

마이크로웨이브를 이용한 N', N' -Disubstituted N -Fluorophenylformamide 유도체의 편리한 합성과 살충활성

이동국 · 정근희* · 고영관 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최용호 · 박노중 · 김진주¹ · 김태준¹

한국화학연구원 신물질연구단, ¹(주)동부하이텍

(2009년 6월 14일 접수, 2009년 6월 21일 수리)

A Convenient Synthesis of N', N' -Disubstituted N -Fluorophenylformamides by Using Microwave 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, Jin Ju Kim¹ and Tae-Joon Kim¹

Bio-Organic Science 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

Phenylformamide derivatives 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. The reaction of triethylorthoformate and fluoroanilines gave formimidates (I) in good yields and N', N' -Disubstituted N -fluorophenylformamide derivatives were synthesized more easily by using microwave. This microwave reaction condition gave products in high yields and faster reaction time than conventional methods. All the compounds were screened for their biological activity against harmful insects of plant hoppers, moths, aphids and mites. Synthetic compounds of 2-I-a, 2-I-c, 2-I-d, 2-II-d showed good activity against mites and plant hoppers.

Key words phenylformamide, microwave, insecticidal activity

서 론

페닐포름아미딘 유도체들은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 살충활성을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 이 화합물들은 응애류를 효과적으로 방제하는 특성이 있다(Evans와 Gee 1980). 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). 특히, 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소가 페닐의 4번이나 2번 위치에 메틸이 치환된 formamide 유도체들이 우수한 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(이 등, 2008). 따라서, 본 연구에서는 Amitaz를 모델로 특히, 4-fluoro-2-methylaniline과 2-fluoro-4-methylaniline을 출발물질로 하여 마이크로웨이브를 이용하여 기존 방법보다 짧은 반응시간에 높은 수득율로 다양한 N', N' -disubstituted N -fluorophenylformamide 유도체들을 합성하였고 이 화합물들의 살충활성 시험 결과를 보고한다.

*연락처 : Tel. +82-42-860-7057, Fax. +82-42-860-7160
E-mail: chungkh@kRICT.re.kr

재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 4-fluoro-2-methylaniline, 2-fluoro-4-methylaniline, triethylorthoformate, secondary amine은 Aldrich Chemical Co., Ltd.(USA)에서 구입하여 사용하였다. 용매로 사용한 toluene, methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dimethylformamide(DMF), pyridine, dimethylsulfoxide, *N*-methyl-2-pyrrolidinone(NMP)은 문헌에 알려진 방법들로 정제하여 사용하였다. 반응기는 Biotage사의 Initiator EXP™ microwave를 사용하였다. 반응확인용으로 Merck사의 0.25 mm silica gel 60 F₂₅₄ 얇은 층 크로마토그래피와 반응물의 정제를 위한 column chromatography의 고정상으로는 silica gel 60(230~400 mesh)를 사용하였다. 목적으로 하는 화합물의 구조 결정을 위해 ¹H NMR spectrum은 Varian사의 Gemini-200을 사용하였고, 내부 표준물질로는 Tetramethylsilane (TMS), 용매로는 CDCl₃를 사용하였다. MS spectroum(EI)은 Jeol사의 JMS-DX303을 사용하였다.

유도체 합성 및 Spectral Data

Ethyl *N*-(Fluorophenyl)formimidate 유도체(1)의 합성

15 ml의 toluene에 4-fluoro-2-methyl-aniline(10 mmol)와 triethylorthoformate(30 mmol)를 넣은 후 냉각 콘덴서와 Dean-Stark 장치를 부착하고 10시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응 혼합물을 농축한 후 진공증류로 정제하여 무색 액체화합물 1-I 를 얻었다.

1-I : 수율 85%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 1.38(m, 3H), 2.22(s, 3H), 4.33(m, 2H), 6.69(m, 1H), 6.87(m, 2H), 7.60(s, 1H); MS(70eV) m/z 181(M⁺, 100), 136, 125, 109, 97, 83, 71, 54

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

1-II : 수율 87%, 황색 액체 ; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 1.38(m, 3H), 2.22(s, 3H), 4.33(m, 2H), 6.67(m, 1H), 6.84(m, 2H), 7.58(s, 1H); MS(70eV) m/z 181(M⁺, 100), 136, 125, 109, 98, 83, 58, 57

N', *N'*-Disubstituted *N*-(Fluorophenyl)formamidine 유도체(2)의 합성

반응 tube에 화합물 1-I(1 mmol)을 넣은 후 4 ml의 methanol로 녹인 후 diethylamine(3 mmol)을 첨가한 후 반응 tube를

밀폐시켰다. 반응물을 microwave 반응기에 넣고 150℃에서 20분간 반응시킨 후, 상온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축한 후 column chromatography(n-Hex/EtOAc=8/1)로 정제하여 황색 액체화합물 2-I-a를 얻었다.

2-I-a : 수율 76%, 무색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.96(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36(m, 2H), 1.60(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.28(m, 2H), 6.67(m, 1H), 6.82(m, 2H), 7.38(s, 1H); MS(70eV) m/z 222(M⁺, 100), 207, 193, 180, 165, 151, 136, 125, 109, 98, 84, 83, 58, 51

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

2-I-b : 수율 90%, 무색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.19(s, 3H), 2.67(br, 2H), 3.01(s, 3H), 3.57(br, 2H), 6.58~6.82(mm, 3H), 7.34(s, 1H); MS(70eV) m/z 219(M⁺, 100), 204, 191, 177, 165, 164, 136, 125, 109, 97, 83, 71, 54

2-I-c : 수율 78%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.24(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.90(br, 2H), 5.22(mm, 2H), 5.82(m, 1H), 6.68(m, 1H), 6.79(m, 2H), 7.41(s, 1H); MS (70eV) m/z 205(M⁺, 100), 191, 163, 149, 136, 125, 109, 107, 82, 70, 56, 55

2-I-d : 수율 74%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 2.25(s, 3H), 2.29(s, 1H), 3.05(s, 3H), 4.17(br, 2H), 6.67(m, 1H), 6.80(m, 2H), 7.39(s, 1H); MS(70eV) m/z 203(M⁺, 100), 189, 187, 162, 148, 136, 135, 109, 107, 83, 68, 54

2-I-e : 수율 87%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 1.25(m, 6H), 2.25(s, 3H), 3.37(m, 4H), 6.61~6.88(mm, 3H), 7.36(s, 1H); MS(70eV) m/z 208(M⁺, 100), 193, 179, 165, 149, 136, 125, 109, 107, 83, 72, 58, 56

2-I-f : 수율 89%, 황색 액체; R_f=0.38(n-Hex/EtOAc=4/1); ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 0.94(t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.63(m, 4H), 2.26(s, 3H), 3.31(m, 4H), 6.71~6.86(mm, 3H), 7.38(s, 1H); MS (70eV) m/z 236(M⁺, 80), 221, 207, 193, 179, 165, 150, 136, 125, 109, 99, 72, 58, 56

2-I-g : 수율 82%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz)

δ 2.23(s, 3H), 3.95(m, 4H), 5.21(m, 4H), 5.82(m, 2H), 6.67~6.87(mm, 3H), 7.44(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 231(M^+ , 100), 217, 210, 191, 190, 163, 149, 136, 125, 109, 86, 84, 70, 56, 51

2-I-h : 수율 84%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.96(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H), 1.26~1.60(mm, 8H), 2.24(s, 3H), 3.31(m, 4H), 6.60~6.88(mm, 3H), 7.36(s, 1H); MS (70eV) *m/z* 264(M^+ , 100), 249, 235, 221, 207, 193, 180, 165, 151, 140, 125, 109, 100, 86, 72, 57, 55

2-I-i : 수율 88%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.96(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.30~1.63(mm, 4H), 2.25(s, 3H), 3.30(t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.63~3.87(mm, 4H), 6.63~6.87(mm, 3H), 7.52(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 252(M^+ , 40), 237, 233, 208, 193, 181, 165, 151, 136, 125, 109, 88, 83, 74, 57, 56

2-I-j : 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.91(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H), 1.27~1.61(mm, 12H), 2.23(s, 3H), 3.28(m, 4H), 6.59~6.88(mm, 3H), 7.36(s, 1H); MS (70eV) *m/z* 292(M^+ , 55), 277, 260, 59, 249, 221, 207, 193, 169, 168, 157, 135, 126, 109, 100, 83, 71, 57, 56

2-I-k : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.90(m, 6H), 1.37(m, 12H), 1.58(m, 4H), 2.24(s, 3H), 3.29(m, 4H), 6.63(m, 1H), 6.82(m, 2H), 7.36(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 320(M^+ , 100), 319, 291, 277, 263, 236, 235, 221, 196, 184, 165, 151, 136, 125, 109, 83, 69, 55

2-I-l : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.87(m, 6H), 1.27~1.61(mm, 16H), 2.24(s, 3H), 3.27(m, 4H), 6.59~6.86(mm, 3H), 7.36(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 376(M^+ , 100), 361, 333, 319, 305, 291, 277, 252, 169, 154, 125, 97, 84, 71, 57

2-I-m : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 1.95(br, 4H), 2.26(s, 3H), 3.49(t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 4H), 6.66(m, 1H), 6.79(m, 2H), 7.60(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 206(M^+ , 100), 191, 177, 163, 149, 136, 125, 109, 107, 70, 68, 61, 55

2-I-n : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.26(s, 3H), 4.32(s, 4H), 5.89(br, 2H), 6.69(m, 1H), 6.80(m, 2H), 7.64(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 204(M^+ , 100), 189, 188, 136, 125, 109, 107, 80, 68, 67, 57, 53

2-I-o : 수율 80%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.25(s, 3H), 3.58~3.78(mm, 8H), 6.65~6.90(mm, 3H), 7.40(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 222(M^+ , 100), 207, 191, 177, 164, 148, 136, 125, 109, 107, 83, 69, 57, 56

2-I-p : 수율 89%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 1.56~1.71(mm, 6H), 2.24(s, 3H), 3.44(br, 4H), 6.67(m, 1H), 6.79(m, 2H), 7.34(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 220(M^+ , 80), 205, 196, 191, 188, 149, 136, 125, 109, 96, 84, 83, 56, 55

2-I-q : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.24(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.42(m, 4H), 3.52(br, 4H), 6.63~6.88(mm, 3H), 7.36(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 235(M^+ , 70), 234, 178, 165, 149, 136, 125, 110, 109, 83, 70, 56, 55

2-I-r : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.17(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.47~3.74(mm, 8H), 6.65~6.89(mm, 3H), 7.43(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 263(M^+ , 100), 248, 231, 220, 206, 191, 177, 165, 163, 136, 125, 109, 97, 85, 69, 56, 55

2-I-s : 수율 65%, 황색 고체, mp 146~149°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.25(s, 6H), 3.58(br, 8H), 6.65~6.90(m, 6H), 7.45(s, 2H); MS(70eV) *m/z* 356(M^+ , 50), 232, 220, 203, 191, 177, 135, 124, 108, 97, 83, 69

2-II-a : 수율 89%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.95(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.33(m, 2H), 1.56(m, 2H), 2.28(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.22(m, 2H), 6.67(m, 1H), 6.84(m, 3H), 7.58(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 222(M^+ , 60), 207, 193, 180, 165, 147, 136, 125, 109, 98, 83, 58, 57

2-II-b : 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 2.29(s, 3H), 2.79(br, 2H), 3.14(s, 3H), 3.70(br, 2H), 6.83(m, 3H), 7.60(s, 1H); MS(70eV) *m/z* 219(M^+ , 100),

204, 191, 177, 165, 164, 136, 125, 109, 97, 83, 71, 54

2-II-c : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 2.28(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.84(br, 2H), 5.24(mm, 2H),
 5.82(m, 1H), 6.84(m, 3H), 7.61(s, 1H); MS(70eV) m/z
 206(M^+ , 100), 191, 164, 149, 136, 125, 109, 86, 82, 70,
 56

2-II-d : 수율 78%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 2.29(s, 3H), 2.31(s, 1H), 3.08(s, 3H), 4.11(br, 2H),
 6.84(m, 3H), 7.60(s, 1H); MS(70eV) m/z 203(M^+ , 100),
 189, 185, 162, 148, 136, 124, 109, 107, 83, 68, 54

2-II-e : 수율 93%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 1.20(t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 2.27(s, 3H), 3.38(m, 4H),
 6.79(m, 2H), 6.86(m, 1H), 7.53(s, 1H); MS(70eV) m/z
 208(M^+ , 100), 193, 179, 173, 152, 136, 125, 109, 85, 72,
 58, 56

2-II-f : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.92(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$,
 6H), 1.62(m, 4H), 2.27(s, 3H), 3.27(mm, 4H), 6.79(m,
 2H), 6.86(m, 1H), 7.54(s, 1H); MS(70eV) m/z 236(M^+ ,
 65), 221, 207, 193, 187, 165, 150, 136, 125, 109, 99, 72,
 58, 56

2-II-g : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 2.28(s, 3H), 3.96(mm, 4H), 5.20(m, 4H), 5.82(m, 2H),
 6.84(mm, 3H), 7.63(s, 1H); MS(70eV) m/z 232(M^+ , 100),
 217, 207, 191, 177, 164, 149, 136, 125, 109, 83, 81, 56,
 55

2-II-h : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.94(t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 6H), 1.34(m, 4H), 1.62(m, 4H),
 2.27(s, 3H), 3.30(mm, 4H), 6.80(m, 2H), 6.87(m, 1H),
 7.54(s, 1H); MS(70eV) m/z 264(M^+ , 55), 249, 235, 221,
 207, 193, 165, 140, 125, 124, 100, 86, 72, 57, 55

2-II-i : 수율 78%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.96(t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.30~1.63(mm, 4H), 2.25(s,
 3H), 3.30(t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.62(br, 2H) 3.86(t, $J = 4.4$
 Hz, 2H), 6.82(m, 3H), 7.74(s, 1H); MS(70eV) m/z 252(M^+ ,

40), 237, 233, 208, 193, 181, 165, 151, 136, 125, 109,
 88, 83, 74, 57, 56

2-II-j : 수율 72%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.92(t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6H), 1.34(m, 8H), 1.61(m, 4H),
 2.29(s, 3H), 3.32(mm, 4H), 6.80(s, 2H), 6.88(m, 1H),
 7.55(s, 1H); MS(70eV) m/z 292(M^+ , 55), 277, 263, 235,
 215, 207, 178, 168, 151, 135, 126, 109, 100, 83, 71, 57,
 56

2-II-k : 수율 87%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.87(m, 6H), 1.29(m, 12H), 1.56(m, 4H), 2.25(s, 3H),
 3.29(mm, 4H), 6.79(m, 2H), 6.85(m, 1H), 7.52(s, 1H);
 MS(70eV) m/z 320(M^+ , 30), 319, 291, 277, 263, 236,
 235, 221, 207, 196, 180, 165, 149, 136, 125, 112, 109,
 100, 71, 55

2-II-l : 수율 73%, 황색 액체; Liquid; $R_f=0.49(\text{n-Hex}/$
 $\text{EtOAc}=8/1)$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ δ 0.89(m, 6H),
 1.31(m, 20H), 1.64(m, 4H), 3.32(mm, 4H), 6.83(m, 2H),
 6.88(m, 1H), 7.56(s, 1H); MS(70eV) m/z 376(M^+ , 20),
 361, 333, 319, 305, 291, 277, 252, 169, 154, 125, 97, 84,
 71, 57

2-II-m : 수율 83%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 1.94(m, 4H), 2.27(s, 3H), 3.51(m, 4H), 6.81(m, 3H),
 7.80(s, 1H); MS(70eV) m/z 206(M^+ , 100), 205, 187, 185,
 158, 136, 125, 124, 109, 83, 70, 54

2-II-n : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 2.28(s, 3H), 4.34(s, 4H), 5.87(br, 2H), 6.82(m, 3H),
 7.84(s, 1H); MS(70eV) m/z 204(M^+ , 10), 203, 153, 136,
 124, 109, 97, 77, 75, 5

2-II-o : 수율 89%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 2.27(s, 3H), 3.62(mm, 8H), 6.84(m, 3H), 7.57(s, 1H);
 MS(70eV) m/z 222(M^+ , 100), 221, 172, 164, 144, 136,
 125, 124, 109, 83, 57, 56

2-II-p : 수율 75%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 1.59(mm, 6H), 2.27(s, 3H), 3.44(br, 4H), 6.83(m, 3H),
 7.53(s, 1H); MS(70eV) m/z 220(M^+ , 100), 219, 201, 200,

171, 144, 136, 125, 124, 109, 84, 83, 56, 55

2-II-q : 수율 75%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.29(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.46(m, 4H), 3.54(br, 4H), 6.84(m, 3H), 7.57(s, 1H); MS(70eV) m/z 235(M⁺, 40), 222, 205, 191, 178, 165, 153, 136, 125, 110, 109, 70, 56, 55

2-II-r : 수율 84%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.09(s, 3H), 2.24(s, 3H), 3.48~3.69(mm, 8H), 6.78(m, 3H), 7.57(s, 1H); MS(70eV) m/z 263(M⁺, 100), 262, 244, 220, 191, 177, 165, 159, 136, 125, 109, 86, 85, 56, 55

2-II-s : 수율 87%, 흰색 고체, mp 153~155°C; ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ2.30(s, 6H), 3.61(br, 8H), 6.86(m, 6H), 7.65(s, 2H); MS(70eV) m/z 356(M⁺, 100), 355, 249, 232, 230, 203, 191, 177, 165, 163, 136, 125, 109, 97, 69, 56

살충활성 시험

1차 살충활성시험은 합성된 화합물들은 500 ppm 기준으로 합성화합물, 4 ml의 acetone, 36 ml의 surfactant(Triton X-100 100 ppm)을 섞어 40 ml의 약액을 조제하여 4종의 해충에 대하여 amitraz를 대조 약제로 사용하여 살충활성 시험을 하였다.

벼멸구(BPH: Brown plant hopper, *Nilaparvatalugens*)는 기주식물로 파종 후 일주일이 경과된 추청벼유묘 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 검정은 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

배추좀나방(DBM: Diamond-Back Moth, *PlutellaXylostella*)

은 엽침지법으로 약제 처리하고 직경 3 cm의 양배추잎 절편에 3령 유충을 10마리 접종하고 약액에 30초간 침적 시킨 후, 후드 내에서 음건 시키고 직경 5 cm의 1회용 petri-dish에 여과지를 깔고 잎을 넣은 후 3령 유충을 10마리 접종하였고 검정은 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

복숭아혹진딧물(GPA: Green Peach Aphid, *Myzuspersicae*)은 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 접종하였고 검정은 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

점박이 응애(TSSM: Two-Spotted Spider Mite, *Tetranychusurticae*)는 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 약제처리하였고 검정은 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

결과 및 고찰

유도체의 합성

N', N''-Disubstituted *N*-phenylformamidine 유도체들을 합성하는 방법들은 많은 문헌에 보고되어 있지만, 다양한 이차아민을 치환시킬 수 없는 단점이 있거나, 반응 시간이 길며 수율이 낮은 단점이 있다(Arndt와 Steinhausen 1968, Duerr와 Pissiotas 1972, Endes 등 1973, Kuhle 1962, Taylor와 Ehrhar 1963, Holiingworth 1976, Figure 1).

본 연구에서는 formimidate(1)를 합성한 후 마이크로웨이브 반응기를 이용하여 다양한 용매 하에서 반응을 수행하였으며, 마이크로웨이브를 사용하지 않은 경우 보다 마이크로웨이브를 사용한 경우 상대적으로 짧은 시간에 높은 수율로 목적화합물을 합성할 수 있었다. 이때 메탄올이나 NMP를 용매를 사용한 경우에 보다 좋은 수율(73~93%)로 목적화합물을 합성할 수 있었다(Table 1).

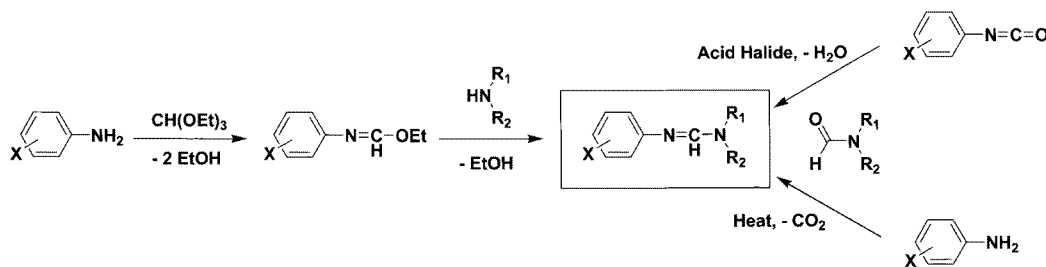
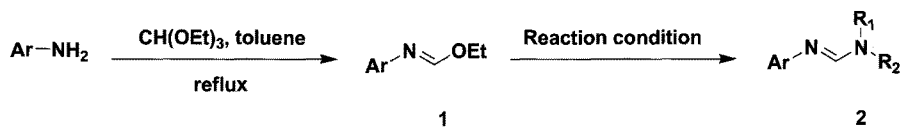


Fig. 1. Synthetic routes to *N',N''*-Disubstituted *N*-phenylformamidines.

Table 1. Reaction Condition of *N,N'*-dialkylformamidine synthesis

Ar : I = 4-F-2-Me-Ph, II = 2-F-4-Me-Ph

Solvent & condition		Temp.	Reaction Time	Isolated 수율(%)
MeOH	no microwave	64°C	16h	60~65
EtOH	no microwave	78°C	20h	50~53
THF	no microwave	66°C	10h	11~23
DMF	microwave	220°C	1.5h	50~60
EtOH	microwave	150°C	2h	55~75
MeOH	microwave	150°C	5~20 min	73~93
NMP	microwave	220°C	3~6 min	65~85
DMSO	microwave	220°C	1h	20~47
Pyridine	microwave	140°C	2.5h	15~38
THF	microwave	80°C	3h	3~7

Table 2. Insecticidal activity of *N,N'*-Disubstituted *N*-(4-fluoro-2-methylphenyl) formamidines

Entry	R ₁	R ₂	48 HAT ^{a)} % Mortality at 500 ppm			
			BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz		80	30	80	93
2-I-a	Me	<i>n</i> -Bu	100	0	40	90
2-I-b	Me	2-CN-Et	30	0	0	87
2-I-c	Me	allyl	80	0	0	100
2-I-d	Me	propargyl	100	30	30	100
2-I-e	Et	Et	85	10	0	47
2-I-f	Pr	Pr	50	0	0	30
2-I-g	allyl	allyl	20	0	0	30
2-I-h	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	70	0	0	20
2-I-i	butyl	2-OH-ethyl	35	0	0	37
2-I-j	pentyl	pentyl	30	10	0	80
2-I-k	hexyl	hexyl	10	0	0	53
2-I-l	octyl	octyl	37	7	0	19
2-I-m	pyrrolidinyl		30	0	0	83
2-I-n	3-pyrrolinyl		30	0	0	57
2-I-o	morpholinyl		20	0	0	40
2-I-p	piperidinyl		20	0	0	83
2-I-q	<i>N</i> -methylpiperazyl		10	0	0	80
2-I-r	<i>N</i> -acetyl piperazyl		0	0	0	10
2-I-s	<i>N</i> -(2-Me-4-F-anilino)-methylenpiperazyl		0	0	0	20

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

살충활성

N', N'-Disubstituted *N*-(4-fluoro-2-methylphenyl)formamide 유도체(2-I)의 살충활성은 복숭아혹진딧물과 배추좀나방에 대해서는 약효가 거의 나타나지 않았지만 점박이응애에 대해서는 화합물 2-I-a, 2-I-b, 2-I-c, 2-I-d 이 높은 살충활성(>85%)을 나타내었으며 특히, 메틸기 1개가 치환되고 allyl, butyl, propargyl 등이 치환된 화합물(2-I-a, 2-I-c, 2-I-d)이 점박이응애와 벼멸구에 높은 살충 활성을 나타내었다(Table 2).

N', N'-Disubstituted *N*-(2-fluoro-4-methylphenyl)formamide 유도체(2-I)의 살충활성은 복숭아혹진딧물과 배추좀나방에 대해서는 낮은 살충활성을 나타내었지만 점박이응애에 대해서는 메틸기 1개가 치환되고 allyl, butyl, propargyl 이 치환된 화합물들(2-II-a, 2-II-c, 2-II-d)과 dipentyl이 치환된 화합물(2-II-j)이 높은 살충활성을 나타내었으며, 특히 화합물들 2-II-c, 2-II-d은 점박이응애와 벼멸구에 높은 살충 활성을 나타내었다(Table 3).

N', N'-Disubstituted *N*-fluorophenylformamide 유도체들 점박이응애와 벼멸구에 대하여 높은 살충활성을 나타낸 화합물에 대하여 2차 살충활성 시험을 실시한 결과 화합물 2-I-a, 2-I-c이 대조약제인 amitraz와 비슷한 정도의 우수한 살충활성을 나타내었다(Table 4).

결론적으로 마이크로웨이브를 이용하여 메탄올 용매 하에서 반응 시킨 결과 기존에 알려진 문헌들의 방법들보다 짧은 반응시간에 좋은 수율로 유도체들을 합성할 수 있었다. 대부분의 합성화합물들은 500 ppm 농도에서 배추좀나방과 복숭아혹진딧물에 대해 거의 활성을 나타내지 않았으나 메틸기 1개가 치환되고 allyl, butyl이 치환된 화합물들은 2차 활성시험에서도 점박이응애에 대해서 대조약제인 amitraz와 비슷한 정도의 높은 살충활성을 나타내었다. 이는 생체 내에서 대사되어 amitraz의 경우와 비슷한 대사물이 생성되어 octopamine receptor agonist로 작용하여 활성을 나타내는 것으로 보여진다.

Table 3. Insecticidal activity of *N', N'*-Disubstituted *N*-(2-fluoro-4-methylphenyl) formamides

Entry	R ₁	R ₂	48 HAT ^{a)} % Mortality at 500 ppm			
			BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz		80	30	80	93
2-II-a	Me	<i>n</i> -Bu	37	47	10	95
2-II-b	Me	2-CN-Et	15	0	0	37
2-II-c	Me	allyl	100	0	0	70
2-II-d	Me	propargyl	100	0	0	100
2-II-e	Et	Et	42	0	0	19
2-II-f	Pr	Pr	37	53	9	53
2-II-g	allyl	allyl	70	0	0	30
2-II-h	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	58	47	10	67
2-II-i	butyl	2-OH-ethyl	20	0	0	37
2-II-j	pentyl	pentyl	21	16	7	88
2-II-k	hexyl	hexyl	26	26	0	53
2-II-l	octyl	octyl	21	0	0	44
2-II-m		pyrrolidinyl	20	0	0	83
2-II-n		3-pyrrolinyl	20	0	0	73
2-II-o		morpholinyl	0	26	0	35
2-II-p		piperidinyl	23	26	3	49
2-II-q		<i>N</i> -methylpiperazyl	11	23	3	33
2-II-r		<i>N</i> -acetyl piperazyl	11	0	0	14
2-II-s		<i>N</i> -(4-Me-2-F-anilino)-methylenpiperazyl	30	40	0	50

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

Table 4. Secondary insecticidal activity assay

Entry	Conc. ppm	Insect Mortality (%)				Entry	Conc. ppm	Insect Mortality (%)			
		BPH		TSSM				BPH		TSSM	
		24h	48h	24h	48h			24h	48h	24h	48h
2-I-a	250	40	70	96	100	2-II-c	250	60	70	35	70
	125	20	30	96	100		125	40	60	20	50
	63	0	0	52	72		63	20	40	10	30
	31	0	0	31	36		31	0	10	0	0
	16	0	0	20	25		16	0	0	0	0
	8	0	0	25	5		8	0	0	0	0
2-I-c	250	63	80	73	97	2-II-d	250	50	60	53	90
	125	35	64	60	93		125	35	40	40	60
	63	18	41	60	90		63	20	30	0	17
	31	10	10	43	80		31	10	10	0	0
	16	0	0	17	47		16	0	0	0	0
	8	0	0	0	17		8	0	0	0	0
2-I-d	250	30	50	73	93	Amitraz	250	10	50	90	98
	125	20	40	60	77		125	0	43	87	97
	63	10	10	47	53		63	0	10	77	92
	31	0	0	17	27		31	0	0	65	82
	16	0	0	0	10		16	0	0	17	37
	8	0	0	0	0		8	0	0	0	0

감사의 글

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

>> 인 / 용 / 문 / 헌

Arndt, H. and W. Steinhausen (1968) Acaricidal agents. US Patent 3,378,437.
 Duerr, D. and G. Pissiotas (1972) *N*-Phenylformamidines. Germany Patent 2,202,034.
 Evans, P. D. and J. D. Gee (1980) Action of formamidine pesticides on octopamine receptor. *Nature* 287:60~62.
 Endes, E., W. Stendel and H. Wollweber (1973) New compounds active against resistant cattle ticks (*Boophilus* spp.): Relationship between structure and activity within the group of cyclic amidine. *Pestic. Sci.* 4(6):823~825.
 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(6):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(6):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.
 Holiingworth, R. M. (1976) Chemistry, Biological Activity, and Uses of Formamidine Pesticides. *Environ. Health. Perspec.*, 14:57~69.
 Kuhle, E. (1962) Carbonic acid derivatives from formamides. *Angew. Chem. (Internat. Ed.)*. 1:647.
 Taylor, E. C. and W. A. Ehrhart (1963) A convenient synthesis of *N,N'*-disubstituted formamidines and acetamidines. *J. Org. Chem.* 28(4):1108~1102.
 이동국, 정근희, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동원, 최용호, 박노중, 홍미숙, 김태준 (2008) 새로운 불소함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성. *한국농약과학회* 12:295~301.

마이크로웨이브를 이용한 *N', N'*-Disubstituted *N*-Fluorophenylformamidine 유도체의 편리한 합성과 살충활성

이동국 · 정근희* · 고영관 · 류재욱 · 우재춘 · 구동완 · 최용호 · 박노중 · 김진주¹ · 김태준¹

한국화학연구원 신물질연구단, ¹(주)동부하이텍

요 약 Phenylformamidine계 유도체들은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 살충 활성을 나타낸다. 불소를 함유한 4-fluoro-2-methylaniline과 2-fluoro-4-methylaniline을 트리에틸오르토포메이트와 반응시켜 얻은 중간체 formimidate(1)을 마이크로웨이브 조건하에서 반응시켜 짧은 반응시간 내에서 높은 수율로 새로운 화합물인 다양한 *N', N'*-disubstituted *N*-fluorophenylformamidine 유도체들을 합성하였으며 이들 화합물의 복숭아 흑진딧물, 배추좀나방, 점박이응애, 그리고 버벌구 등에 대한 살충활성을 시험하였다. 2-I-a, 2-I-c, 2-I-d, 2-II-d 화합물들이 응애류와 벌구류에 좋은 살충활성을 보여주었다.

색인어 페닐포름아미딘, 마이크로웨이브, 살충활성
