

Formamidine 類의 合成 및 殺菌性

李 啓 晄* · 張 阪 燮**

(Received January 22, 1973)

Gye Joo Rhee and Pan Sub Chang: Studies on the Synthesis and Bactericidal Activity of Formamidines.

Abstract—Six novel compounds of N,N-dimethyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl) formamidines and six novel compounds of N,N-dimethyl-N'-(substituted-phenyl)formamidines were synthesized. They were evaluated for their bactericidal activities against *Salmonella typhosa*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* and for their fungicidal activities against *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*. It was found that these compounds were considerably more active than phenol, especially against *Vibrio cholera*, and N,N-dimethyl-N'-(4-methyl-phenyl)formamidine, N,N-dimethyl-N'-(2-methyl-4-bromo-phenyl)formamidine showed most potent bactericidal activities.

N,N-Dimethyl-N'-(2-methyl-4-chloro-phenyl)formamidine 이 가장 理想的인 殺菌劑¹⁾로 開發되어 脚光을 받고 있던中 二化螟蟲에 對한 殺菌力이 1971 年에 처음으로 밝혀져 “Galecron” 이란 商品名으로 使用되고 있으며, benzothiazole 誘導體가 antifungal activity²⁾가 있다는 것이 밝혀진 以來, Mayer³⁾ Lollar⁴⁾ 內海⁵⁾等 諸氏에 依해서 이 系列의 여러가지 化合物이 주로 2位 및 6位等의 側鎖를 달리함으로써 局所癱醉作用 抗結核作用 抗菌作用 또는 驅蟲作用 等 各種 生理的活性이 나타난다고 報告하였다.

이와같이 芳香族 amine 으로 부터 誘導된 formamidines 와 benzothiazole 誘導體가 廣範多樣한 生理的 作用을 나타내는 點에 鑑하여, 芳香族 amine 으로부터 誘導된 formamidine 系 와 benzothiazole 誘導體를 分子內에 含有하는 formamidine 系 化合物에 關해서 興味를 느끼고 이系列 化合物로서 低毒性이면서도 強力한 生理的 活性을 나타내는 것을 探索하여 새로운 殺菌消毒劑의 開發을 目的으로 本研究에 着手하였다.

* Graduate school, Seoul National University.

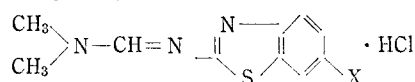
** College of Pharmacy, Chung Ang University.

本研究에서 N,N-dialkyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl) formamidines 는 N,N-dimethyl formamide 와 2-amino-benzothiazole 誘導體와의 縮合에 依해서 合成⁶⁾하였고, N,N-dialkyl-N'-(substituted-phenyl) formamidines 는 N,N-dimethylformamide 와 substituted anilines 의 縮合에 依해서 合成한 바, alkyl 基는 methyl 基가 dialkyl formamidines 中에서 그 活性이 가장 強力한 것으로 報告⁷⁾되어 있어, 本研究에서는 methyl 基로 制限하였다. 實驗에 使用한 N,N-dimethyl-formamide 는 市販 Merck 製試藥 一級을 使用하였고 2-amino-substituted-benzothiazole 및 substituted anilines 은 直接 合成하여 使用하였다.

實驗 및 結果

合成—15.4 pts.의 phosphorus oxychloride 를 攪拌하면서 50 pts.의 ethylene chloride 에 7.4 pts.의 N,N-dimethylformamide 를 溶解시킨 液에, 1~2drops/sec.의 速度로 滴加하면, 反應溫度가 上昇하여 45° 에 이른다. 이 溶液에 2-amino-6-substituted-benzothiazole 또는 substituted

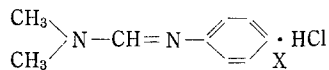
Table I—N,N-Dimethyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl) formamidines.



Compd. No.	X	mp	Yield* (%)	Appearance	Formula	Analysis			
						Calcd C	H	Found C	H
I	—NO ₂	210-215	78	dark yellow	C ₁₀ H ₁₃ N ₄ SO ₂ Cl	41.31	5.20	41.01	4.98
II	—CH ₃	195-197	86	yellow	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ SCl	51.45	5.89	51.29	5.65
III	—Cl	185-188	87	yellowish white	C ₁₀ H ₁₂ N ₃ SCl ₂	36.71	3.70	36.64	3.84
IV	—SCN	210<	70	redish brown	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ S ₂ Cl	44.06	4.04	43.75	4.02
V	—Br	205-208	88	yellow	C ₁₀ H ₁₂ N ₃ SBrCl	37.34	3.76	37.15	3.54
VI	—OC ₂ H ₅	170-172	68	yellow	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ SOCl	50.25	5.98	50.01	6.02

* based on 2-amino-6-substituted benzothiazole.

Table II—N,N-Dimethyl-N'-(substituted-phenyl) formamidines.



Compd. No.	X	mp	Yield* (%)	Appearance	Formula	Analysis			
						Calcd C	H	Found C	H
VII	-2-chloro-4-nitro,	170-183	82	dark yellow	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ Cl ₂	40.93	4.20	40.81	4.18
VIII	2,6-dichloro-4-nitro	185-190	79	yellow	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ Cl ₃	37.99	3.54	37.90	3.28
IX	2-methyl-4-nitro	170-175	85	yellowish brown	C ₁₀ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	49.29	5.79	49.42	5.98
X	2-methyl-4-bromo	176	87	colorless	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ BrCl	43.27	5.08	43.45	5.30
XI	4-chloro	222	89	colorless	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ Cl ₂	51.52	6.05	51.85	5.76
XII	4-methyl	175	89	colorless	C ₁₀ H ₁₅ N ₂ Cl	60.48	7.61	60.66	7.45

* based on substituted aniline.

aniline 14.2 pts.를 各各 繼續 攪拌하면서 注加한다. 이 混合物을 65—70°에서 繼續 攪拌하면 一段透明하게 溶解되었다가, 反應이 進行됨에 따라 formamidine의 鹽酸鹽이 析出되어 漙과 같이 된다. 이를 ethylenechloride 또는 ether 등으로 洗滌하여 濾取하면 N,N-dimethyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl) formamidine Hydrochloride 와 N,N-dimethyl-N'-(substituted-phenyl)formamidine hydrochloride의 粗製品을 얻는다. 이 粗製品을 다시 methanol 중에서 再結晶하여 純品을 얻었다 (Table I,II).

毒性試驗—經口投與試驗으로써 mouse를 使用하여 經口投與 24 時間後의 死亡數를 셈하여 Behrens-kärber 法⁸⁾에 依해 LD₅₀을 測定 算出하였다(Table III).

殺菌力試驗—試驗用菌株은 bacteria로서 *Salmonella typhosa*, *E. coli*, *Vibrio cholera*, *Sta. aureus*, *Sar. lutea* 와 Fungi로서 *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*를 使用하여 Rideal & Walker method⁹⁾에 依해 試驗하고, 이 結果를 FDA에서 定한 方法에 따라 作用時間 5分後에는 死滅하지 않고, 10分後에는 死滅하는 試料와 石炭酸의 最大稀釋倍數와의 比로서 石炭酸係數를 表示하였다(Table III).

Table III—Biological activities of compounds.

Compd. No.	Toxicity		Bactericidal activity				Fungicidal activity	
	LD ₅₀ (mg/kg)	<i>Salmo. typho.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Vib. chl.</i> (phenol coefficient)	<i>Sta. aur.</i>	<i>Sarc. lut.</i>	<i>Saccha. cerev.</i>	<i>Cand. alb.</i>
I	545	1.22	1.40	2.30	1.87	1.80	2.00	1.07
II	500	0.89	1.00	1.40	0.60	1.41	1.16	1.33
III	210	1.56	2.00	3.00	1.22	2.00	2.81	1.61
IV	450	2.56	2.00	3.00	2.37	1.27	2.81	1.30
V	480	2.44	2.50	5.00	2.37	2.00	2.00	1.40
VI	400	0.99	1.20	2.81	2.00	2.10	2.00	2.10
VII	750	2.10	2.20	4.00	2.00	1.75	1.33	1.01
VIII	1,000	1.33	1.80	3.00	1.50	2.50	1.20	1.20
IX	500	0.67	1.00	2.00	0.50	1.00	0.57	0.90
X	440	3.78	4.00	5.50	3.71	4.27	2.10	1.33
XI	450	2.44	1.90	3.60	1.70	2.67	1.00	1.00
XII	540	5.00	3.89	6.00	3.00	5.00	2.00	1.09

考 察

以上の 實驗結果를 綜合考察컨대 새로 合成한 N,N-dimethyl-N'-(substituted-phenyl)formamidines의 6種化合物과, N,N-dimethyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl)formamidines의 6種化合物 大部分이, *Salmonella typhosa*等 5種의 病原性細菌과 *Candida albicans*等 2種의 病原性 Fungi에 對하여, 石炭酸보다 높은 殺菌力을 나타내었다.

誘導體別로는 benzothiazole誘導體보다 芳香族 amine誘導體의 化合物이 더 큰 殺菌力을 가지며, 病原性 Fungi보다는 細菌에 對하여 보다 強力하게 나타난다.

各 化合物로 보면 N,N-dimethyl-N'-(2-chloro-4-nitrophenyl)formamidine(VII)과 N,N-

dimethyl-N'-(6-methyl-2-benzothiazolyl) formamidine (II)이 殺菌力이 가장 弱했고, N,N-dimethyl-N'-(4-methyl-phenyl) formamidine (XII)과 N,N-dimethyl-N'-(2-methyl-4-bromophenyl) formamidine (X)이 가장 強力하다.

細菌別로는 兩系列 大部分의 化合物이 *Vibrio cholera*에 가장 強力히 作用하며 特히 化合物 X, XII 및 N,N-dimethyl-N'-(6-bromo-2-benzothiazolyl) formamidine (V)은 石炭酸係數 5~6을 나타내고, 殺菌力의 基本이되는 *Salmonella typhosa*에 對해서 4-5로서 12種의 化合物中 가장 높은 殺菌力을 나타내었다.

毒性試驗結果에 있어서는 芳香族 amine 誘導體群은 LD₅₀이 440-1,000mg/kg 이고 benzothiazole 誘導體群은 210-545mg/kg 으로서 比較的 兩群이 低毒性이며, 芳香族 amine 誘導體群이 benzothiazole 誘導體群보다 低毒성을 나타낸다.

또한 以上の 化合物들은 無臭 無刺戟性이며 同時に 水溶性으로서 製劑化나 製劑의 安定化가 期待되어 殺菌消毒劑로서의 條件이 具備된다고 본다.

結 論

새로운 殺菌消毒劑로서 N,N-dimethyl-N'-(substituted-phenyl)formamidines의 phenyl基 置換體로, 2-chloro-4-nitro, 2,6-dichloro-4-nitro, 2-methyl-4-nitro, 2-methyl-4-bromo, 4-nitro 및 4-methyl 등 6種의 化合物과, N,N-dimethyl-N'-(6-substituted-2-benzothiazolyl)formamidines의 置換體로 -NO₂, -CH₃, -Cl, -SCN, -Br 및 -OC₂H₅의 6種化合物을 合成하고, 이들에 對하여 生物活性試驗을 行한 結果 大部分의 物質이 比較的 毒性이 弱하나, 試驗한 病原性細菌과 病原性 Fungi에 對하여는 石炭酸보다 높은 殺菌力을 갖는다.

文 獻

1. U.S. Pat., 3,378,437 (1968)
2. British Pat., 407,691 (1932)
3. R.L. Mayer, *Rovue Med. de France*, 3. (Nov. Cec.) (1941)
4. R.M. Lollar, *J. Am. Leather Chem. Assoc.*, 39, 179(1944)
5. 內海 等, 日藥誌, 71, 238(1954)
6. 張, 中大論文集, 17, 47(1972)
7. H. Brederick, *et al*, *Chem. Ber.*, 92, 839(1959)
8. 加藤, 日藥物誌, 36, 574(1942); 37, 1(1943)
9. A.O.A.C., *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists*. 11th ed., Washington. DC, 1970, p-59