, 2005).

염소하나 촉매 수소화 반응, Cl/N과 Cl/O 교환, Sandmeyer 반응, Suzuki 교차커플링 같은 다른 코어반응과의 조합으로 불소를 함유하는 다양한 빌딩블록을 구축할 수 있었으며, 이 같은 노력으로 CHF₂O-, CF₃O-aryl 불소화 치환체를 현대농약에 도입하면서 trifluoromethoxybenzene은 산업차원에서 생산되고 있다(Leroux 등, 2008; Jeschke 등, 2007).

할로겐 치환체 효과

현대 농약설계에서 할로겐 원자나 치환체 사용은 바이오활성 분자 효율을 현저히 증가시킬 수 있기 때문에 Fig. 1과 같이 상이한 농약에서 입증되었다(Purser 등, 2008). Triazole(R = H)은 바이오활성이 낮으나 phenyl *para* 위치에 Cl 도입은 높은 살균활성을 triadimenol에서 보였으며, 살충제 IMI처럼 nAChR 활성 효과기에 필요한 중요구조는 3-pyridinylmethyl 치환체의

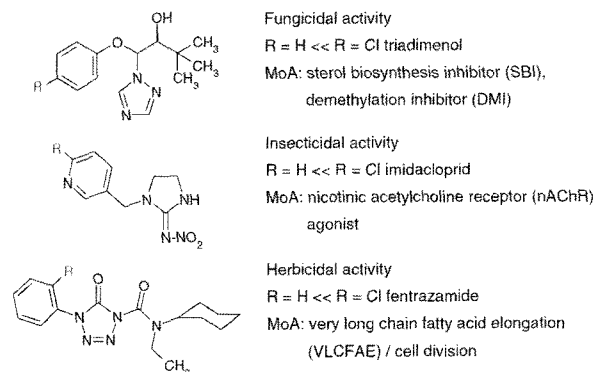


Fig. 1. Commercial products obtained by incorporation of chlorine (R) into the non-halogenated aryl (hetaryl) moiety.

*연락처 : Tel. +82-42-869-0692, Fax. +82-42-869-0699
E-mail: jajook@reseat.re.kr

6위치에 Cl 도입으로 달성되었다. 또한 *N*-phenyltetrazolinone (R = H)을 출발물질로 제조제 fentrazamide ortho 위치에 Cl을 도입하면 약효는 크게 증가되었다.

할로겐 원자나 치환체 도입으로 바이오활성에 크게 기여하였으며, 접근 가능한 이온쌍이나 음하전 할로겐은 수소결합 수용체로 복합체를 형성한다(Adams 등, 2004). 분자표면 정전기 전위를 기반으로 거동윤곽이 제시되었으며, 불소는 음하전 공(ball)처럼 거동하여 수소결합 수용체로만 작용한다. 다른 할로겐원소는 음하전 수평벨트처럼 할로겐 결합방향과 마주하는 양성부위에서 보다 적극적인 반응을 보여 접근 각에 따라 수소결합 도너나 수용체로 작용한다. 양하전대의 면적과 크기는 할로겐 원자 사이즈에 따라 증가하여 요오드는 수소결합 도너로서 강력한 상호작용을 한다. 한편 불소는 높은 전기음성도와 작은 사이즈를 가져 2s, 2p 궤도와 탄소 간에 탁월한 매치로 이온쌍 전자와 3개 불소가 견고하게 결합하여 불소인자라 한다.

가. 입체효과

탄소와 할로겐 결합(C-Hal bond) 길이는 Table 1과 같이

Table 1. Bond lengths, van der Waals radius and total size of carbon halogen bond

Bond	Length (Å)	van der Waals radius (Å)	Total size (Å)
O-H	0.96	1.20	2.16
C-H	1.09	1.20	2.29
C=O	1.23	1.50	2.73
C-F	1.35	1.47	2.82
C-O	1.43	1.52	2.95
C-Cl	1.77	1.80	3.57
C-Br	1.93	1.95	3.88
C-I	2.14	2.15	4.29

C-I > C-Br > C-Cl > C-F 순으로 증가한다. C-F 결합 총 사이즈는 2.82 Å으로 적고 반데르발스반지름은 1.47 Å으로 C-O(1.52 Å), C=O(1.50 Å)와 유사하여 불소는 수용체나 효소기질 인식에 필요한 입체구조 조건의 바이오활성 분자를 모방할 수 있다(Biffinger, 2004). 따라서 불소치환은 타깃단백의 결합향상을 위해 활용빈도가 증가하고 있다.

불소원자는 demethylation inhibitor(DMI) triazole 살균제 flutriafol에 필수 3차 산 그룹의 케미컬 isostere로 도입되었고, 3개 불소를 함유한 아날로그는 전반적인 스펙트럼이 감소되어도 바이오활성은 일부 보유한다. 또한 수산그룹과는 달리 유기불소는 매우 빈약한 수소결합 수용체로 도너역할을 하지 않는다(Dunitz, 2008). 수소원자의 불소원자 치환은 입체성에 가장 공통적으로 적용하고 있으며(O'Hagan, 2008), C-F는 산소나 질소보다 약하게 관찰되지만 수소결합 상호작용에 참여할 수 있다. 따라서 C-F ↔ H-C와 같은 상호작용은 결정공학의 디자인 원칙으로 제시되었음에도 불구하고 C-F 그룹과 HO나 NH 도너간의 수소결합 존재논란은 지속되고 있으나, 불소는 분자형태의 치환효과를 여전히 발휘하였다.

토양분해 반감기 같은 환경에서의 2, 6위치 불소원자의 입체 효과 이점은 이들 원자존재에 기인되어 Dimilin 등은 살충제 diflubenzuron과 유도체 *N*-2,6-dichlorobenzoyl를 검토한 바 있다. Benzoyl phenyl urea(BPU)와 유사한 diflubenzuron은 산성에는 안정하나 pH 9~10에서 DT₅₀은 2~3일로 Fig. 2와 같이 2,6-difluorobenzoic acid와 *N*-(4-chlorophenyl)urea로 가수분해하였다. 이에 반하여 낮은 활성의 *N*-2,6-dichlorobenzoyl는 2,6-dichlorobenzamide과 4-chloroaniline 분해에 6~12개월이 소요되어 이들 BPU는 상이한 대사경로가 관찰되었다.

CF₃ 그룹은 methyl과 difluoromethyl 및 isopropyl과 *tert*-butyl 그룹간의 관계보다도 상대적으로 큰 반데르발스 용적을 갖는다(Seebach, 1990). 후자의 경우 perfluoroisopropyl과는 비교할만한 사이즈를 갖고 있으며, *ortho*, *ortho'*-치환 biphenyl 유도체의 회전에너지 조사에서 CF₃ 그룹은 isopropyl

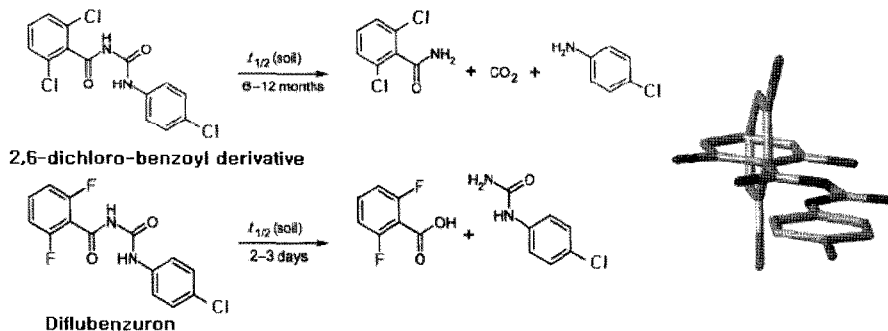


Fig. 2. Soil degradation of BPU depending upon the halogen substituents.

보다 다소 큰 용적을 지지하였고(Leroux, 2004), X-선 결정 데이터에서는 *isobutyl* 그룹과 유사하였다.

나. 전자효과

1) 할로겐 전기음성도와 원소 및 그룹선택

전기음성도가 가장 큰 불소의 수소치환($F=4.0 > O=3.5 > CF_3=3.3 > N\sim Cl=3.0 > C_6F_3\sim Br=2.8 > S\sim I=2.5$) 순위는 결합에서 높은 이온특성과 강력한 극성($\delta^+C-F\delta^-$)으로 분자 입체구조와 전자성질을 대체하여 인접 기능그룹의 산성, 염기성 및 결합강도 같은 물리적 성질에도 영향을 미친다.

비 결합 전자쌍과 견고하게 결합한 3개 불소치환체는 전자세트와 연루되어 방향족시스템의 ^+M 이나 ^+In 과 α -carbocation 안정화($=C^+-F \leftrightarrow =C=F^+$ 상대안정성, $^+CHF_2 > ^+CH_2F > ^+CF_3 > ^+CH_3$)의 push 효과와 β -carbocation 불안정화나 음성 초공액(hyperconjugation) 같은 pull 효과 모두를 갖는다. CF_3 그룹처럼 4면의 전이 상태 안정화에 불소영향과 단백 가수분해 예방은 인접 양하전 형성에 의한다.

2) 탄소 할로겐 결합의 극성효과

염소나 불소가 탄소원자와 결합하면 분자의 다른 부분에서 전자를 끌어 당겨 탄소 할로겐결합(C-Hal)의 거대 쌍극자모멘트(μ)를 발생할 수 있고, 그 순위는 C-Cl(1.56) > C-F(1.51) > C-Br(1.48) > C-I(1.29)로 조사되었으며, C-Cl 결합이 가장 강한 극성을 보였다.

3) pKa 값에 미치는 영향

분자에서 산이나 염기그룹의 불소치환체 위치에 따라 로그단위 pKa 변화로 흡수성을 개선할 수 있음이 관찰되었다(Böhm 등, 2004). 선형이나 고리아민은 β -, γ - F 치환으로 [$X-CH_2-NH_3^+$: $X=CH_3(pK_a = 10.7) > X=CH_2F(pK_a = 9.0) > X=CHF_2(pK_a = 7.3) > X=CF_3(pK_a = 5.7)$] 매우 낮은 염기성을 가져 이 유도효과는 δ -치환 pKa에도 영향을 미친다.

빈번한 pKa 변화는 수용성 같은 이화학성이나 결합친화력, 흡수, 분배, 대사의 약물역학 및 안전에 관한 이슈 등 수많은 파라미터에 강력한 영향을 미친다. 현대농약에서 AI의 할로겐결합은 리간드결합이나 인식 상호작용에 현저한 잠재력이 입증되었다.

4) 대사와 산화 및 열 안정성개선

할로겐결합의 안정화 잠재력은 유기결정 자기조립에 관여하는 평균 수소결합보다 절반이상 큰 것으로 평가되었다. C-H (416 kJ/mol), C-C(348kJ/mol), C-N(305 kJ/mol), 기타 할로

겐 결합(C-Cl 338 kJ/mol, C-Br 276 kJ/mol, C-I 238 kJ/mol)을 비교하여도 C-F 결합에너지는 485 kJ/mol로 대사분해나 산화 및 열 안정에 현저한 영향을 미친다. Monohalogenalkane에서 C-F 결합은 C-Cl 결합보다 거의 100 kJ/mol 강하고 다른 이질결합 해리에너지도 130 kJ/mol 이상 현저하게 높았다.

Phenyl 링 산화대사의 공통된 문제점으로 *para* 위치 불소치환은 다양한 기질의 안정성을 증가시킨다. 다양한 방향족 치환체의 안정성인 Hammett δ 지수는 할로겐 원자나 치환체가 산화, 가수분해 및 분해에 있어 다른 잔류기보다 상대적으로 강력한 영향력을 보였다. 전자유인 CCl_3 , CF_3 , CF_3O , CHF_2O , CF_3CO , CF_3SO_2 그룹은 산화성 공격으로 방향족 링을 안정화시킬 수 있지만 과다하게 유인하는 그룹은 친핵 공격에 감수성을 보인다. 한편 CCl_3 , CF_3 및 CF_3O 는 자재화합물 공격에도 매우 안정되어 바이오활성분자나 분절은 치환체 특이 그룹을 가지고 있다.

농약의 바이오이용성 측정에서 대사안정성은 핵심인자 중 하나로서, P450 시토크롬 효소처럼 신속한 산화대사는 바이오이용성을 제한한다. 따라서 이 같은 문제점극복의 반응부위 차단에는 할로겐 원자를 자주 도입하며 29-fluorostigmasterol 같은 pro-insecticide 제조에서는 C-F 결합의 대사안정성을 이용할 수 있다.

Triazolopyrimidine 계열 제초제 diclosulam은 Fig. 3과 같이 triazolopyrimidine 링 7위치 불소치환체에 따라 상이한 대사경로를 갖는다. OH기는 목화에서, 콩은 homoglutathione 공액으로, 보리와 옥수수 4' 위치 aryl 수산화작용 해독으로 우세경로를 보였다.

다. 이화학성에 미치는 영향

1) 분자 지용성

지용성은 *in vivo*에서 농약전이나 막을 통한 능동적 확산을 증강시켜 흡수나 섭취 같은 약동학적 거동을 지배하는 핵심 파라미터이다. 농약에 할로겐 원자나 치환체 존재는 지용성 증가로 바이오이용성을 높여주지만, 이것은 π 전자와 상호 작용하는 불소화 aryl이나 hetary 시스템이 관련된 효과로 생각되고 있다.

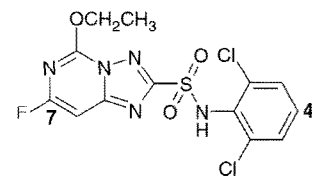


Fig. 3. Herbicide diclosulam.

염소나 불소 같은 할로겐 도입은 수용성과 지방배지 간 바이오활성 기질분포의 소위 파인튜닝(fine-tuning)에 매우 중요하다. 이러한 맥락에서 불소치환그룹의 빈약한 분극(polarizability)은 상 거동에 중대 역할을 한다. 중추신경계(CNS)에 작용하는 수많은 살충제는 fluorophenyl이나 CF₃, CF₃X(X = O, S) 같은 친유 기능그룹 중 하나를 가져 농약의 CNS 침투를 향상시켜 전반적인 약물역학에 기여한다. 따라서 인력을 갖는 CF₃O-aryl 부분제조는 화합물의 막 투과력을 개선할 수 있다.

CF₃나 CF₃O 치환체처럼 할로겐 원자도 지용성을 증가시킬 수 있으며 Table 2에서와 같이 단일 불소원자는 파라미터를 어느 방향으로도 변화시킬 것으로 보인다. 친유 4-CF₃-phenyl을 갖는 pyrasulfotole는 HPPD(4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase)를 억제하는 제초제이다(Schmitt 등, 2008; Schulte 등, 2008)(Fig. 4).

Table 2. Lipophilicity increments π as assessed for mono-substituted benzenes C₆H₅-X

Substituent X	π	Substituent X	π
OH	- 0.68	CF ₃	+ 0.88
COOH	- 0.32	Br	+ 0.89
H	- 0.00	CF ₃ O	+ 1.04
F	+ 0.14	I	+ 1.12
CF ₃ SO ₂	+ 0.55	SF ₅	+ 1.23
CH ₃	+ 0.56	CF ₃ S	+ 1.44
Cl	+ 0.71		

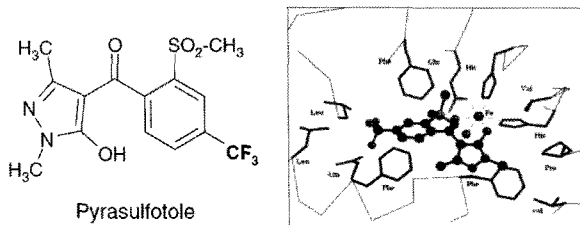


Fig. 4. Pyrasulfotole and its molecular interaction with the herbicide target HPPD.

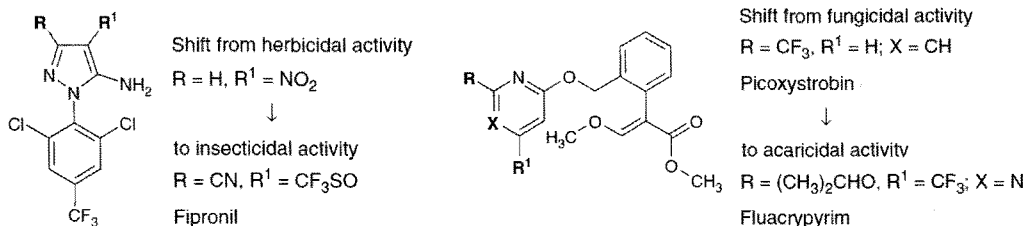


Fig. 5. Examples from herbicidal *N*-aryl-pyrazole and fungicidal methoxyacrylate for halogen-group induced shift in biological activity.

결정구조에 따라 철 원자와 함께 활성부위 4-HPPD는 7개 β-가닥으로 구성되어 뒤뜰어진 β-시트 내에 위치하였다. 철은 2개 히스티딘(His), 1개 글루탐산(Glu) 잔류기, 물분자 및 2개 산소원자 억제제가 전이 상태의 산소위치를 대신하면서 8 배위로 결합하였다. Pyrazolone hydroxyl과 benzoyl oxygen 모두 촉매 철 이온과 직접 상호작용하고, heteroarylcarbonyl 부분 4위치 CF₃ 그룹은 소수성 단백질자의 4Å보다 작게 위치하여 소수효과를 발휘하였다(Freigang 등, 2008).

Methyl 아날로그에 비하여 지용성 증가나 월등한 대사안정성은 활성프로파일 개선을 유도한다. 포화지방족 그룹의 단일 불소화나 3개 불소화는 지용성을 감소시키지만 높은 불소화 아릴그룹은 지용성 증가에 도입되었고, 살충제 flubendiamide에 4-per-fluoroisopropyl-2-methylphenylamine 도입이 대표적인 사례이다.

2) 공간 해체원칙 분류

분자 내 치환체의 체계적 변이는 다양한 연구주제가 되어 왔다. 유연한 합성과 경제적 고려사항이외에도 할로겐과 치환체는 극성, 사이즈, 수소결합능력과 같은 기본성질을 바탕으로 선택되었다. 따라서 ① F~SH와 C≡CH, ② Cl, Br, I~CF₃ 및 NCS, ③ CF₃SO₂~CH₃SO₂와 NH₂SO₂, ④ CF₃O~CH₃OCO와 CH₃CONH, ⑤ CF₃S~phenyl-O와 phenyl-CO 유사성을 활용하여 해체원칙에 적용할 필요가 있다.

일부 사례는 sulfonylurea와 triazolone 제초제에서 볼 수 있는데 propoxycarbazone-sodium의 2-CH₃OCO와 flucarbazone-sodium의 2-CF₃O의 성공적인 교환을 들 수 있다.

라. 바이오활성 변이에 미치는 영향

N-aryl-pyrazole계 제초제와 methoxyacrylate계 살균제의 적절한 할로겐 치환체는 Fig. 5와 같이 바이오활성을 변화시킬 수 있다. 제초활성을 갖는 NO₂를 CF₃S 그룹으로 치환하면 살충력을 갖는 유도체로 전환되었고, 이 구조는 살충제 fipronil과 4위치에서 유사성(R¹ = CF₃S와 CF₃SO)이 밝혀졌다.

한편 methoxyacrylate계 살균제 picoxystrobin을 2-isopropoxy-4-trifluoro-6-pyrimidinyl로 치환하면 살미제 fluacrypyrim이 생성되었다. 따라서 할로겐 원자나 치환체 영향력은 비 할로겐 아날로그보다 강력한 바이오활성을 주도하였다.

살충제

가. 전압작동나트륨통로(vgSoCh) 조정자

합성 pyrethroid 개발에는 할로겐 원자나 치환체[CF₃, CHF₂O, CF₂BrO, (CF₃)₂C-HOCO, 할로겐화 aryl] 도입이 크게 기여하였다. 1950년대 1세대 천연 살충제 pyrethrin의 pentadienyl 사이드체인을 단순화하거나 축소하여 보다 안전한 pyrethroid를 합성하였으며, 이들 pyrethroid는 vgSoCh 개방을 연장하여 신경시그널을 차단한다(Soderlund, 2008).

대다수 합성 pyrethroid 살충제는 단일 케미컬그룹에 속하며, 게다가 천연 pyrethrin의 일반구조 A, B타입 pyrethroid 에스테르 및 비 에스테르 C타입이 세계적으로 Fig. 6과 같이 등록되어 있고 모든 chiral 센터는 단순화를 위해 삭제되었다. 현재 40%는 할로겐 치환체가 없지만 60%는 주로 염소나 불소와 염소가 혼합된 치환체를 가지고 있다.

1) A 타입 pyrethroid

Cyclopentenyl 알코올 그룹을 치환한지 20년 이상 경과된 후 phenoxybenzyl 알코올 R¹에 α-cyano 치환체 삽입과 dichlorovinyl 도입으로 살충제 permethrin과 cypermethrin이 개발되었고, dibromovinyl을 도입한 deltamethrin은 살충 활성이 Table 3과 같이 크게 향상되었다.

1980년 불소함유 cyfluthrin이 최초로 출시되었고, 이를 계기로 pyrethroid계 살충제의 4-fluoro-3-phenoxybenzyl 치환체는 불소화 알코올을 직접 수정할 수 있어 다양한 이성체를 합성하게 되었다. Cypermethrin에 비하여 cyfluthrin은 목화 해충 방제에서 1/3만 치리가 가능하였던 것은 3-phenoxy 치환체 4위치에서 불소효과로 뒤떨어지면 수용체에서 보다 활성적인 상호작용(Fig. 6a)을 하기 때문이다.

1980년대 CF₃ 함유 pyrethroid 살충제 λ-cyhalothrin을 시작으로 출시되면서 살충활성은 CF₃(Cl)C > CF₃(F)C = Cl₂C = F₂C > CF₃(CF₃)C 순으로 조사되었다. λ-cyhalothrin에 CF₃ 그룹 존재는 초식 진드기에도 효과를 보였다. Biphenyl 타입의 pyrethroid 살충제 bifenthrin은 (Z)-(1RS)-cis-isomer 혼합체를 부분 분해하여 가장 중요한 흰개미살충제 중 하나가 개발되었다. Fig. 6b와 같이 bifenthrin의 3-phenyl 치환

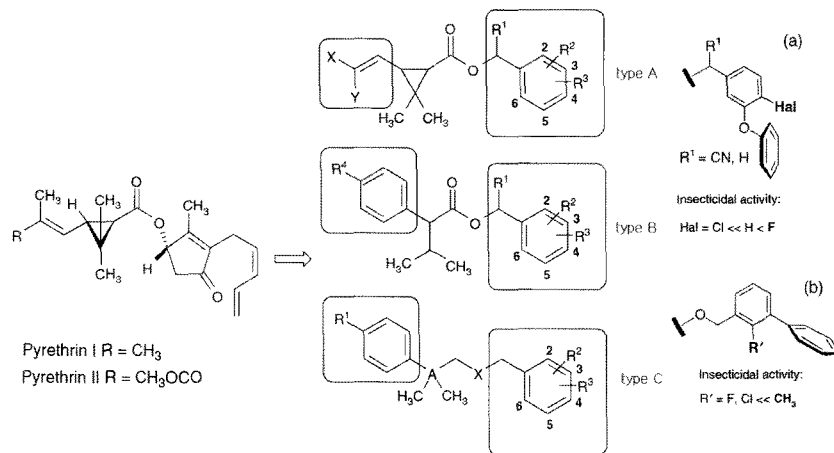


Fig. 6. Structural evolution of synthetic pyrethroids (types A to C) from pyrethrins I and II : (a) cyfluthrin and (b) bifenthrin.

Table 3. Halogen-substituted pyrethroids of type A

Common name	Introduced year	X	Y	R ¹	R ²	R ³
Permethrin	1977	Cl	Cl	H	H	3-PhO
Cyfluthrin	1980	Cl	Cl	CN	F	3-PhO
λ-Cyhalothrin	1984	CF ₃	Cl	CN	F	3-PhO
Bifenthrin	1986	CF ₃	Cl	H	2-CH ₃	3-Ph
Trifluthrin	1988	CF ₃	Cl	H	2,3,5,6-F ₄	4-CH ₃
Acrinathrin	1991	H	(CF ₃) ₂ CHOCO	CN	H	3-PhO

체가 뒤틀린 것은 *ortho* 위치 methyl 그룹의 입체효과에 기인된다.

Dihalogenvinyl를 (CF₃)₂CHOCOHC 그룹으로 치환한 살충제 acrinathrin은 광범위한 범위의 초식진드기 유충과 성충을 비롯하여 다양한 흡즙해충도 방제가 가능하다. λ-cyhalothrin 산성부분을 확대 이용한 tefluthrin의 (Z)-(1*RS*)-*cis*-isomer는 안정성과 휘발성, 신속한 침투 및 수용성을 최적화 할 수 있었다.

2) B 타입 pyrethroid

Table 4의 라세미체 fenvalerate는 비 침투성 살충·살비제로 접촉과 위 독성으로 인시, 초시류 같은 씹거나 흡즙 및 천공해충 방제에 유용하여 목화, 감자 등 다양한 작물에 처리되고 있다.

(2*S*, α*S*)-fenvalerate 이성체 esfenvalerate는 인시해충의 살충효과가 향상되어 ha 당 fenvalerate 30~150 g 사용량을 20~30 g로 줄일 수 있었으며, fenvalerate의 difluoromethyl 유도체 flucythrinate(R₄=CHF₂O)는 탁월한 잔류효과로 광범위한 스펙트럼의 살충작용을 하였다. 또한 flucythrinate의 phenoxy 잔기 4위치에 Br 원자도입은 쥐의 급성경구독성 (LD₅₀)을 67~81 mg/kg에서 1,000 mg/kg으로 크게 완화하였고 사과응애 *Panonychus ulmi*(Koch), 점박이응애 *Tetranychus telarius* L. 같은 응애 종에 대한 추가 살충효과를 보였다.

3) C 타입 pyrethroid

Table 5와 같이 할로겐 원자가 없는 비키랄성 etofenprox 역시 pyrethroid처럼 살충활성을 보여 많은 이점과 함께 농약 시장에 출시되었고, ethoxy 그룹 R¹에 2개 F와 1개 Br을 도입한 halfenprox는 바이오활성 변화와 함께 양호한 살비활

성을 보였고, 토양반감기(DT₅₀)도 etofenprox 6일과 유사한 10일이었다.

유기실리콘 pyrethroid(X=CH₂, A=Si)의 eflusilanate는 비교할만한 수준의 살충효과와 함께 어류와 포유류에 대한 독성을 현저히 낮출 수 있었다.

나. 니코틴아세틸콜린 receptor(nAChR) 작용제

생물학과 농업에서 nAChR 작용제를 이용한 각종 학술자료나 교과서로 발간된 사례는 지난 10년간 수없이 많다(Jeschke 등, 2007; 2008). Chloronicotinyal 살충제(CNI) 서브클래스에는 IMI 같은 살충제가 우세하고, 더욱이 최근에는 스트레스 차폐효과의 MoA가 밝혀지면서 식물의 적절한 생물학적 및 무생물학적 스트레스 노출에 기여하였다(Thielert, 2006). 또한 thiocloprid는 벌과 같은 유용곤충에 호의적인 독성을 보였으며, 탁월한 살충활성은 CPM(6-chloro-3-pyridinylmethyl) 잔기를 *N*-nitroguanidine, *N*-cyanoamidine과 같은 상이한 타입의 약리작용시스템과 커플링으로 달성할 수 있었다.

IMI CPM에 불소 추가도입은 흡즙곤충 살충효과를 변화시켰으나 5 위치 불소원자는 복숭아혹진딧물 *Myzus persicae*에 대한 강력한 살충효과를 보였고, 위치에 따라 5-F(LC₉₅=8 mg/l) > 6-F > 2-F 순위를 보였다. 한편 2-F는 5-F 보다 블랙빈진딧물 *Aphis gossypii* Glov.에 강한 살충활성으로 LC₉₅는 0.25 mg/l이었다.

3-pyridinylmethyl 잔기 6위치 염소를 불소, 브롬, 요오드로 치환하면 CNI 구조와 같은 살충활성을 보였다(Jeschke, 2004). 이상은 연체동물에서 분리한 아세틸콜린 결합단백(AChBP)으로 설명할 수 있고, nAChR 막 폭과 조합하면 적합한 구조와 기능으로 대응할 수 있다.

최근에는 해수 연체동물 결합부위에서 IMI나 Thiocloprid의

Table 4. Halogen-substituted pyrethroids of type B

Common name	Introduced year	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Fenvalerate	1976	CN	H	3-PhO	Cl
Flucythrinate	1981	CN	H	3-PhO	CHF ₂ O
Esfenvalerate	1986	CN	H	3-PhO	Cl
Flubrocylthrinat	1992	CN	H	3-(4-Br-Ph)O	Cl

Table 5. Halogen-substituted pyrethroids of type C

Common name	Introduced year	X	A	R ¹	R ²	R ³
Etofenprox	1976	O	C	CH ₃ CH ₂ O	H	H
Eflusilante	1981	CH ₂	Si	CH ₃ CH ₂ O	4-F	3-PhO
Halfenprox	1986	O	C	CF ₂ BrO	H	3-PhO

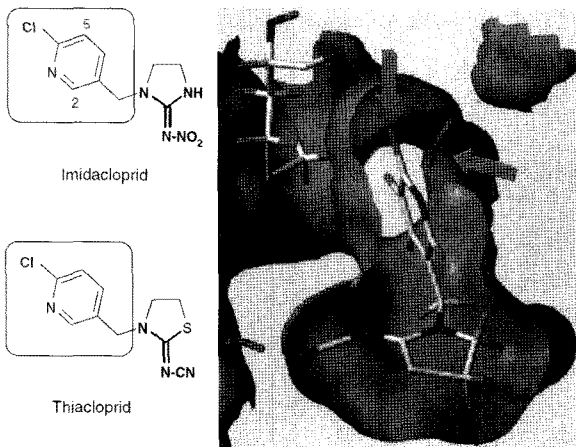


Fig. 7. Structures of two members of the subclass CNIs IMI and Thiacloprid; the right is shown in the binding site of mollusc AChBP. Blue arrow: room for different halogen sizes, red arrow: water-mediated *H*-bond (Talley et al. 2008).

CNI와 상호 작용하는 AChBP 결정분석에서 3-pyridinylmethyl 부분 6 위치에는 상이한 할로겐 사이즈의 룸(청색 화살표)이 Fig. 7과 같이 존재하였다. 또한 CPM 부분의 pyridine 질소 원자 부근에서 물이나 용매분자가 관찰되었고 루프 B, E 아미노산 또는 모두의 골격에 물 중재 수소결합(적색 화살표)을 형성하였다.

다. Ryanodine receptor(RyR) 효과기

일본에서는 제초제 pyrazine dicarboxamide를 연구하던 중 인시해충에 대한 BDCA(benzodicycarboxamide) 3 위치 nitro 그룹의 살충활성이 발견되었고, 할로겐 원자와 치환하면 I > Br > Cl > F 순으로 살충활성을 보였으며, 이 순위는 phenol 링을 공격하는 할로겐 원자의 반데르발스 부피 19.64 cm³/mol, Br 15.12 cm³/mol, Cl 12.0 cm³/mol, F 5.8 cm³/mol와 일치하였다.

더욱이 2-methylanilide 부분 *para* 위치에 친유치환체를 갖는 화합물은 높은 활성을 보였고, 불소, CF₃, CF₃O, (CF₃)₂CF

그룹은 살충활성을 현저히 개선하였으나 작물보호에서는 특이한 경우로 결과적으로는 methylsulfonylalkylamide을 Fig. 8과 같이 도입한 flubendiamide가 2006년 출시되었다(Hamaguchi 등, 2007; Tohnishi 등 2005).

Flubendiamide는 노랑초파리 *Drosophila melanogaster* 가 RyR을 CHO(Chinese hamster ovary) 세포에 발현하는 것처럼, 회색담배나방 *Heliothis virescens* 뉴런에서 분리한 세포 밖에서는 Ry에 민감한 일회성 세포질 Ca²⁺를 유도하는 것이 발견되었으나 쥐 심장세포 H9C2 라인에서는 보이지 않고 RyR 서브타입 2, 3을 내생적으로만 발현하였다.

회색담배나방 날개근육 미소체 막에 대한 결합연구에서 flubendiamide는 allosteric 메커니즘의 Ry 결합으로 Ca²⁺ 조절과 같은 명확한 Ry 결합부위에서 상호 작용하였다. 또한 이 살충제는 새로운 MoA로 곤충의 Ry에 민감한 세포내 Ca²⁺ 방출통로를 선택적으로 활성화하고 포유동물 RyR 서브타입은 완전히 불활성화는 탁월한 독성프로파일을 보였다.

따라서 flubendiamide는 인시해충의 광범위한 스펙트럼 방제가 가능하고(Hirooka 등, 2007; Ebbinghaus, 2007), 외관상은 유충살충제로 보이나 유익한 곤충에는 안전하여 작물에 널리 활용되었다. 신속한 작용과 약효지속으로 다른 살충제 계열과는 교차내성이 없어 그동안 방제가 곤란하였던 인시해충의 내성관리전술의 유일한 톨이기도 하다(Nauen 등, 2007).

살균제

최근에는 과거 복합부위 접촉살균제에 비하여 저 용량처리로도 진균 식물병원체를 보다 효과적으로 방제할 수 있으며, 이들 농약 대부분은 침투성으로 식물조직에서는 상이한 식물부위의 도관을 통하여 추가교란이 가능하다. 더욱이 할로겐 치환체는 살균활성화합물의 이화학적 거동에 현저한 영향을 미칠 수 있다.

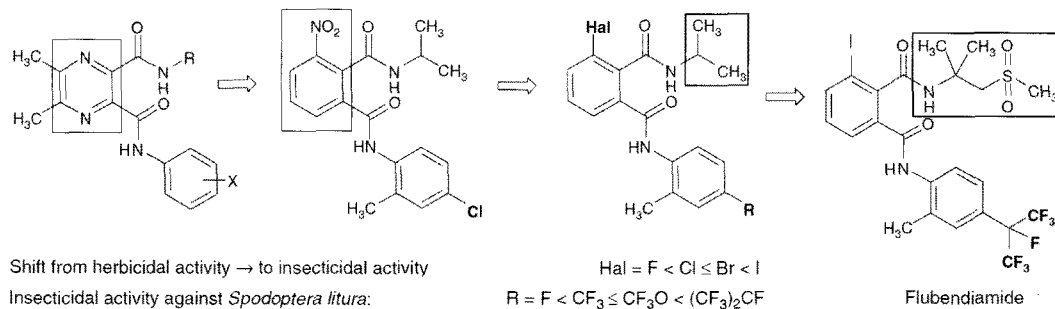


Fig. 8. Synthetic process of flubendiamide.

가. 스테롤 바이오합성 억제제

1,2,4-Triazole 서브클래스의 주 MoA는 진균 sterol 바이오합성 경로에서 C₂₄-methylene-dihydrolanosterol 중간물질 시트크롬 P450에 의존하여 C14-탈 메틸화를 억제하는 것이다(Kuck 등, 2007). 탈 메틸화억제제(DMI)의 식물 내 침투이동은 물질의 log P 값을 반영한 것으로 특정 식물병 방제와 연루되어 있다. 1976~2000년 출시된 1,2,4-triazole과 2004년 출시된 prothioconazole의 chlorophenyl 부분이 월등히 우수한 것은 log P 값과 같은 이화학적 성질의 이점에 기인된다.

1,2,4-Triazole 살균제의 92%는 할로젠으로 치환되었고 이중 68%는 염소치환체를 함유하고 있다. 살균제 prothioconazole은 Fig. 9와 같이 1,2,4-triazole 핵과 친유골격을 다단계 최적프로그램으로 완성하였다.

1,2,4-Triazolin-5-thion 형성 후 할로젠 치환 benzyl 잔기를 도입한 cyclopropyl 부분은 현저한 살균활성을 보였다. 이 링 시스템과는 별도로 살균제 prothioconazole은 ortho-chlorobenzyl 잔기와 혁신적이고 새로운 친유성의 chlorocyclopropyl 을 갖는 두 거울상체 혼합물이 AI으로 출시되었다.

살균효과의 광범위한 스펙트럼을 기반으로 탁월한 바이오활성과 장기간 약효지속의 치유와 예방성질을 갖는 prothioconazole은 곡물과 기타작물의 진균성의 병 방제에 매우 유용한 기준으로 자리매김하고 있다(Häuser-Hahn 등, 2004).

각종곡물 간기(稈基)와 이삭에서 발생하는 *Tapesia yallundae*,

T. acuformis, *Rhizoctonia* spp., *Microdochium nivale*(Fr.) 을 비롯하여(Suty-Heinze 등, 2004), 반점병 *Septoria tritici* Rob., *Stagonospora nodorum* Berk., *Drechslera* spp., 곡물 녹병 *Puccinia* spp., 유채와 캐놀라에서 발생하는 흰가루병 *Blumeria graminis* Speer 및 *Sclerotinia sclerotiorum*(Lib.) de Bary에 의한 균핵병 방제에 널리 활용되었다(Dutzmann 등, 2004; Davies 등, 2004). 또한 이 DMI 살균제는 식물성장을 촉진하는 성질을 보여 내성관리에 유용한 톨로 활용될 전망이다.

나. 호흡체인(Qo-site/복합체 III) 억제제

지난 7년간 농업용 중 가장 성공적으로 출시된 농약이 strobilurin계 살균제로(Sauter, 2007), 대표구조의 strobilurin A는 진균이나 기타 진핵세포생물의 내부 사립체 막에 위치하는 시트크롬 bc1 복합체(complex III)의 Qo-부위 기능에 영향을 미치어 사립체 호흡을 억제한다(Bartlett 등, 2002).

Fig. 10과 같이 1999년에는 strobilurin계 살균제 trifloxystrobin에 할로젠 원자를 도입하여 oxime 에테르 결합지에 trifluoromethyl-phenyl를 갖는 다양한 살균제가 Table 6과 같이 trifloxystrobin을 시작으로 2005년 fluoxastrobin까지 출시되었다.

Trifloxystrobin 결합부위 결정구조를 조사한 결과 이 부분은 결합포켓 내 소수성 도메인과 상호작용하고 있었으며(Ziegler 등, 2003), 3년 후에는 6-trifluoro-2-pyridinyl를 갖는 picoxystrobin과 N-chlorophenyl-pyrazolyl를 갖는 pyraclostrobin

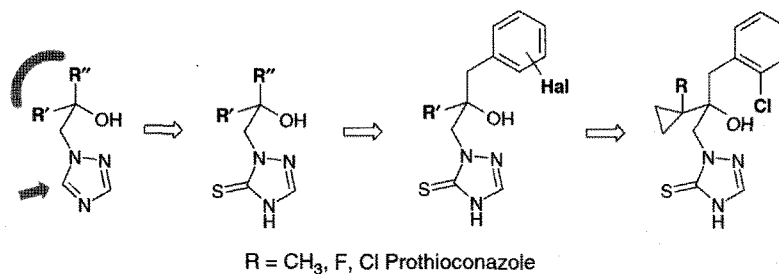


Fig. 9. Stepwise optimisation according to the concept of lipophilic backbone and 1,2,4-triazole modification leading to the prothioconazole.

Table 6. Commercialized halogen-substituted strobilurin fungicides

Common name	Introduced year	Chemical class	R	A
Trifloxystrobin	1999	Oximinoacetamide		CH ₃ O-N=
Picoxystrobin	2002	Methoxyacrylate		CH ₃ O-HC=
Pyraclostrobin	2002	Methoxycarbamate		CH ₃ O-N-

이 개발되었다. 2005년 Bayer CropScience에서 출시한 fluoxastrobin은 2-chlorophenoxy-5-fluoropyrimidinyl로xy 사이드체인 최적화와 약리작용단의 methoximino dihydro-dioxazinyl를 조합하여 개발되었다. 구조 활성관계(SAR)에서 불소는 잎 침투성과 식물독성에 중요한 영향을 미쳤고, 수소나 염소 (F > H > Cl)에 비하여 월등하였다(Heinemann 등, 2004).

현재 출시된 모든 strobilurin계 살균제의 약 50%는 염소나 불소 또는 혼합할로겐 치환체를 함유하고 있으며 지속적으로 검토되고 있다. 살균제 fluoxastrobin은 곡물용 작물 잎 처리에서 지낭균류 진균 *Septoria tritici*, 밀겉질마름병 *Leptosphaeria nodorum* Muell., 녹병 *Puccinia recondita* Rob. ex Desm., *P. striiformis* Westerd., *P. hordei* Otth., 밀과 보리에 발생하는 헬민토스포리움병 *Pyrenophora tritici-repentis* (Died.), *P. teres* Dreschler, 갈색 잎마름병 *Rhynchosporium secalis* (Oudem.), 백분병 *B. graminis* spp. 등에 탁월한 방제효과를 보였다(Dutzmann 등, 2004; Häuser-Hahn 등, 2004).

Strobilurin계의 내성관리전략에 기여하기 위해 살균제 fluoxastrobin은 다른 계열의 살균제와 탱크혼합을 권장하거나 공동제형으로 Fig. 11과 같이 개발되었다.

DMI 살균제 prothioconazole은 이상적인 파트너로 기간이나

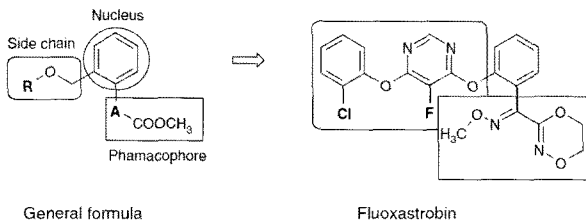


Fig. 10. General formula of synthetic strobilurin fungicides and the chemical structure of fluoxastrobin.

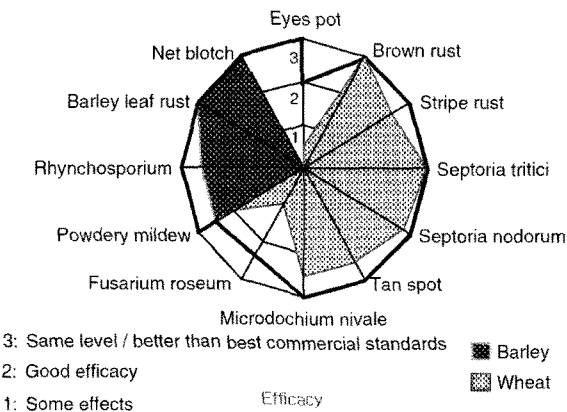


Fig. 11. Fungicidal spectrum of activity and performance in field tests (barley and wheat) of both fluoxastrobin and prothioconazole (thick black line) used as mixture Fandango®.

작에서 발생하는 *Pseudocercospora herpotrichoides*(Fron), *Fusarium*의 벼이삭마름병에도 추가 방제효과를 보였고, 두 혼합물 Fandango®은 이들 병의 전반적인 방제범위를 크게 개선하였다(Suty-Heinze 등, 2004).

다. 스펙트린 유사단백 효과기

Fluopicolide는 영국 AgrEvo사가 1990년대 말 혁신적인 혼합매치와 농업차원의 접근으로 본 제제를 발견하고, 2005년 Bayer CropScience사가 상업화한 것으로 구조는 Fig. 12와 같이 Dow Elanco사의 보리, 밀 흰가루병 방제용 XRD-563과 유사하다(Briggs 등, 2006).

자동액상평형합성법을 활용하여 소규모 라이브러리로 5-trifluoro-3-chloro-2-pyridinylmethylamine이 함유된 핵심 빌딩블록을 구축한 후, 최종적으로는 수많은 할로젠화 benzoic acid와 N-아실화물 거처 새로운 계열에 속하는 fluopicolide를 발견하게 되었다. fluopicolide는 장기간 지속되는 역병 *Phytophthora infestans*(Mont.) de Bary, 노균병 *Plasmopora*, *Pseudoperonospora*, *Peronospora*, *Bremia*, 일부 *Phytium* 종의 광범위한 스펙트럼으로 난균(oomycete) 병원체에 높은 방제효과를 보였다(Latorse 등, 2006). 본 제제는 처리 2시간 후 역병 균사에서 spectrin 유사단백의 재 분포 유도가 Fig. 13과 같이 면역형광에서 검출되었다(Toquin 등, 2006).

이들 단백질은 세포질 내 세포골격과 결합하여 막을 증강하였으며, 또한 본 제제는 metalaxyl, dimethomorph, fenamidone,

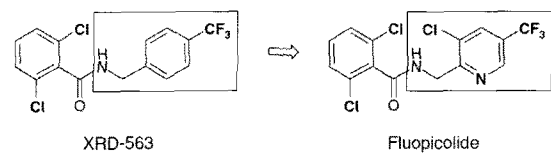


Fig. 12. Structure of fluopicolide and its chemical precursor XRD-563.

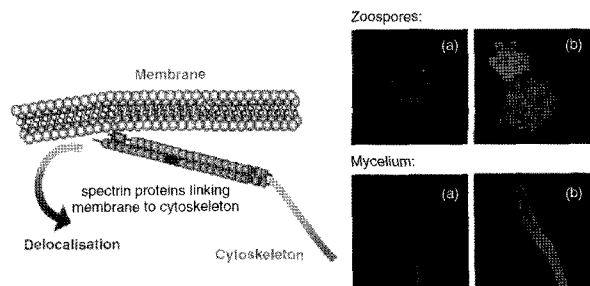


Fig. 13. MoA of fluopicolide and immunofluorescence microscopical studies of (a) untreated and (b) treated zoospores and mycelium of oomycetes.

zoxamide 같은 다른 살균제와의 교차내성을 보이지 않았고, fluopicolide 처리로 Fig. 12(b)와 같이 운동포자가 팽창 후 신속히 용해되었고, spectrin 유사단백관련 면역연구에서는 본 제제 처리 후 역병 운동포자와 균사체의 위치이동이 확인되었다.

제초제

가. 카로티노이드 바이오합성과 PDS(phytoene desaturase) 억제제

클로로필과 카로티노이드 같은 광합성색소의 바이오합성을 교란이나 억제하는 백화현상 제초제가 대부분이다(Wakabayashi 등, 2002). 낮은 처리비율과 필드에서의 내성결여 및 포유동물에 호의적인 이 MoA에 집중되면서 norflurazon, fluridone 및 flurochloridone를 대체하고 7대 할로젠화 제초제를 주도하게 되었다(Hamprecht 등, 2007). Bayer 제품의 diflufenican 와 flurtamone는 곡물용 혼합물로 사용되고 있으며, 최근에는 phenyl에 불소를 추가 도입한 picolinafen, beflubutamid 는 Fig. 14, Table 7과 같이 상용화 되었다.

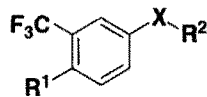


Fig. 14. The 3-trifluoromethylphenyl moiety common to PDS inhibitors.

이들 제초제는 통상 목화밭아 전 잡초방제에 사용되고, fluorchloridone과 diflufenican은 해바라기와 곡물용으로 사용된다. 현재까지 제초제 타깃부위에서 PDS 억제잠재력을 갖는 필수구조는 명확히 규명된 바 없지만, phenyl 링 meta 위치의 CF₃ 그룹은 전자제거나 높은 친유성에 필수인 것으로 생각되고 있다. PDS 억제제의 5, 6 멤버 헤테로화합물 치환을 위한 구조적 요구조건의 phenyl 링이나 중심 heterocycle 및 추가 치환체가 검토되었다.

나. 세포성장과 분열 억제제

논벼 선택성 제초제 mefenacet를 시작으로 oxyacetamide 제초제를 조사한 결과 관계수가 없어도 옥수수 밭 사용이 가능하여 콩과 기타 작물에서도 flufenacet를 사용하게 되었으며 선택성이라 밭아 전후사용이 가능하다(Förster 등, 1997). 이들 제초제는 주로 뿌리에서 흡수되어 도관을 타고 뿌리 분열조직과 어린 성장점으로 이동하여 성장을 억제하고, 1년생 잡초를 비롯하여 사초나 일부 작은 종자의 광엽잡초도 방제가 가능하다.

Oxyacetamide계는 세포와 생화학수준의 기능을 교란하여 식물 초기발달을 억제한다. 이 제초제로 유도된 형태학적 및 생리적 증상은 chloroacetamide 제초제와 매우 유사하고 (Goto 등, 2007), fufenacet는 ACCase 억제제에 내성을 갖는 독새물에도 활성을 가져, Fig. 15와 같이 현대농약 디자인에 할로젠 역할이 입증된 전형적 사례이기도 하다.

Table 7. Different classes of PDS inhibitors for basic structure

Common name	Introduced year	R ¹	X	-X-R ²
Norflurazon	1971	H	N	
Fluridone	1981	H	C	
Flurochloridone	1985	H	N	
Diflufenican	1985	H	O	
Flurtamone	1997	H	C	
Picolinafen	2001	H	O	
Beflubutamid	2003	F	O	

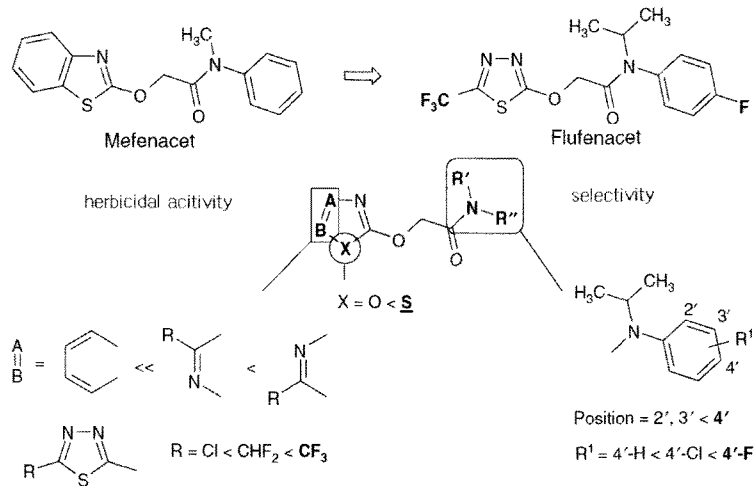


Fig. 15. Structure of the oxyacetamides mefenacet and flufenacet. SAR in the chemical optimisation of the oxyacetamide class.

제조활성의 최적화과정에서 heterocycle은 Fig. 14에서와 같이 잡초에 강력한 활성을 보였으며, 가장 강력한 잠재력은 5 위치 Cl, CHF₂, CF₃ 치환체를 갖는 1,3,4-thiadiazole 이었다. 더욱이 제조선택성과 경합은 phenylamide에 강력한 영향을 받아 4-fluorophenyl이 가장 양호한 제조효과를 보였다.

Flufenacet 작물 저항성에는 glutathione S-전이효소의 신속한 해독작용이 기여하였으며(Bieseler 등, 1997), 제조제 대사에서 glutathione과 공유결합은 분해경로에서 1단계로 형성되었다. Flufenacet와 glutathione 접합구조는 glutathione S-전이효소와의 반응에 의한 것으로 5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy 부분은 축출되었다.

다. Acetolactate 합성효소(ALS) 억제제

Sulfonylurea는 우수한 ALS 억제제로 루이신(Leu), 아이소루이신(Ile) 또는 바린(Val) 같은 곁가지 아미노산 바이오합성에 핵심효소이다(Akagi, 1996; Berger 등, 2002; Ort, 2007; Thompson, 2007). 현재까지 출시된 31개 sulfonylurea 제조제 중 62%는 할로겐이 없고, 24%는 불소를 함유하고 나머지 14%는 염소나 요오드를 함유한다. 따라서 sulfonylurea는 Fig. 16과 같이 triazinylsulfonylurea(Y=N)와 pyrimidinylsulfonylurea(Y=CH) 제조제로 대별된다.

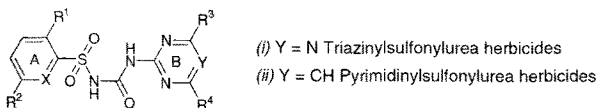


Fig. 16. General formula of sulfonylurea herbicides.

1) 할로겐 함유 triazinylsulfonylurea 제조제

Chlorsulfuron은 이 계열 선택성 제조제로 밀 잡초를 방제하기 위해 처음 출시되었고, *ortho*-Cl 치환체(링 A, X=CH, R¹)를 3,3,3-trifluoropropyl 잔기로 교환한 것이 옥수수용 선택성 제조제 prosulfuron이다. 옥수수에서 prosulfuron 대사는 1,3,5-triazine 부분 methyl 그룹(B링, R⁴)에서 추가 수산화반응으로 달성된다.

2) 할로겐 함유 pyrimidinylsulfonylurea 제조제

3-Ethylsulfonyl-2-pyridinyl(X=CH)을 함유하는 rimsulfuron 제조제에 비하여 flazasulfuron의 3-trifluoromethyl-2-pyridinyl은 대사에 현저한 영향을 미치었으며, 잔디저항성의 핵심전환은 pyrimidinyl methoxy R³ 그룹의 O-탈메틸화 및 가수분해가 수반되는 sulfonylurea 가교의 비정상 배열과 수축에 기인되었다. 2003년 Pang 등은 chlorimuron-ethyl 복합체로 이스트 ALS 결정구조를 발표 하였다. Pyrimidinylsulfonylurea 방향족 A링 3, 4위치 치환은 결합부위에 대한 부정적인 영향을 미치어 제조효과는 *ortho* 위치가 유리하였다.

3) Sulfonylaminocarbonyl-triazolone 제조제(SACT)

Propoxycarbazone-sodium은 귀리 *Bromus* spp., 개밀 *Elymus repens* Gould, 독새풀 *Alopecurus myosuroides* Huds. 염소풀 *Aegilops cylindrica* Host 및 일부 겨자과의 넓은 잎 잡초 방제에 효과적이었다.

본 제조제 최적화 과정에서 sulfonylmethylaryl 보다는 sulfonylaryl의 높은 활성이 발견되었고, 특히 Fig. 17에서와 같이 양호한 활성과 곡물선택성은 CF₃, CF₃O 치환에서 동정되었다(Müller, 2007).

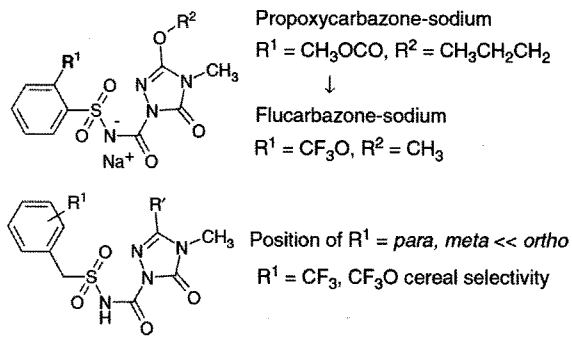


Fig. 17. Sulfonylaminocarbonyl-triazolone herbicides and optimisation in their sulfonylmethylaryl moiety.

Sulfonylaryl의 CF_3O 치환으로 침투성 제초제 flucarbazone sodium이 탄생되었고, 밀이 발아 한 후 마리화나나 광엽잡초의 방제에 효과적이었으며, 야생귀리 *Avena fatua* L., 강아지풀 *Setaria viridis*(L.) Beauv., 춘파 소맥 *Triticum aestivum* L. 듀럼밀 *T. durum* Desf.에서 강력하고 일관된 활성이 입증되었다.

결론

농약 최적연구에서 할로겐 원자나 치환체는 Table 8에서와 같이 효능, 환경안전, 사용자 친숙성과 경제적 타당성 탐색에 중요한 톨로 인식되고 있지만, 특히 할로겐 원자나 치환

체 도입은 MoA, 이화학성, 타깃부위와 상호작용에 따라 바이오효능을 증감시킬 수 있다.

AI 대사는 분자의 치환패턴이나 토양안정성 및 수용성에 영향을 받는다. 제초제에서 살충제로의 작물보호 전환은 상이한 바이오활성 분자에 할로겐 원자나 치환체 도입으로 관찰되었고, 이는 AI 내 복합적인 SAR에 기인되어 할로겐 원자나 치환체의 바이오효능 증가예측은 곤란하지만 친환경 차원의 농약 설계에는 이들 도입을 고려할 필요가 있다.

할로겐이나 할로겐 치환체를 함유하는 AI의 기술적인 이용성은 새로운 중간물질 접촉으로 크게 향상되어 약학에서도 널리 활용되고 있다. 따라서 향후에는 할로겐 치환체로 구성된 바이오활성 분자가 구조적으로 현대 기술개선을 주도할 것으로 보여 보다 경제적 타당성을 갖는 중간물질 개발에 집중되길 기대한다.

감사의 글

본 연구는 2010년도 한국과학기술정보연구원의 Reseat 프로그램으로 수행된 기술동향분석 일부로서 이에 감사드립니다.

Table 8. The optimal product in modern agrochemicals through the use of halogen substituents

Efficacy	Environmental safety
<ul style="list-style-type: none"> • high and reliable biological activity • high selectivity • rapid onset of action • subsequent distribution in the plant • optimal duration of action • good crop tolerance • low risk of resistance 	<ul style="list-style-type: none"> • low toxicity to beneficial organism • good environmental degradability • low soil mobility • no significant residue in food foodstuffs and animal feeds
User friendless	Economic viability
<ul style="list-style-type: none"> • low rate of application • low acute toxicity • low toxicity on long-term exposure • safe packing • good formulation properties • problem free application • long storage stability 	<ul style="list-style-type: none"> • favorable cost/benefit relation for user to be investigated • suitability for use in integrated crop management • broad range of application • innovative product characteristics • competitiveness

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Adams, H., L. Cockroft, C. Guardigli, C. A. Hunter, K. R. Lawson and J. Perkins (2004) Experimental measurement of noncovalent interactions between halogens and aromatic rings. *ChemBioChem* 5:657~665.
- Akagi, T. (1996) A new binding model for structurally diverse acetolactate synthase (ALS) inhibitors. *Pestic Sci* 47:309~318.
- Bartlett, D. W., J. M. Clough, J. R. Godwin, A. A. Hall, M. Hamer and B. Parr-Dobrzanski (2002) The strobilurin fungicides. *Pest Manag Sci* 58:649~662.
- Berger, B. M., M. Müller and A. Eing (2002) Quantitative structure-transformation relationships of sulfonylurea herbicides. *Pest Manag Sci* 58:724~735.
- Bieseler, B., C. Fedtke, T. Neufeind, W. Etzel, L. Prade and P. Reinemer (1997) Maize selectivity of FOE5043. Degradation of active ingredient by glutathione-S-transferases. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (German Edition)* 50:117~140.
- Biffinger, J. C., H. W. Kim and S. G. DiMugno (2004) The polar hydrophobicity of fluorinated compounds. *ChemBioChem* 5:622~627.
- Böhm, H. J., D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn and K. Müller (2004) Fluorine in medicinal chemistry. *ChemBioChem* 5:637~643.
- Briggs, G., D. Mansfield, B. Moloney, S. Gary and T. Wegmann (2006) The discovery and chemistry of fluopicolide: a new standard for oomycetes disease control. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 59:141~152.
- Davies, P. and M. Muncey (2004) Prothioconazole for control of *Sclerotinia sclerotiorum* in oilseed rape/canola. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:283~293
- Dunitz, J. D. (2004) Organic fluorine: odd man out. *ChemBioChem* 5:614~621.
- Dutzmann, S. and A. Suty-Heinze (2004) Prothioconazole: a broad spectrum demethylation-inhibitor (DMI) for arable crops. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:249~264.
- Dutzmann, S., H. Hayakawa, A. Oshima and A. Suty-Heinze (2004) Fluoxastrobin: the leaf-systemic, broad spectrum strobilurin. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:415~435.
- Ebbinghaus, D., H. J. Schnorbach and A. Elbert (2007) Field development of flubendiamide (Belt., Fame., Fenos., Amoli.) - anewinsecticide for the control of lepidopterous pests. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 60:219~246.
- Förster, H., H. H. Schmidt, H. J. Santel and R. Andree (1997) FOE 5043 - a new selective herbicide from oxyacetamide group. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (German Edition)* 50:105~116.
- Freigang, J., B. Laber, G. Lange and A. Schulz (2008) The biochemistry of pyrasulfotole. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 61:15~28.
- Goto, T., A. Yanagi and Y. Watanabe (2007) Inhibition of cell division (oxyacetamides, tetrazolinones), in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 325~334.
- Hamaguchi, H. and T. Hirooka (2007) Insecticides affecting calcium homeostasis - flubendiamide, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 1121~1138.
- Hamprecht, G. and M. Witschel (2007) Phytoene desaturase inhibitors, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 187~211.
- Häuser-Hahn, I., P. Baur and W. Schmitt (2004) Fluoxastrobin (HEC 5725) - biochemistry and chemodynamic behaviour of a new leaf systemic strobilurin fungicide. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:437~450.
- Häuser-Hahn, I., P. Baur and W. Schmitt (2004) Prothioconazole - a new dimension DMI. Biochemistry, mode of action, systemic effects. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:237~248.
- Heinemann, U., J. Benet-Buchholz, W. Etzel and M. Schindler (2004) Fluoxastrobin (HEC 5725) - the new dimension in strobilurin fungicides. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:299~318.
- Hirooka, T., T. Nishimatsu, H. Kodama, U. Reckmann and R. Nauen (2007) The biological profile of flubendiamide, a new benzenedicarboxamide insecticide. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 60:183~203.
- Jeschke, P. (2004) The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection. *ChemBioChem* 5:570~589.
- Jeschke, P. (2007) Nicotinic acetylcholine receptor agonists. Target and selectivity aspects, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 927~994.
- Jeschke, P. (2007) The unique role of halogen substituents in the design of modern crop protection compounds, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 1189~1237.
- Jeschke, P. (2010) The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. *Pest Manag Sci* 66: 10~27.
- Jeschke, P. and R. Nauen (2008) Neonicotinoids - from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Manag Sci* 64:1084~1098.
- Jeschke, P., E. Baston and F. R. Leroux (2007) α -Fluorinated ethers as 'exotic' entity in medicinal chemistry. *Mini-Reviews Med Chem* 7:1027~1034.
- Kuck, K. H. and J. P. Vors (2007) Sterol biosynthesis inhibitors, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 605~650.
- Latorse, M. P., D. Holah and R. Bardsley (2006) Fungicidal

- properties of fluopicolide-based products. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 59:185~200.
- Leroux, F. (2004) Atropisomerism, biphenyls, and fluorine: a comparison of rotational barriers and twist angles. *Chem BioChem* 5:644~649.
- Leroux, F., B. Manteau, J. P. Vors and S. Pazenok (2008) Trifluoromethyl ethers - synthesis and properties of an unusual substituent. *Beilstein J Org Chem* 4:1~15.
- Maienfisch, P. and R. G. Hall (2004) The importance of fluorine in the life science industry. *Chimia* 58:93~99.
- Müller, K. H. (2007) Sulfonylaminocarbonyl-triazolinones, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 138~151.
- Nauen, R., S. Konanz, T. Hirooka, T. Nishimatsu and H. Kodama (2007) Fluben-diamide - a unique tool in resistance management tactics for pest lepidoptera difficult to control. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 60:247~262.
- O'Hagan, D. (2008) Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem Soc Rev* 37:308~319.
- Ort, H. (2007) Newer sulfonylureas, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer Wand Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 457~495.
- Purser, S., P. R. Moore, R. Peter, S. Swallow and V. Gouverneur (2008) Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev* 37:320~330.
- Sauter, H. (2007) Strobilurins and other complex III inhibitors, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 457~495.
- Schmitt, M. H., A. van Almsick and L. Willms (2008) Discovery and chemistry of pyrasulfotole, a new dicot herbicide for cereal production. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 61:7~14.
- Schulte, A. and H. Köcher (2008) The mode of action of pyrasulfotole. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 61:29~42.
- Seebach, D. (1990) Organic synthesis - where next? *Angew Chem Internat Ed Engl* 29:1320~1367.
- Shimizu, M. and T. Hiyama (2005) Modern synthetic methods for fluorine substituted target molecules. *Angew Chem Internat Ed* 44:214~231.
- Soderlund, D. M. (2008) Pyrethroids, knockdown resistance and sodium channel. *PestManag Sci* 64:610~616.
- Suty-Heinze, A. and S. Dutzmann (2004) Fusarium head blight: an additional strength of prothioconazole. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:265~282.
- Suty-Heinze, A., I. Häuser-Hahn and K. Kemper (2004) Prothioconazole and fluoxastrobin: two new molecules for the use as seed treatment in cereals. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57:451~472.
- Thielert, W. (2006) A unique product: the story of the imidacloprid stress shield. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 59:73~86.
- Thompson, M. E. (2007) Biochemistry of the target and resistance, in *Modern Crop Protection Compounds*, ed. by Krämer W and Schirmer U. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 457~495.
- Tohnishi, M., H. Nakao, T. Furuya, A. Seo, H. Kodama and K. Tsubata (2005) Flubendiamide, a novel insecticide highly active against lepidopterous pests. *J Pestic Sci* 30:354~360.
- Toquin, V., F. Barja, C. Sirven, S. Gamet, M. P. Latorse and J. L. Zundel (2006) A new mode of action for fluopicolide: modification of the cellular localization of a spectrin-like protein. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 59:171~184.
- Wakabayashi, K. and P. Böger (2002) Target sites for herbicides: entering the 21st century. *PestManag Sci* 58:1149~1154.
- Ziegler, H., J. Benet-Buchholz, W. Etzel and H. Gayer (2003) Trifloxystrobin - a new strobilurin fungicide with an outstanding biological activity. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 56:213~230.

Abbreviation

AChBP	: Acetylcholine Binding Protein
AI	: Active Ingredient
ALS	: Acetolactate Synthase
BDCA	: Benzodioxamide
C-Hal	: C-Halogen Bond
CHO	: Chinese Hamster Ovary
CNI	: Chloronicotiny Insecticide
CNS	: Central Nervous System
CPM	: 6-Chloro-3-pyridinylmethyl
DMI	: Demethylation Inhibitor
Glu	: Glutamic acid
HPPD	: 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase
IMI	: Imidacloprid
MoA	: Mode of Action
nAChR	: Nicotinic Acetylcholine Receptor
PDS	: Phytoene Desaturase
R&D	: Research and Development
RyR	: Ryanodine Receptor
vgSoCh	: Voltage-gated Sodium Channel