

N-Dialkylaminosulfenyl 치환체를 갖는 새로운 불소 함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성

이동국* · 정근희 · 고영관¹ · 류재욱¹ · 우재춘¹ · 구동원¹ · 최용호¹ · 박노중¹ · 김태준² · 최인영²

(주)목우연구소, ¹한국화학연구원 신물질연구단, ²(주)동부한농

(2010년 8월 30일 접수, 2010년 9월 10일 수리)

A Synthesis of New Fluorine-containing Phenylformamidines Possessing *N*-Dialkylaminosulfenyl Group and Their Insecticidal Activities

Dong Guk Lee*, Kun Hoe Chung, Young Kwan Ko¹, Jae Wook Ryu¹, Jae Chun Woo¹, Dong Wan Koo¹, Yong Ho Choi¹, No-Joong Park¹, Tae-Joon Kim² and In Young Choi²

Moghu Research center Ltd., BVC #311, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Yuseong, Daejeon 305-806, Korea, ¹Bio-Organic Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea, ²Dongbu Hannong Agrolife Research Institute, Moonji-dong, Daeduck Science Town, Daejeon 305-708, Korea

Abstract

Phenylformamidine 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. In order to get a highly active compound we have intensively exploited fluorine substituted-aromatic formamidines possessing *N*-dialkylaminosulfenyl group. Up to now, there are several candidates we found: *N*-(dialkylamino)sulfenyl-*N*-methyl-*N'*-(4-fluoro-2-methylphenyl)formamidines. The miticidal activity of Compound **29** show five-fold higher than Amitraz.

Key words phenylformamidine, *N*-dialkylaminosulfenyl, insecticidal activity, two-spotted spider mite

서 론

페닐포름아미딘 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, 1973, 1973,

1975; Holiingworth 1976). 최근 불소가 함유된 페닐포름아미딘 유도체들에 관한 선행연구에서는 *N*-(monomethyl or disubstituted)-*N'*-(fluorophenyl)formamidine 유도체들 중 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소, 2번이나 4번 위치에 메틸기가 도입된 유도체들이 점박이응애에 대해 우수한 살충활성을 갖는 것으로 알려져 있지만 이들 유도체들은 대조약제 Amitraz에 비해 약간 우수한 살충활성을 갖는 수준으로 월등히 우수한 활성을 갖는 화합물을 찾을 수가 없었다(이 등, 2008, 2009, Figure 1).

종전에 개발된 카바메이트계 살충제들은 대체적으로 포유류에 대한 심각한 독성을 가지고 있다. 살충활성을 유지하되 포유류에 대한 독성을 저감시키기 위한 목적으로 많은 유사

*연락처 : Tel. +82-70-4010-8827, Fax. +82-42-862-4950
E-mail: dglee@moghu.com



R_1 : methyl, R_2 : variety function

Fig. 1. High activity compound against TSSM (Two-Spotted Spider Mite).

한 카바메이트 유도체들이 합성되어져 왔다(Hatch, 1978; John 등, 1982). carbofuran에 *N*-dialkylaminosulfonyl를 도입하여 독성을 저감시키고 살충활성을 유지시킨 carbosulfan의 경우가 대표적인 예이다(Chen 등, 1989; Fahmy 등, 1993; Goto 등, 1983; Loewenstein 등, 1993; Renzi 등, 1986; Umetsu 등, 1982). 이러한 점을 착안하여 본 연구에서는 살충 활성본체의 구조와 비슷한 *N*-(fluoro-substituted-phenyl)-*N'*-monomethyl-formamidinium 유도체에 *N*-dialkylamino sulfonyl 치환체를 도입한 새로운 불소 함유 formamidinium 유도체를 합성하고 이 화합물들의 살충활성 시험 결과를 보고한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 불소 함유 aniline, *p*-toluenesulfonyl chloride, *N*-methylformamide, sulfur monochloride, sulfuryl chloride, amine 등은 Aldrich Chemical Co., Ltd. 에서 구입하여 사용하였다. 용매로 사용한 hexane, MC, petroleum ether, tetrahydrofuran(THF)는 calcium hydride로 정제하여 사용하였다. 반응 확인용으로 Merck사의 0.25 mm silica gel 60 F₂₅₄ plate와 반응물의 정제를 위한 column chromatography의 고정상으로는 Lichropep[®] RP-18(0.040~0.063)을 사용하였다. 합성 화합물의 구조 결정을 위해 ¹H NMR spectrum은 Varian사의 Gemini-200을 사용하였고, 내부 표준물질로는 Tetramethyl-silane(TMS)을 용매로는 CDCl₃을 사용하였다. MS spectrum(EI)은 Jeol사의 JMS-DX303을 사용하였다.

유도체 합성 및 Spectral Data

N'-(Fluoro-substitutedphenyl)-*N*-monomethylformamidinium의 합성

10 ml의 *N*-methylformamide에 2-fluoroaniline(10 mmol)을 녹이고 실온에서 *p*-toluenesulfonyl chloride(2.382 g, 12.5

mol)를 천천히 넣고 2시간 교반한다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응물을 얼음물에 붓고 온도를 10°C 이하로 유지시키면서 10N NaOH 수용액으로 염기성으로 만든다. 이 용액을 ethyl acetate로 3회 추출하고 분리된 유기용액을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 2회, 포화 소금물 1회로 씻은 후 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 황색 액체 화합물을 얻었다. spectrum data와 활성 data는 이미 알려져 있다(이 등, 2008).

N-Dialkylaminosulfonyl chloride의 합성

질소 기류 하에서 10 mmol의 dialkylamine을 10 ml의 petroleum ether에 녹인 후 온도를 -78°C로 낮춘 후 5 mmol의 sulfur monochloride를 천천히 넣고 45분간 실온에서 교반한다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응물을 얼음물에 붓고 이 용액을 10ml의 diethyl ether로 3회 추출하고 분리된 유기 용액을 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 황색 액체 화합물 dialkylamino disulfide를 합성한다. 질소 기류 하에 온도를 -78°C로 낮춘 후 10 mmol의 dialkylamino disulfide에 20 mmol의 sulfuryl chloride를 천천히 넣고 3.5시간 동안 0°C에서 교반한다. TLC로 반응 완결을 확인한 후 반응용액에 10°C 이하에서 교반하여 농축하여 *N*-dialkylaminosulfonyl chloride을 얻었다. spectrum data는 이미 알려져 있다(Fahmy 등, 1993).

N-[(Di-*n*-butylamino)sulfonyl]-*N'*-(2-fluorophenyl)-*N*-methylformamidinium (1)의 합성

질소 기류 하에 150 ml의 tetrahydrofuran(THF)에 *N'*-(2-fluorophenyl)-*N*-methylformamidinium(1.518 g, 10 mmol)를 녹인 후 온도를 0°C로 냉각시키고 di-*n*-butylaminosulfonylchloride(2.349 g, 12 mmol)와 triethylamine (1.518 g, 15 mmol)를 천천히 넣은 후 실온에서 2시간 교반한다. TLC로 반응의 완결을 확인한 후 반응물을 농축하고 물과 dichloromethane으로 3회 추출하고 분리한 유기층을 포화 소금물로 씻은 후 MgSO₄로 건조시키고 농축한 혼합물을 column chromatography(고정상: Lichropep[®] RP-18(0.040~0.063), ACN/H₂O=7/3)로 정제하고 농축하여 ethyl acetate로 3회 추출하고 분리된 유기용액을 포화 소금물 1회로 씻은 후 MgSO₄로 건조시키고 농축하여 황색 액체 화합물 1을 얻었다.

1 : 수율 77%, 황색 액체; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 0.81~0.95(m, 6H), 1.15~1.38(m, 4H), 1.41~1.80(m, 4H), 3.03(m, 4H), 3.41(s, 3H), 6.94~7.08(m, 4H), 8.03(s, 1H); MS(70eV) m/z 311(M⁺, 10), 288, 270, 250, 245, 235, 205, 184, 176, 161, 139, 126

유사한 방법으로 다음 유도체를 합성하였다.

2 : 수율 61%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.31(m, 4H), 1.57(m, 4H), 3.03(m, 4H),
 3.38(s, 3H), 6.73(m, 3H), 7.25(m, 1H), 7.94(s, 1H); MS
 (70eV) m/z 311(M^+ , 5), 288, 245, 229, 184, 183, 160,
 152, 128

3 : 수율 81%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.85~0.96(m, 6H), 1.25~1.38(m, 4H), 1.48~1.64(m,
 4H), 3.03(m, 4H), 3.37(s, 3H), 6.89~7.01(m, 4H), 7.91(s,
 1H); MS(70eV) m/z 311(M^+ , 10), 288, 270, 250, 245,
 235, 205, 184, 176, 161, 139, 126, 119

4 : 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.83~0.95(m, 6H), 1.23~1.38(m, 4H), 1.50~1.64(m,
 4H), 3.05(m, 4H), 3.39(s, 3H), 6.75~6.95(m, 3H), 7.99(s,
 1H); MS(70eV) m/z 330(M^+ , 75), 320, 309, 287, 268,
 253, 239, 225, 201, 193, 168, 168, 147, 126

5 : 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.88~0.96(m, 6H), 1.25~1.38(m, 4H), 1.50~1.69(m,
 4H), 3.06(m, 4H), 3.39(s, 3H), 6.64~6.72(m, 2H), 6.95~
 7.03(m, 1H), 8.02(s, 1H); MS(70eV) m/z 329(M^+ , 5), 309,
 288, 245, 231, 202, 192, 170, 161, 140, 128, 118

6 : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.88~0.96(m, 6H), 1.28~1.39(m, 4H), 1.50~1.67(m,
 4H), 3.06(m, 4H), 3.42(s, 3H), 6.85~6.92(m, 3H), 8.10(s,
 1H); MS(70eV) m/z 329(M^+ , 20), 320, 288, 268, 245,
 239, 202, 201, 191, 161, 160, 150, 116

7 : 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.86~0.95(m, 6H), 1.25~1.37(m, 4H), 1.50~1.64(m,
 4H), 3.07(m, 4H), 3.35(s, 3H), 6.65~6.69(m, 1H), 6.75~
 6.82(m, 1H), 7.05(q, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H); MS(70eV)
 m/z 329(M^+ , 45), 309, 287, 277, 245, 231, 204, 201, 190,
 161, 154, 142, 119

8 : 수율 72%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.86~0.95(m, 6H), 1.26~1.37(m, 4H), 1.54~1.64(m,
 4H), 3.06(m, 4H), 3.38(s, 3H), 6.65~6.70(m, 1H), 6.81~
 6.91(m, 1H), 7.99(s, 1H); MS(70eV) m/z 347(M^+ , 10), 320,

329, 304, 277, 263, 221, 220, 192, 188, 158, 147, 128,
 118

9 : 수율 75%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.86~0.96(m, 6H), 1.26~1.37(m, 4H), 1.50~1.63(m, 4H),
 3.07(m, 4H), 3.37(s, 3H), 6.75~6.97(m, 2H), 7.99(s, 1H);
 MS(70eV) m/z 347(M^+ , 50), 321, 320, 304, 288, 263,
 245, 222, 221, 189, 179, 159, 146, 131, 119, 116

10 : 수율 81%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.89~0.95(m, 6H), 1.25~1.38(m, 4H), 1.54~1.64(m,
 4H), 3.07(m, 4H), 3.42(s, 3H), 6.72~6.81(m, 2H), 8.11(s,
 1H); MS(70eV) m/z 347(M^+ , 5), 320, 263, 220, 219, 188,
 179, 158, 147, 128

11 : 수율 78%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.89~0.99(m, 6H), 1.16~1.41(m, 4H), 1.54~1.68(m,
 4H), 2.93(m, 4H), 3.42(s, 3H), 6.70~6.77(m, 1H), 8.11(s,
 1H); MS(70eV) m/z 369(M^+ , 95), 355, 341, 295, 281,
 221, 207, 147, 135, 111

12 : 수율 78%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.90(m, 6H), 1.29(m, 4H), 1.64(m, 4H), 2.93(m, 4H),
 3.26(s, 3H), 6.96(d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.15(t, $J = 7.5 \text{ Hz}$,
 1H), 7.45(t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H),
 7.92(s, 1H); MS (70eV) m/z 362(M^+ , 80), 352, 322, 321,
 301, 277, 271, 243, 233, 216, 194, 191, 181, 158, 150,
 126

13 : 수율 73%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.90(m, 6H), 1.30(m, 4H), 1.65(m, 4H), 3.06(m, 4H),
 3.39(s, 3H), 7.13(d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.21(s, 1H), 7.30~
 7.39(m, 2H), 7.95(s, 1H); MS (70eV) m/z 362(M^+ , 80),
 352, 322, 321, 301, 277, 271, 243, 216, 194, 191, 181,
 158, 150, 126, 98, 85, 70, 55

14 : 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.38(m, 4H), 1.58(m, 4H), 3.03(m, 4H),
 3.39(s, 3H), 7.03(d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.54(d, $J = 8.4 \text{ Hz}$,
 2H), 7.95(s, 1H); MS (70eV) m/z 362(M^+ , 80), 352, 322,
 321, 301, 277, 271, 243, 233, 216, 194, 191, 181, 158,
 150, 126, 98, 85, 70, 55

15 : 수율 79%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.81~1.00(m, 6H), 1.25~1.64(m, 8H), 3.07(m, 4H),
 3.39(s, 3H), 6.55(d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.75(t, $J = 8.4 \text{ Hz}$,
 1H), 7.05(q, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.84(s, 1H); MS (70eV)
 m/z 325(M^+ , 10), 320, 288, 284, 264, 245, 221, 194, 192,
 165, 160, 135, 122

16 : 수율 83%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.82~0.96(m, 6H), 1.20~1.69(m, 8H), 3.03(m, 4H),
 3.39(s, 3H), 6.49(dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.68(m, 1H), 7.07(t,
 $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H); MS(70eV) m/z 325(M^+ ,
 10), 320, 288, 284, 264, 245, 221, 194, 192, 165, 160,
 135, 122

17 : 수율 82%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.84~0.96(m, 6H), 1.20~1.70(m, 8H), 3.05(m, 4H), 3.39(s,
 3H), 6.78(m, 2H), 6.94(m, 1H), 8.02(s, 1H); MS (70eV)
 m/z 325(M^+ , 10), 320, 288, 284, 264, 245, 221, 194, 192,
 165, 160, 135, 122,

18 : 수율 84%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.82~0.96(m, 6H), 1.20~1.64(m, 8H), 3.03(m, 4H),
 3.39(s, 3H), 6.55(d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.75(t, $J = 8.7 \text{ Hz}$,
 1H), 7.04(m, 1H), 7.85(s, 1H); MS (70eV) m/z 325(M^+ ,
 10), 320, 288, 284, 264, 245, 221, 194, 192, 165, 160,
 135, 122

19 : 수율 67%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.31(m, 4H), 1.57(m, 4H), 3.07(m, 4H),
 3.35(s, 3H), 6.92(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.85(s,
 1H); MS(70eV) m/z 325(M^+ , 25), 315, 313, 304, 272,
 261, 229, 228, 198, 184, 160, 159, 129, 119

20 : 수율 85%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.92(t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 6H), 1.25~1.52(m, 4H), 1.55~
 1.63(m, 4H), 3.05(m, 4H), 3.39(s, 3H), 6.89(m, 1H), 7.06(m,
 2H), 8.01(s, 1H); MS(70eV) m/z 345(M^+ , 150), 218, 192,
 177, 156, 145, 128, 118

21 : 수율 81%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 1.17(m, 6H), 2.97(m, 4H), 3.30(s, 3H), 6.66(m, 2H),
 7.93(s, 1H); MS(70eV) m/z 291(M^+ , 65), 220, 219, 188,

179, 158, 147, 138, 131, 104, 90, 72, 62, 56

22 : 수율 79%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.59(m, 4H), 3.03(m, 4H), 3.40(s, 3H),
 6.67(t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.07(s, 1H); MS (70eV) m/z
 319(M^+ , 65), 264, 232, 220, 219, 188, 179, 158, 132,
 131, 104, 100, 86, 72, 71, 62, 56

23 : 수율 83%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.89~0.95(m, 6H), 1.26~1.37(m, 4H), 1.43~1.64(m,
 4H), 3.06(m, 4H), 3.40(s, 3H), 6.64~6.69(m, 2H), 8.07(s,
 1H); MS(70eV) m/z 347(M^+ , 10), 288, 220, 219, 188,
 169, 158, 147, 128, 118

24 : 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.90(t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.30(m, 8H), 1.60(m, 4H), 3.05(m,
 4H), 3.40(s, 3H), 6.66(m, 2H), 8.07(s, 1H); MS(70eV)
 m/z 376(M^+ , 15), 220, 188, 179, 156, 147, 132, 100, 86,
 76, 62

25 : 수율 83%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.85(t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.28(m, 2H), 1.50(m, 2H),
 2.86(s, 3H), 2.96(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.37(s, 3H), 6.58(m,
 2H), 8.02(s, 1H); MS(70eV) m/z 305(M^+ , 5), 268, 244,
 220, 215, 202, 488, 169, 158, 147, 138, 131, 98, 86, 76,
 57

26 : 수율 74%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 3.19(t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 4H), 3.46(s, 3H), 3.69(m, 4H), 6.67(t,
 $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.08(s, 1H); MS(70eV) m/z 305(M^+ ,
 60), 281, 264, 220, 219, 188, 179, 177, 158, 138, 118,
 117, 97, 84, 69

27 : 수율 81%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 1.22(m, 6H), 2.28(s, 3H), 3.47(m, 7H), 6.85(m, 3H),
 8.24(s, 1H); MS(70eV) m/z 269(M^+ , 20), 261, 239, 224,
 211, 190, 188, 167, 149, 136, 124, 97, 83, 71, 57

28 : 수율 77%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ
 0.89(m, 6H), 1.62(m, 4H), 2.24(s, 3H), 3.02(m, 4H), 3.37(s,
 3H), 6.76(m, 3H), 7.81(s, 1H); MS(70eV) m/z 297(M^+ ,
 30), 198, 164, 157, 136, 124, 109, 100, 83, 72, 62

29 : 수율 71%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.81~1.00(m, 6H), 1.25~1.64(m, 8H), 3.03(m, 4H),
 3.37(s, 3H), 6.63~6.89(m, 3H), 7.81(s, 1H); MS(70eV)
 m/z 325(M^+ , 30), 198, 165, 157, 147, 136, 128, 118

30 : 수율 79%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.92(t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H), 1.30(m, 8H), 1.60(m, 4H), 2.24(s,
 3H), 3.06(m, 4H), 3.41(s, 3H), 6.67(m, 1H), 6.83(m, 2H),
 7.81(s, 1H); MS(70eV) m/z 353(M^+ , 10), 220, 198, 188,
 166, 156, 132, 109, 100, 86, 76, 62

31 : 수율 84%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.93(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.31(m, 2H), 1.60(m, 2H), 2.25(s,
 3H), 2.92(s, 3H), 3.02(m, 2H), 3.41(s, 3H), 6.70(m, 1H),
 6.84(m, 2H), 7.84(s, 1H); MS(70eV) m/z 283(M^+ , 15),
 267, 236, 221, 198, 197, 169, 165, 149, 136, 124, 109,
 84, 76, 57, 55

32 : 수율 80%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.88(t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.27(m, 20H), 1.56(m, 4H),
 2.24(s, 3H), 3.03(m, 4H), 3.37(s, 3H), 6.67(m, 1H), 6.85(m,
 2H), 7.81(s, 1H); MS(70eV) m/z 438(M^+ , 50), 437, 413,
 376, 361, 307, 304, 272, 242, 238, 197, 168, 141, 112,
 84, 70, 56

33 : 수율 77%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.31(m, 4H), 1.57(m, 4H), 3.07(m, 4H),
 3.35(s, 3H), 6.92(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.85(s,
 1H); MS(70eV) m/z 356(M^+ , 25), 315, 313, 304, 272,
 261, 229, 228, 198, 184, 160, 159, 129

34 : 수율 81%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$
 δ 0.92(m, 6H), 1.30(m, 4H), 1.59(m, 4H), 3.05(m, 4H),
 3.40(m, 3H), 3.80(s, 3H), 6.58(m, 2H), 6.74(m, 1H), 7.94(s,
 1H); MS(70eV) m/z 341(M^+ , 10), 300, 288, 214, 213,
 182, 171, 152, 128, 118

35 : 수율 76%, 황색 액체; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
 δ 0.91(m, 6H), 1.29(m, 4H), 1.56(m, 4H), 2.99(m, 4H),
 3.41(m, 3H), 5.04(s, 2H), 6.65(m, 2H), 6.83(m, 1H), 7.35(m,
 5H), 7.99(s, 1H); MS(70eV) m/z 417(M^+ , 30), 408, 376,
 356, 344, 326, 290, 265, 247, 217, 208, 189, 168, 156,

138, 133, 92

살충활성 시험

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

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

배추좀나방(DBM: Diamond-Back Moth, *Plutella xylostella*)
 시험은 잎침지법으로 약제 처리하고 직경 3 cm의 양배추잎 절
 편에 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 접종하고 24,
 48시간 후 살충율을 조사하였다.

복숭아혹진딧물(GPA: Green Peach Aphid, *Myzus persicae*
sulzer) 시험은 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 접
 종하고 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

점박이응애(TSSM: Two-Spotted Spider Mite, *Tetranychus*
urticae koch) 시험은 직경 6 cm의 petri-dish에 탈지면을 깔
 고 증류수로 촉촉이 적신 후, 직경 3.5 cm의 강낭콩 잎 절편
 을 올려 놓고 성충 30마리를 접종 후 소형 sprayer로 약제처
 리를 하고 24, 48시간 후 살충율을 조사하였다.

결과 및 고찰

유도체의 합성

N-Dialkylaminosulfonyl이 치환된 N'-(fluoro-substituted phenyl)-
 N-methylformamide 유도체를 합성하기 위하여 dialkylamino
 disulfide를 합성하고 합성된 dialkylamino disulfide를 sulfuryl
 chloride와 반응시켜 N-dialkylaminosulfonyl chloride를 합성하여
 이를 N'-(fluoro-substituted phenyl)-N-monomethylformamide
 유도체에 도입하였다. Dialkylamine을 출발물질로 하여 기존
 에 알려진 방법들을 이용하여 dialkylamino disulfide를 합성
 하였다(Fahmy 등, 1993; Goto 등, 1983; Hatch, 1978; John

등, 1982, Table 1).

위 조건들로 합성한 결과 알려진 합성방법 중 질소 기류 하에서 dialkylamine를 petroleum ether 용매에 녹인 후 -78°C 에서 sulfur monochloride과 반응시켜 합성한 경우 가장 높은 수율로 dialkylamino disulfide를 합성할 수 있었다. 합성한 dialkylamino disulfide를 출발물질로 하여 기존에 알려진 방법을 이용하여 *N*-dialkylaminosulfonyl chloride를 합성 하였다(Fahmy 등, 1993; Goto 등, 1983; Hatch, 1978; John 등, 1982, Table 2).

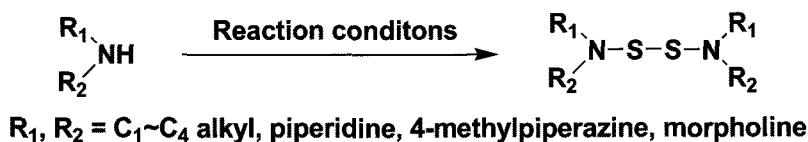
위 조건들로 합성한 결과 알려진 합성방법 중 질소 기류 하에 -78°C 에서 용매 없이 sulfuryl chloride와 반응시켜 합성한 경우 가장 높은 수율로 *N*-dialkylaminosulfonyl chloride를 합성할 수 있었다.

본 연구에서는 *N*-dialkylaminosulfonyl group이 치환된 *N'*-(fluoro-substituted phenyl)-*N*-methylformamide 유도체를 합성하기 위하여 dialkylamine을 출발물질로 하여 Table 1-c, Table 2-c의 반응 조건으로 *N*-dialkylaminosulfonyl chloride를 합성하고 이를 불소가 함유된 aniline 으로부터 합성한 *N'*-(fluoro-substituted phenyl)-*N*-monomethylformamide 유도체(이 등, 2008)와 반응시켜 *N*-[(dialkylamino)sulfonyl]-*N'*-(fluoro-substituted phenyl)-*N*-methylformamide 유도체(1)를 합성할 수 있었다(Figure 2).

실증합성

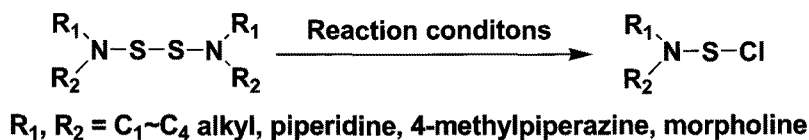
본 연구에서 합성한 *N*-dialkylaminosulfonyl group이 치환된 *N*-(fluorosubstituted phenyl)-*N'*-monomethylformamide

Table 1. Reaction Conditions of Dialkylamino disulfide synthesis

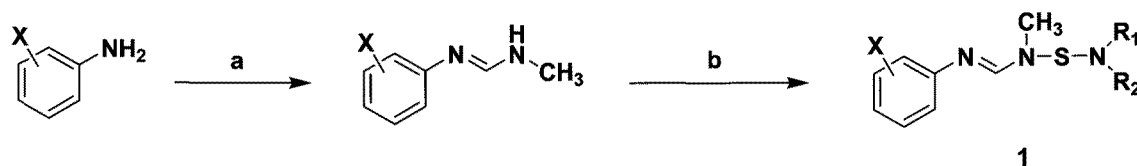


No.	Reagent	Solvent	Reation time	Reaction temperature	Yield (%)
a	S ₂ Cl ₂ , NaOH	n-hexane / water	1h	0°C → 28°C ~ 40°C	55
b	S ₂ Cl ₂	n-hexane	1h	0°C → rt	50
c	S ₂ Cl ₂	petroleum ether	45min	-78°C → rt	75

Table 2. Reaction Conditions of *N*-Dialkylaminosulfonyl chloride synthesis



No.	Reagent	Solvent	Reation time	Reaction temperature	Yield (%)
a	SO ₂ Cl ₂	neat	15min	20°C	30
b	SO ₂ Cl ₂	CCl ₄	30min	rt → 60°C	40
c	SO ₂ Cl ₂	neat	45min	-78°C → rt	80



a) *p*-TsCl, *N*-methylformamide, rt, 3hr

b) Et₃N, dialkylaminosulfonyl chloride, THF, 0°C → rt, 1hr

Fig. 2. Synthesis of *N*-[(Dialkylamino)sulfonyl]-*N'*-(fluoro-substituted phenyl)-*N*-methylformamidines.

유도체들 대부분은 배추좀나방과 진딧물에 대해서 낮은 살충 활성을 보였으며 화합물 **22**, **23**, **25**, **27**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**는 점박이 응애 뿐만 아니라 벼멸구에도 높은 살충 활성(90% 이상)을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 화합물 **27**, **28**, **29**,

30, **31**, **32**는 벼멸구, 복숭아혹진딧물, 점박이응애에 대해 모두 높은 살충 활성을 나타내었으며 대조약제인 Amitraz와 동등한 살충활성을 나타내었고 이 화합물들의 구조적인 특징은 페닐의 2번 위치에 메틸, 4번 위치에 불소를 함유하고 있다.

Table 3. Insecticidal activity of *N*-[(Di(alkylamino)sulfonyl]-*N*'-(fluorosubstituted phenyl)-*N*-methylformamidines

Entry	X	R ₁	R ₂	48HAT ^{a)} % Mortality at 500ppm			
				BPH ^{b)}	DBM ^{c)}	GPA ^{d)}	TSSM ^{e)}
	Amitraz			80	30	100	100
1	2-F	butyl	butyl	0	0	0	0
2	3-F	butyl	butyl	80	0	0	0
3	4-F	butyl	butyl	0	0	30	0
4	2,4-di-F	butyl	butyl	50	0	70	90
5	2,5-di-F	butyl	butyl	0	0	0	0
6	2,6-di-F	butyl	butyl	20	0	80	53
7	3,4-di-F	butyl	butyl	0	0	0	0
8	2,3,4-tri-F	butyl	butyl	0	0	0	0
9	2,4,5-tri-F	butyl	butyl	0	0	0	0
10	2,3,6-tri-F	butyl	butyl	0	0	0	0
11	2,3,5,6-tetra-F	butyl	butyl	0	0	0	0
12	2-CF ₃	butyl	butyl	0	0	0	0
13	3-CF ₃	butyl	butyl	0	0	0	0
14	4-CF ₃	butyl	butyl	0	0	0	0
15	3-F, 2-CH ₃	butyl	butyl	40	0	90	77
16	5-F, 2-CH ₃	butyl	butyl	50	0	0	0
17	2-F, 5-CH ₃	butyl	butyl	0	0	0	0
18	3-F, 4-CH ₃	butyl	butyl	0	0	0	43
19	2-F, 4-CH ₃	butyl	butyl	80	70	50	100
20	2-F, 4-Cl	butyl	butyl	50	0	0	93
21	2,4,6-tri-F	ethyl	ethyl	70	0	0	83
22	2,4,6-tri-F	propyl	propyl	80	0	0	93
23	2,4,6-tri-F	butyl	butyl	70	0	90	90
24	2,4,6-tri-F	pentyl	pentyl	60	0	0	100
25	2,4,6-tri-F	methyl	butyl	100	0	0	100
26	2,4,6-tri-F	Morpholino		50	0	0	93
27	4-F, 2-CH ₃	ethyl	ethyl	100	10	10	97
28	4-F, 2-CH ₃	propyl	propyl	80	0	0	100
29	4-F, 2-CH ₃	butyl	butyl	100	0	100	100
30	4-F, 2-CH ₃	pentyl	pentyl	70	0	0	100
31	4-F, 2-CH ₃	methyl	butyl	100	0	0	100
32	4-F, 2-CH ₃	octyl	octyl	80	0	0	100
33	4-F, 2-NO ₃	butyl	butyl	0	0	0	0
34	4-F, 2-OCH ₃	butyl	butyl	30	0	0	100
35	4-F, 2-O-benzyl	butyl	butyl	10	0	0	93

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

Table 4. Secondary insecticidal activity against TSSM^{a)}

Chem. No.	Conc. ppm	Mortality (%)		Chem. No.	Conc. ppm	Mortality (%)	
		24HAT ^{b)}	48HAT ^{b)}			24HAT ^{b)}	48HAT ^{b)}
Amitraz	250	90	98	27	250	70	77
	125	83	89		125	20	53
	63	51	70		63	10	20
	31	18	26		31	0	0
	16	23	26		16	0	0
	8	3	6		8	0	0
4	250	88	97	28	250	93	100
	125	73	83		125	90	93
	63	40	50		63	83	93
	31	30	37		31	80	90
	16	10	20		16	60	77
	8	0	0		8	43	53
19	250	100	100	29	250	100	100
	125	98	98		125	93	98
	63	55	70		63	90	93
	31	26	32		31	89	93
	16	26	34		16	83	93
	8	13	21		8	39	49
22	250	60	73	30	250	90	93
	125	27	40		125	87	90
	63	20	30		63	50	87
	31	0	10		31	30	47
	16	0	0		16	0	30
23	250	100	100	31	250	93	100
	125	90	92		125	80	93
	63	87	88		63	47	80
	31	25	45		31	20	50
	16	0	10		16	0	17
	8	0	0		8	0	10
24	250	90	97	32	250	90	93
	125	63	70		125	87	90
	63	20	43		63	80	87
	31	10	30		31	67	70
	16	0	0		16	23	47
	8	0	0		8	43	53
25	250	83	90	34	250	67	100
	125	80	83		125	63	100
	63	37	50		63	37	87
	31	0	13		31	20	83
	16	0	0		16	10	47
	8	0	0		8	47	50

^{a)}Two-Spotted Spider, ^{b)}Hours After Treatment

하지만, 불소를 1개 함유한 화합물과 2개, 4개를 함유한 화합물들 대부분 낮은 활성(<70%)을 나타내었으며 CF₃를 함유하고 있는 유도체들은 약효가 전혀 없었다(Table 3). 또한 N-(monomethyl or disubstituted)-N'-(fluorophenyl)formamidine 유도체들의 경우(이 등, 2008, 2009)와 유사하게 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소, 2번이나 4번 위치에 메틸기나 메톡시기가 도입된 유도체들이 점박이용애에 대해 우수한 살충활성을 나타내었다.

점박이용애에 대하여 높은 살충활성을 나타내는 대표적인 화합물들을 2차 살충활성 시험을 하였다. 화합물 28, 29, 34는 Amitraz와 비슷한 수준이며, 이는 생체 내에서 대사되어 Amitraz의 경우와 비슷한 대사물이 생성되어 octopamine receptor agonist로 작용하여 활성을 나타내는 것으로 보여진다. 또한, 이 화합물들은 모두 페닐의 4번 위치에 불소, 2번 위치에 메틸기나 메톡시기가 치환되어 있는 구조이다(Table 4). 이들 중 가장 우수한 살충활성을 갖는 화합물 29와 대조약제인 Amitraz의 점박이용애에 대한 LD₅₀와 LD₉₀의 값을 산출한 결과, 화합물 29와 Amitraz의 LD₅₀은 각각 5.8 ppm, 40.0 ppm으로 확인되었으며, LD₉₀의 경우 화합물 29는 32.0 ppm, Amitraz는 150.4 ppm으로 확인되었다. 이를 통해 화합물 29가 점박이용애에 대하여 대조약제인 Amitraz보다 5배 우수한 살충활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 N-dialkylaminosulfonyl group이 치환된 N'-(fluoro-substituted phenyl)-N-methylformamidine 유도체들은 N-monomethyl-N'-(fluorophenyl)formamidine 유도체와 N, N-disubstituted-N'-(fluorophenyl)formamidine 유도체들의 경우와 유사하게 페닐의 2번이나 4번 위치에 불소, 2번이나 4번 위치에 메틸기나 메톡시기가 도입된 유도체들이 점박이용애에 대해 우수한 살충활성을 나타내었으며, 상대적으로 우수한 살충활성을 나타내었다. 이들 유도체들 중 특히, 페닐의 4번 위치에 불소, 2번 위치에 메틸기를 함유하고 있으면서 N-di-n-butylaminosulfonyl group이 치환된 화합물 29가 가장 우수한 살충활성을 나타내며, Amitraz보다 5배 우수한 활성을 보임을 알 수 있다. 특히, 화합물 29는 양봉산업에 심각한 피해를 주는 꿀벌응애에 대하여 현재 사용되고 있는 3가지 타 약제에 비해 탁월한 살충활성을 나타내는 연구 결과가 보고되었다(오 등, 2008).

살충 활성 시험이 *in vivo*에서 수행되었으며, 해충의 종류에 따라 활성 정도가 상이하기 때문에 작용점(octopamine receptor)과 구조 간의 정확한 구조-활성 상관관계(SAR)는 규명할 수는 없었지만 점박이용애와 꿀벌응애에 높은 살충활성을 나타내는 화합물 29를 발견할 수 있었다. 또한 화합물

29의 발암성에 대한 예비시험으로 유전독성 시험과 돌연변이 유발인자 시험인 Ames test를 수행한 결과 안정성을 입증하였다(정, 2008).

감사의 글

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

> 인 / 용 / 문 / 헌

- Chen, J. S. and K. C. Kang (1989) Susceptibility of two bulb mites, *Rhizoglyphus robini* and *R. setosus* (Acarina: Acaridae), to some acaricides and insecticides. *Experimental and Applied Acarology* 6(1):55~66.
- Evans, P. D. and J. D. Gee (1980) Action of formamidine pesticides on octopamine receptor. *Nature* 287:60~62.
- Fahmy, M. A., C. R. Harrison, G. P. Lahm and T. M. Stevenson (1993) N-sulfonylated pyrazolines, compositions and use. US patent 5,196,408 A1.
- 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.
- Goto, T., T. Soeda, N. Asai and A. Tanak (1983) Aminosulfonyl chloride derivatives. US patent 4,421,693.
- 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 (1973) 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 (1973) Pesticidal compounds and compositions. US patent 3,781,355.
- Hatch, C. E. (1978) Synthesis of N, N-Dialkylaminosulfonylcarbamate insecticides via carbamoyl fluorides. *J. Org. Chem.* 43:3953~3957.
- Hollingworth, R. M. (1976) Chemistry, Biological Activity, and Uses of Formamidine Pesticides. *Environ. Health. Perspec.*, 14:57~69.
- John, W. E., J. C. Maurice and C. E. Hatch (1982) Trialkylamine/

- sulfur dioxide catalyzed sulfenylation of carbamates. US patent 4,329,293.
- Loewenstein, Y., M. Denarie, H. Zakut and H. Soreq (1993) Molecular dissection of cholinesterase domains responsible for carbamate toxicity. *Chemico-Biological Interactions* 87(1): 209~216.
- Renzi, B., E. Kriege, and I. Robert (1986) Sublethal acute toxicity of carbosulfan[2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl(di-*n*-butylaminosulfenyl)-(methyl)carbamate] in the rat after intravenous and oral exposures. *Fundamental and Applied Toxicology* 6(1):7~15.
- Takeo, S. T., M. Ichiki and I. Yoshihiko (1971) Synthetic Reaction by Complex Catalysts. *J. Org. Chem.* 36(19):2876~2880.
- Umetsu, N., T. Fukuto and D. Roy (1982) Alteration of carbosulfan [2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl(di-*n*-butylaminosulfenyl)methylcarbamate] in the rat stomach. *J. Agr. and Food Chem.* 30(3):555~557.
- 오만균, 안희근, 김현경, 윤창만, 김진주, 김태준, 이동국, 정근희, 김길하 (2008) 꿀벌응애에 대한 신규화합물 K16776의 살비효과. *한국농약과학회지* 12(2):192~196.
- 이동국, 정근희, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 최용호, 박노중, 홍미숙, 김태준 (2008) 새로운 불소함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성. *한국농약과학회지* 12(3):295~301.
- 이동국, 정근희, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 최용호, 박노중, 홍미숙, 김태준 (2009) 마이크로웨이브를 이용한 *N', N'*-Disubstituted *N*-Fluorophenylformamidine 유도체의 편리한 합성과 살충활성. *한국농약과학회지* 13(2):117~125.
- 정근희 (2008) 신규 곤충 신경전달 작용점을 이용한 살충제(Octopaminergic Agonist 살충제) 기술개발에 관한 연구. 지식경제부 과제 1단계 보고서.
- 정근희, 고영관, 류재욱, 우재춘, 구동완, 김대환, 이동국, 박노중, 최용호, 정봉진, 김태준, 조창섭, 홍미숙 (2009) 새로운 불소함유 페닐포름아미딘 유도체의 합성 및 생리활성. 대한민국 특허 10~0920771.

N-Dialkylaminosulfenyl 치환체를 갖는 새로운 불소 함유 Phenylformamidine 유도체의 합성과 살충활성

이동국* · 정근희¹ · 고영관¹ · 류재욱¹ · 우재춘¹ · 구동완¹ · 최용호¹ · 박노중¹ · 김태준² · 최인영²

(주)목우연구소, ¹한국화학연구원 신물질연구단, ²(주)동부한농

요 약 Phenylformamidine계 유도체들은 곤충의 신경전달 물질인 octopamine과 경쟁적으로 octopamine receptor에 작용하여 생육 전 단계에 걸쳐 살충 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 고효성 화합물을 발견하기 위해 과거에 합성되지 않은 불소를 함유한 phenylformamidine 유도체에 *N*-dialkylaminosulfenyl 치환체를 도입하여 새로운 화합물을 합성하고 살충활성 시험을 한 결과 *N*-(dialkylamino)sulfenyl-*N*-methyl-*N'*-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)formamidines 유도체들이 높은 살충 활성 나타내었으며 특히, 이들 중 가장 우수한 살충 활성을 갖는 화합물 **29**와 대조약제인 Amitraz의 점박이응애에 대한 LD₉₀는 각각 32.0 ppm, 150.4 ppm으로 화합물 **29**는 점박이응애에 대하여 Amitraz보다 5배 우수한 살충활성을 나타내었다.

색인어 포름아미딘, *N*-다이알킬아미노설페닐, 살충활성, 점박이응애