

새로운 불소함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성

이동국 · 정근회* · 고영관 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최용호 · 박노중 · 홍미숙¹ · 김태준¹

한국화학연구원 신약연구단, ¹(주)동부하이텍 농생명 연구소

(2008년 9월 4일 접수, 2008년 9월 14일 수리)

A Synthesis of New Fluorine-containing Phenylformamidines and Their Insecticidal Activities

Dong Guk Lee, Kun Hoe Chung*, Young Kwan Ko, Jae Wook Ryu, Jae Chun Woo, Dong Wan Koo, Yong Ho Choi, No-Joong Park, Mi Sook Hong¹ and Tae-Joon Kim¹

Drug Discovery Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea, ¹Dongbu Hitec Agrolife Research Institute, Moonji-dong, Daeduck Science Town, Daejeon 305-708, Korea

Abstract

Phenylformamidines are well known as insecticides for their specific activity against the insects. It has now been established that they show insecticidal activity as agonists on the octopamine receptor which is located in the synapse membrane. In this study we tried to test the effect of fluorine substituted aromatic formamidines and 1,3,5-triazapenta-1,4-dienes. Among the compounds, 2h, 2k, 2l, 3g, 3h, 3k showed good activity against mite and aphid and 4f and 4g showed high activity against mite.

Key words Phenylformamidine, 1,3,5-triazapenta-1,4-diene, insecticidal activity

서 론

Phenylformamidine 유도체들은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 살충활성을 나타내는 것으로 알려져 있으며 특히, 이 화합물들은 응애류를 효과적으로 방제하는 특성이 있다(Evans와 Gee,

1980). 일찍부터 많은 연구가 되어진 페닐포름아미딘 유도체들은 주로 전자 주개기가 치환되어 있는 화합물로 곤충의 octopamine 수용체에 agonist로 작용하여 높은 살충 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(Harrison 등, 1972, 1973a, 1973b, 1975; Holiingworth 1976, Fig. 1).

또한 페닐포름아미딘 유도체는 곤충 특유의 생리반응에

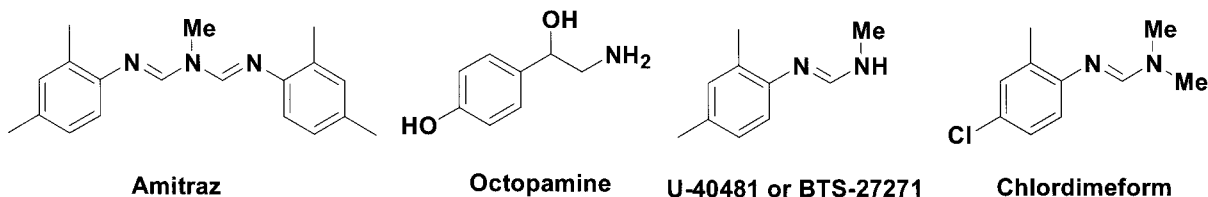


Fig. 1. Agonistic compounds of octopamine receptor.

*연락처 : Tel. +82-42-860-7057, Fax. +82-42-860-7160

E-mail: chungkh@kricr.re.kr

작용하여 살충작용을 하기 때문에 포유류에 대한 독성이 적은 장점이 있다(Evans와 Gee, 1980; Kristiansen과 Duerr, 1979). 이의 제조방법은 1970년대부터 다각적인 연구가 진행되어 왔으며 스위스 시바가이 기사를 중심으로 구미 선진국에서 주로 연구되었다(Harrison 등 1972, 1973a, 1975; Takeo 등, 1971; Gall, 1988). 반면에 단위 면적당 사용 약량이 현재 쓰이고 있는 신경계 약제에 비하여 많다는 단점이 있다(Harrison 등 1972, 1973a, 1975).

따라서, 본 연구에서는 amitraz를 모델로 특히, 과거에 합성되지 않은 전자 끌개기가 치환된 amitraz와 유사한 구조의 1,3,5-triazapenta-1,4-diene 유도체, 살충 활성분체의 구조와 비슷한 *N*-(fluoro-substituted phenyl)-*N'*-monomethyl-formamidine 유도체 및 *N*-(fluoro-substituted phenyl)-*N',N'*-dimethyl-formamidine 유도체의 합성과 이 화합물들의 살충활성 시험 결과를 보고한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 불소 함유 aniline, *p*-toluenesulfonyl chloride, *N*-methylformamide, DMF, *p*-toluenesulfonic acid monohydrate는 Aldrich Chemical Co., Ltd.에서 구입하여 사용하였다. 용매로 사용한 xylene은 calcium hydride로 정제하여 사용하였다. 반응 확인용으로 Merck사의 0.25 mm silica gel 60 F₂₅₄ plate와 반응물의 정제를 위한 column chromatography의 고정상으로는 silica gel 60(230~400 mesh)을 사용하였다. 합성 화합물의 구조 결정을 위해 ¹H NMR spectrum은 Varian사의 Germini-200을 사용하였고, 내부 표준물질로는 tetramethylsilane (TMS)을 용매로는 CDCl₃를 사용하였다. MS spectrum(EI)은 Jeol사의 JMS-DX303을 사용하였다.

유도체 합성 및 Spectral Data

N-(fluoro-substituted phenyl)-*N'*-monomethylformamidine (2)의 합성

10 mL의 *N*-methylformamide에 fluoro-substituted aniline 1a(10 mmol)을 녹이고 실온에서 *p*-toluenesulfonyl chloride (2.382 g, 12.5 mol)를 천천히 넣고 2시간 교반하였다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응물을 얼음물에 붓고 온도를 10°C 이하로 유지시키면서 10N NaOH 수용액으로 염기성으로 만들었다. 이 용액을 ethyl acetate로 3회 추출하고 분리

된 유기용액을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 2회, 포화 소금물 1회로 씻은 후 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 황색 액체 화합물 2a를 얻었다.

2a: 수율 70%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.99(s, 3H), 6.89~7.06(m, 4H), 7.69(s, 1H); MS(70eV) m/z 152(M⁺, 100), 133, 122, 111, 95, 75.

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

2b: 수율 72%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.99(s, 3H), 4.97(br s, NH), 6.64~6.75(m, 3H), 7.16~7.23(m, 1H); 7.63(s, 1H); MS(70eV) m/z 152(M⁺, 100), 133, 122, 111, 95, 75.

2c: 수율 72%, 갈색 고체, mp 57~60°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.99(s, 3H), 5.41(br, NH), 6.79~6.94(m, 4H), 7.51(s, 1H); MS(70eV) m/z 152(M⁺, 100), 133, 122, 111, 95, 75.

2d: 수율 72%, 흰색 고체, mp 86~87°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.96(s, 3H), 5.29(br, NH), 6.72~6.91(m, 3H), 7.63(s, 1H); MS(70eV) m/z 170(M⁺, 100), 151, 140, 129, 113, 101, 75.

2e: 수율 60%, 흰색 고체, mp 108~109°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 3.03(s, 3H), 4.91(br, NH), 6.82~6.88(m, 3H), 7.78(s, 1H); MS(70eV) m/z 170(M⁺, 100), 151, 140, 129, 120, 113, 101.

2f: 수율 83%, 흰색 고체, mp 110°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 3.02(s, 3H), 4.92(br, NH), 6.60~6.70(m, 2H), 7.73(s, 1H); MS(70eV) m/z 188(M⁺, 100), 169, 158, 147, 138, 131, 119, 88, 81, 75.

2g: 수율 78%, 갈색 고체, mp 50~51°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.18(s, 3H), 2.92(s, 3H), 5.25(br, 1H), 6.52(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67~6.73(m, 1H), 6.97~7.04(q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45(s, 1H); MS(70eV) m/z 166(M⁺, 100), 151, 136, 125, 124, 109, 83.

2h: 수율 75%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.22(s, 3H), 2.94(s, 3H), 4.65(br, NH), 6.63~6.68(m, 1H), 6.73~6.86(m, 2H), 7.45(s, 1H); MS (70eV) m/z 166(M⁺, 100), 151, 136, 125, 124, 109, 83.

2i: 수율 56%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.21(s, 3H), 2.98(s, 3H), 4.63(br, NH), 6.79(m, 1H), 6.60~6.66(m, 1H), 7.05(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51(s, 1H); MS(70eV) m/z 166(M⁺, 100), 161, 145, 142, 125, 111, 95, 75.

2j: 수율 62%, 흰색 고체, mp 107~110°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.01(s, 3H), 4.78(br, NH), 6.88(t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.99~7.09(m, 2H), 7.69(s, 1H); MS(70eV) m/z 186 (M^+ , 100), 167, 158, 145, 129, 109, 93, 84, 75.

2k: 수율 84%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.28(s, 3H), 3.02(s, 6H), 6.82(m, 3H), 7.56(s, 1H); MS (70eV) m/z 180(M^+ , 100), 165, 161, 138, 136, 109, 93, 84, 75.

2l: 수율 81%, 흰색 고체, mp 78~82°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$ 2.97(s, 3H), 3.79(m, 3H), 6.57(m, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.57(s, 1H); MS(70eV) m/z 182(M^+ , 90), 169, 151, 141, 126, 109, 93, 84, 75.

N-(fluoro-substituted phenyl)-*N',N'*-dimethylformamidine (**3**)의 합성

10 mL의 *N,N*-dimethylformamide에 fluoro-substituted aniline(1a, 10 mmol)을 녹이고 실온에서 *p*-toluenesulfonyl chloride(2.382 g, 12.5 mol)를 천천히 넣고 2시간 교반하였다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응물을 얼음물에 붓고 10°C 이하로 유지시키면서 10N NaOH 수용액으로 염기성으로 한 후 이 용액을 ethyl acetate로 3회 추출하고, 분리된 유기용액을 포화 NaHCO_3 수용액으로 2회, 포화 소금물 1회로 씻은 후 MgSO_4 로 건조시키고 농축하여 황색 액체 화합물 **3a**를 얻었다.

3a: 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.04(s, 6H), 6.88~7.07(m, 4H), 7.58(s, 1H); MS(70eV) m/z 166(M^+ , 100), 151, 138, 124, 122, 95, 84, 75.

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

3b: 수율 74%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.02(s, 6H), 6.63~6.75(m, 2H), 7.17~7.21(m, 1H), 7.51 (s, 1H); MS(70eV) m/z 166(M^+ , 100), 165, 151, 124, 122, 95, 84, 75.

3c: 수율 82%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.01(s, 6H), 6.84~6.99(m, 4H), 7.47(s, 1H); MS(70eV) m/z 166(M^+ , 100), 151, 138, 124, 122, 95, 84, 75.

3d: 수율 75%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.03(s, 6H), 6.70~6.93(m, 3H), 7.53(s, 1H); MS(70eV) m/z 184(M^+ , 100), 169, 165, 142, 140, 113, 101, 84.

3e: 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.02(s, 3H), 3.07(s, 3H), 6.78~6.89(m, 3H), 7.86(s, 1H); MS(70eV) m/z 184(M^+ , 85), 165, 149, 142, 129, 120, 88, 86.

3f: 수율 74%, 흰색 고체, mp 40~43°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3,$

200 MHz) δ 3.03(s, 3H), 3.05(s, 3H), 6.59~6.68(m, 2H), 7.61(s, 1H); MS(70eV) m/z 202(M^+ , 100), 183, 181, 160, 158, 138, 131, 97, 85, 81.

3g: 수율 45%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.18(s, 3H), 3.01(s, 6H), 6.65~6.71(m, 1H), 6.96~7.04 (q, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40(s, 1H); MS(70eV) m/z 180(M^+ , 100), 165, 149, 136, 122, 109, 97, 89, 84, 77.

3h: 수율 72%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.24(s, 3H), 2.99(s, 6H), 6.63~6.66(m, 1H), 6.73~6.84 (m, 2H), 7.35(s, 1H); MS(70eV) m/z 180(M^+ , 100), 165, 149, 136, 124, 109, 88, 84.

3i: 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.21(s, 3H), 3.02(s, 6H), 6.45~6.50(m, 1H), 6.51~6.61 (m, 1H), 7.02~7.04(m, 1H), 7.40(s, 1H); MS(70eV) m/z 180(M^+ , 100), 165, 153, 149, 136, 124, 109, 97, 91, 84, 77.

3j: 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.02(s, 6H), 6.81~7.07(m, 3H), 7.54(s, 1H); MS(70eV) m/z 200(M^+ , 100), 198, 181, 172, 158, 143, 136, 129, 109, 94, 70.

3k: 수율 84%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.28(s, 3H), 3.02(s, 6H), 6.82(m, 3H), 7.56(s, 1H); MS (70eV) m/z 180(M^+ , 100), 165, 161, 138, 136, 109, 107, 83.

1,5-Di-(fluoro-substituted phenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-diene (**4**)의 합성

15 mL의 xylene에 화합물 **2a**(1.518 g, 10 mmol)와 *p*-toluenesulfonic acid monohydrate(0.1 g)를 넣은 후 냉각 콘덴서를 부착하고 84시간 동안 가열 환류시켰다. TLC로 반응의 완결을 확인한 후 실온으로 냉각시키고 농축한 후 column chromatography (n-Hex/EtOAc=8/1)로 정제하여 황색 액체 화합물 **4a**를 얻었다.

4a: 수율 75%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.52(s, 3H), 7.05(m, 8H), 8.17(s, 2H); MS(70eV) m/z 273(M^+ , 55), 152, 133, 122, 111, 95, 75.

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

4b: 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.46(s, 3H), 6.82(m, 6H), 7.26(m, 2H), 8.06(s, 2H); MS (70eV) m/z 273(M^+ , 55), 151, 136, 122, 111, 95, 75.

4c: 수율 73%, 흰색 고체, mp 103~109°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.47(s, 3H), 6.76~7.02(m, 6H), 8.13(s, 2H); MS (70eV) m/z 309(M^+ , 60), 268, 252, 170, 151, 140, 129,

113, 101, 84.

4d: 수율 71%, 흰색 고체, mp 136~144°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.57(s, 3H), 6.89~7.03(m, 6H), 8.24(s, 2H); MS (70eV) m/z 309(M^+ , 90), 290, 268, 252, 170, 151, 140, 129, 120, 113, 85.

4e: 수율 74%, 흰색 고체, mp 150~156°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 3.53(s, 3H), 6.72(t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 4H), 8.23(s, 2H); MS(70eV) m/z 345(M^+ , 35), 304, 188, 169, 158, 147, 138, 131, 81.

4f: 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.24(s, 6H), 3.53(s, 3H), 6.63(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.84(t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.10(q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.00(s, 2H); MS (70eV) m/z 301(M^+ , 50), 286, 260, 244, 243, 192, 166, 151, 136, 125, 109, 107, 83.

4g: 수율 74%, 흰색 고체, mp 136~144°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.29(s, 6H), 3.49(s, 3H), 6.73~6.93(m, 6H), 7.97(s, 2H); MS (70eV) m/z 301(M^+ , 80), 260, 244, 199, 166, 125, 109, 83.

4h: 수율 78%, 적색 고체, mp 100~104°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.26(s, 6H), 3.53(s, 3H), 6.54~6.71(m, 2H), 6.72~6.81(m, 2H), 7.10~7.17(m, 2H), 7.99(s, 2H); MS(70eV) m/z 301(M^+ , 65), 284, 269, 214, 199, 192, 176, 166, 151, 136, 125, 109, 97, 91, 83, 77.

4i: 수율 78%, 흰색 고체, mp=130~135°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$ 2.32(s, 6H), 3.50(s, 3H), 6.92(m, 6H), 8.16(s, 2H); MS(70eV) m/z 301(M^+ , 50), 260, 244, 216, 147, 136, 125, 124, 186, 84, 77.

살충활성 시험

합성된 화합물들은 500 ppm 농도로써 4 mL의 acetone,

36 mL의 surfactant(Triton X-100 100 ppm)을 섞어 40 mL의 약액을 조제하여 4종의 해충에 대하여 amitraz를 대조 약제로 사용하여 primary 살충활성 시험을 하였다.

벼멸구(BPH: Brown plant hopper, *Nilaparvata lugens*) 시험: 기주식물로 파종 후 일주일이 경과된 추청벼 유묘 4본을 사용하여 스프레이법으로 약제 처리하고 직경 3 cm, 높이 15 cm의 시험관에 벼 유묘를 탈지면으로 말아서 밀어 넣고 벼멸구 10마리를 접종하고 약제처리 후 망사 마개로 씌운 후 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

배추좀나방(DBM: Diamond-Back Moth, *Plutella xylostella*) 시험: 엽침지법으로 약제를 처리(약액에 30초간 침적 시킨 후, 후드 내에서 음건)한 직경 3 cm의 양배추잎 절편을 직경 5 cm의 여과지가 깔린 1회용 petri-dish에 놓고, 3령 유충 10마리를 접종하고 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

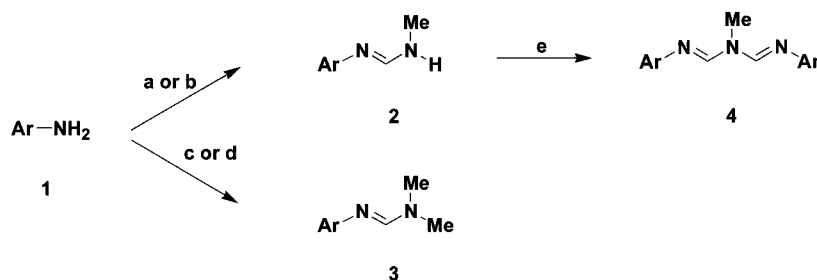
복숭아혹진딧물(GPA: Green Peach Aphid, *Myzus persicae*) 시험: 직경 4.5 cm의 담배 잎 절편을 약액에 30초간 침적 시킨 후 후드 내에서 음건 시키고, 직경 6 cm의 1회용 petri-dish에 여과지를 깔고 잎을 넣은 후 성충을 10 마리 접종하고 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

점박이응애(TSSM: Two-Spotted Spider Mite, *Tetranychus urticae*) 시험: 직경 6 cm의 petri-dish에 탈지면을 깔고 증류수로 촉촉히 적신 후, 직경 3.5 cm의 강낭콩 잎 절편을 올려 놓고 성충 30마리를 접종 후 소형 sprayer로 약제처리를 하고 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

결과 및 고찰

유도체의 합성

Phenylformamide 유도체의 합성 방법은 1970년대부터 다각적인 연구가 진행되어 왔으며(Takeo 등, 1971; Harrison 등,



a) *p*-TsCl, *N*-methylformamide, rt, 3 hr, **b)** (i) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, toluene, 130°C, (ii) MENH_2 , THF, rt
c) *p*-TsCl, DMF, rt, 3 hr, **d)** (i) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, toluene, 130°C, (ii) Me_2NH , THF, rt
e) *p*-TsOH monohydrate, xylene, reflux, 84 h

Scheme 1. Preparation of Formamidines and 1,3,5-Triazapenta -1,4-dienes.

1973a; Gall 등, 1988; 한 등, 1996), 다음 반응식(Scheme 1)과 같이 aniline(1)을 출발물질로 *N*-phenyl-*N'*-monomethylformamide(2), *N*-phenyl-*N',N'*-dimethylformamide(3) 및 1,5-Di-phenyl-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-diene(4) 유도체를 합성할 수 있다.

불소를 함유한 aniline을 출발물질로 다양한 반응조건하에서 *N'*-alkylformamide(2, 3)의 합성을 시도하였다. 그 결과 *p*-toluenesulfonyl chloride 존재하에서 *N*-methylformamide (or DMF) 용액중에서 실온에서 3시간 반응 시키는 경우에 가장 높은 수율의 phenylformamide 유도체를 얻을 수 있었다(Table 1).

1,3,5-triazapenta-1,4-diene 유도체들은 알려진 방법으로 *N*-phenyl-*N'*-monomethylformamide(2)을 산촉매 하에서 고온에서 반응시켜 좋은 수율로 합성할 수 있었다(Scheme 1; Takeo 등, 1971; Harrison 등, 1973; Gall 등, 1988; 한 등, 1996).

살충활성

N'-monomethyl-*N*-(fluorophenyl)formamide(2) 유도체

들은 대부분 벼멸구와 점박이응애에 대한 살충활성을 나타내었지만 나방이나 진딧물에 대한 활성은 보이지 않았다. 응애에 대한 살충활성 결과는 위치적으로는 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소, 2번이나 4번 위치에 메틸이나 메톡시기가 도입된 경우(2h, 2k, 2l)가 상대적으로 다른 치환기가 도입된 화합물보다 높은 활성을 나타내었다. 또한, 페닐의 2번과 4번, 2번과 6번 위치에 불소가 2개 도입된 화합물(2d, 2e)도 높은 활성(90%)을 나타내었다. 벼멸구에 대한 살충활성은 페닐의 2번에 불소 4번에 메틸기가 도입된 화합물(2k)의 경우 매우 높은 활성(100%)을 나타내었으나 이외의 다른 위치에 치환기가 도입된 화합물에 대해서는 전체적으로 낮은 활성(<70%)을 보였다(Table 2).

N',N'-dimethylformamide(3) 유도체들은 배추좀나방과 복숭아혹진딧물에 대해서는 거의 활성이 나타나지 않았으며, 벼멸구와 점박이응애에 대해서는 화합물 3g, 3h, 3k가 높은 활성(>70%)을 나타내었다(Table 3). 특히, 이 화합물들은 페닐의 2번, 3번이나 4번 위치에 불소, 2번, 3번이나 4번 위치에 메틸기가 도입된 구조를 가지고 있다.

Table 1. Reaction Conditions for Phenylformamide syntheses

No.	Reagent	Solvent	Reaction		Isolated yield(%)
			time	temperature	
a	SOCl ₂ , <i>N</i> -methylformamide(or DMF)	toluene	19h	rt→65°C	20-40
b	MeNH ₂ ·HCl(or Me ₂ NH), CH(OEt) ₃	EtOH	3h	75°C	30-45
c	<i>p</i> -toluenesulfonyl chloride, <i>N</i> -methylformamide(or DMF)	-	3h	15°C→rt	50-85

Table 2. Insecticidal activity of *N'*-monomethyl-*N*-phenylformamidines

Entry	Ar*	48 HAT ^{a)} % Mortality at 500 ppm			
		BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz	80	30	80	93
2a	2-F phenyl	20	0	30	0
2b	3-F phenyl	10	0	0	0
2c	4-F phenyl	40	0	10	60
2d	2,4-di-F phenyl	60	0	0	90
2e	2,6-di-F phenyl	30	0	0	90
2f	2,4,6-trii-F phenyl	60	0	0	93
2g	3-F-2-Me phenyl	70	0	50	83
2h	4-F-2-Me phenyl	75	20	0	90
2i	5-F-2-Me phenyl	60	60	0	73
2j	2-F-4-Cl phenyl	40	0	0	67
2k	2-F-4-Me phenyl	100	0	10	100
2l	4-F, 2-OMe phenyl	55	0	0	97

* phenyl, ^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Brown plant hopper, ^{c)}Diamond-Back Moth, ^{d)}Green Peach Aphid, ^{e)}Two-Spotted Spider Mite.

Table 3. Insecticidal activity of *N,N'*-dimethyl-*N*-phenylformamidines

Entry	Ar	48 HAT ^{a)} % Mortality at 500 ppm			
		BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz	80	30	80	93
3a	2-F phenyl	20	0	0	0
3b	3-F phenyl	0	0	0	0
3c	4-F phenyl	30	20	0	0
3d	2,4-di-F phenyl	70	0	0	0
3e	2,6-di-F phenyl	0	0	30	57
3f	2,4,6-tri-F phenyl	50	20	0	60
3g	3-F-2-Me phenyl	100	0	80	70
3h	4-F-2-Me phenyl	100	0	40	100
3i	5-F-2-Me phenyl	80	0	40	30
3j	2-F-4-Cl phenyl	70	0	0	0
3k	2-F-4-Me phenyl	80	0	0	100

* phenyl, ^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Brown plant hopper, ^{c)}Diamond-Back Moth, ^{d)}Green Peach Aphid, ^{e)}Two-Spotted Spider Mite.

Table 4. Insecticidal activity of 1,3,5-triazapenta-1,4-dienes

Entry	Ar	48 HAT ^{a)} % Mortality at 500 ppm			
		BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz	80	30	80	93
4a	2-F phenyl	0	0	0	100
4b	3-F phenyl	0	0	0	73
4c	2,4-di-F phenyl	0	0	0	50
4d	2,6-di-F phenyl	0	0	0	0
4e	2,4,6-tri-F phenyl	0	0	0	10
4f	3-F-2-Me phenyl	0	0	0	100
4g	4-F-2-Me phenyl	0	0	0	100
4h	5-F-2-Me phenyl	30	0	0	50
4i	2-F-4-Me phenyl	30	0	0	30

* phenyl, ^{a)}Hours After Treatment, ^{b)}Brown plant hopper, ^{c)}Diamond-Back Moth, ^{d)}Green Peach Aphid, ^{e)}Two-Spotted Spider Mite.

1,3,5-triazapenta-1,4-diene(4) 유도체들은 대부분 벼멸구, 배추좀나방과 복숭아혹진딧물에 대해서는 활성이 거의 나타내지 않았으나, 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소, 2번이나 3번 위치에 메틸기가 도입된 화합물 4f, 4g과 페닐의 1번 위치에 불소 1개가 도입된 화합물 4a가 두 점박이 응애에 대하여 높은 활성(100%)을 나타내었으나 이외 다른 화합물들은 낮은 활성(<60%)을 나타내었다(Table 4).

결론적으로 대부분의 합성화합물들은 500 ppm 농도에서 배추좀나방과 복숭아혹진딧물에 대해 거의 활성을 나타내지 않았으나 페닐기의 2번이나 4번 위치에 불소를 함유하고 2번이나 4번 위치에 메틸기를 갖는 phenylformamide과 1,3,5-triazapenta-1,4-diene 유도체들은 500 ppm 농도에서 벼멸

구와 점박이응애에 대해서 대조약제인 amitraz와 비슷한 살충활성을 나타내었다. 현재는 이 화합물에 대한 살비제로서의 가능성을 알아보기 위한 후속 연구가 진행 중에 있다(정 등, 2007).

감사의 글

본 논문은 “신규 곤충 신경전달 작용점을 이용한 살충제 (Octopaminergic Agonist 살충제) 개발연구” 수행의 일부이며, 지식경제부의 바이오의료기전력기술개발사업 연구비로 수행되었음.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

Evans, P. D. and J. D. Gee (1980) Action of formamidine pesticides on octopamine receptor. *Nature* 287:60~62.

Gall, J. M. McCall., R. E. TenBrink, P. F. VonVoigtlander and J. S. Mohrland (1988) Arylformamidines with Antinociceptive Properties. *J. Med. Chem.* 31:1816~1820.

Harrison, I. R., A. Kozlik, J. F. McCarthy, B. H. Palmer, S. B. Wakerley, T. I. Watkins and D. M. Weighton (1972) 1,5-Bis (2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1, 4-diene, a new acaricide active against strains of mites resistant to organophosphorus and bridged diphenyl compounds. *Pestic. Sci.*, 3:679~680.

Harrison, I. R., A. Kozlik, J. F. McCarthy, B. H. Palmer, S. B. Wakerley, T. I. Watkins and D. M. Weighton (1973a) 1,3,5-triazapenta-1,4-dienes. Chemical aspects of a new group of acaricides. *Pestic. Sci.*, 4:679~686.

Harrison, I. R., J. F. McCarthy, B. H. Palmer and J. Burton (1973b) Pesticidal compounds and compositions. US patent 3,781,355.

Harrison, I. R., J. F. McCarthy and B. H. Palmer (1975) Acaricidal and Insecticidal 1,5-diphenyl-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-diene. US patent 3,864,497.

Hollingworth, R. M. (1976) Chemistry, Biological Activity, and Uses of Formamidine Pesticides. *Environ. Health. Perspec.*, 14:57~69.

Kristiansen, O. and D. Duerr (1979) Pesticidal Triazapentadienes. US patent 4,163,056.

Takeo, S. T., M. Ichiki and I. Yoshihiko. (1971) Synthetic Reaction by Complex Catalysts. *J. Org. Chem.* 36:2876~2880.

정근희, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김대황, 이동국, 박노중, 최용호, 정봉진, 김태준, 조창섭, 홍미숙 (2007) 새로운 불소함유 페닐포름아미딘 유도체의 합성 및 생리활성. 대한민국 특허 출원 10-2007-0089389.

한호규, 남기달, 장기혁, 마혜덕 (1996) 아미트라즈의 합성과 제형화 연구. *한국곤충학회지* 11:104~111.

새로운 불소함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성

이동국 · 정근희* · 고영관 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최용호 · 박노중 · 홍미숙¹ · 김태준¹

한국화학연구원 신약연구단, ¹(주)동부하이텍 농생명 연구소

요 약 Phenylformamidine계 유도체들은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 살충 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 불소를 함유하는 다양한 aniline으로부터 amitraz와 유사한 구조의 새로운 화합물을 합성하여 이들의 살충활성을 시험하였다. *N'*-monomethyl-*N*-phenylformamidine 유도체들 중에서 2h, 2k, 2l, *N',N'*-dimethyl-*N*-phenylformamidine 유도체들 중에서 3g, 3h, 3k 화합물이 응애류와 진딧물류에 대해서 높은 살충 활성을 보였으며, 1,3,5-triazapenta-1,4-diene 유도체들 중에서 4f, 4g 화합물들이 응애류에 대해서 높은 살충 활성을 보였다.

색인어 phenylformamidine, 1,3,5-triazapenta-1,4-diene, 살충활성