

## 새로운 2-이미노티아졸린 유도체의 합성과 항균활성 (II)<sup>1)</sup>

한호규\* · 남기달 · 최경자<sup>1</sup> · 조광연<sup>1</sup>

한국과학기술연구원, <sup>1</sup>한국화학연구소

**초 록 :** 신 농약을 개발할 목적으로 선도화합물인 티아졸린의 골간지를 변화시킨 새로운 2-이미노티아졸린 유도체를 합성하여 항균활성을 검색하였다. 디키티딘과 아닐린으로부터 제조된 아세트아세트아닐리드 유도체를 브롬화하여 상응하는 감마-브로모아세트아세트아닐리드 유도체를 얻고 이를 티오우레아 유도체와 반응시켜 2-이미노티아졸린 유도체를 합성하였다. 2-이미노티아졸린의 항균활성을 검색하고자 6 종류의 대표적인 식물 병원균에 대한 시험(*in vivo*)을 하였다. 2-페닐티아졸린 환체들은 벼도열병균에 대하여 250 ppm에서 탁월한 항균성을 나타냈다. 1차 활성시험에서 방제가 90이상으로 평가된 것만 선발하여 2차 활성시험(농도저하 시험)을 수행하였다. 2-아릴기에 전자주개보다 전자 끌개, 전자 끌개 중에서도 할로젠치환체가 도입된 경우에 고 활성을 나타냈으며 불소 원자가 치환된 경우에 활성이 비교적 양호하였다.(1998년 8월 4일 접수, 1998년 10월 10일 수리)

### 서 론

2-아릴이미노-4-티아졸린은 황과 질소를 1,3-위치에 가지고 있는 5각 고리 화합물(5-membered cyclic compound)로 고리의 내(endo), 외부(exo)에 이중결합을 가지고 있어 구별적 특성이 다양하다. 이 계통의 활성물질로 acaricide의 플루벤지민과<sup>2)</sup> 시미아졸,<sup>3,7)</sup> 제초활성이 있는 이미노티아졸린<sup>8-11)</sup> 티아벤다졸,<sup>12)</sup> 살균제<sup>13,14)</sup> 등이 있으며, 티아졸 핵의 형성 반응과<sup>15)</sup> 헤테로고리화합물의 중간체<sup>16)</sup>로도 이용되어 왔으나 아직도 다양한 기능화에는 미흡한 실정이다.

저자들은 2-이미노티아졸린의 틸새연구로서 제1차 연구를 수행하여 그 특성을 파악한 바 있다.<sup>1)</sup> 또한 2-이미노티아졸린의 항균활성에 대한 정량적 구조-활성관계(QSAR)에 대한 연구도 일부 진행하였으며<sup>17)</sup> 2-페닐이미노 그룹이 입체적으로 크지 않고 전자 끌개기에 주안점을 두어야 한다는 결과도 얻었다. 본 연구의 목적은 제1차 연구에 이어서 좀 더 섬세하고 다양한 새로운 유도체에 의한 생물활성을 탐색하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300(300 MHz) spectrometer를 사용하여 얻었으며 TMS(tetramethylsilane)를 표준물질로  $\delta$  값으로 표기하였다. 대용크로마토그래피 flash chromatography)는 silical gel 60(GF254, 230~400 mesh)과 유리관을 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin Elmer 16F-PC를 사용하였으며, 녹는점은 Walden Precision Apparatus를 이용하여 측정하였다. 디키티딘, 아닐린, 아세트아세트아닐리드, 이소티오시안산 메틸에스테르 등의 시약

는 말 : 2-이미노티아졸린, 아세트아세트아닐리드, 살균제, 농약 연락처

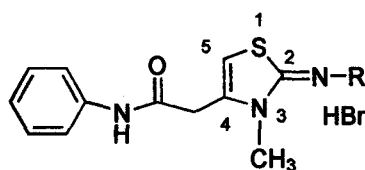
은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였다. 그리고 아세톤, 벤젠 등의 용매는 일급시약을 사용하였다.

#### 아세트아세트아닐리드(I)의 합성

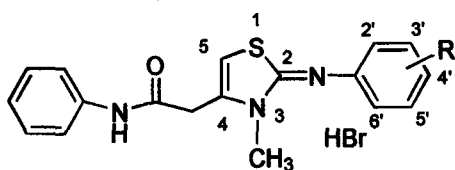
아닐린(9.31 g, 0.1 mol)의 벤젠(30 mL) 부유용액에 ketene dimer(8.40 g, 7.83 mL, 0.1 mol)을 5분간에 걸쳐서 적가하고 2시간 동안 가열 환류하여 반응을 완결한 다음 감압증류하여 노란색 고체를 얻었다. 이것을 에틸아세테이트(100 mL)에 녹이고 1N 염산수로 2회, 포화중탄산소다수로 2회, 찬물로 1회 각각 씻고, 감압 증류하여 용매를 90% 가량 증발시킨 다음 hexan을 가하고 12시간 동안 상온에서 방치하여 흰색침전의 목적물 I(14.9 g, 84%)을 얻었다. 아세트아세트아닐리드:  $R_f=0.12$ (에틸아세테이트:노르말 hexan (4:1)); 녹는점 84~86°C; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.39(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.14(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10~7.60(m, 5H, ArH), 10.03(br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR(78.5 MHz)(CDCl<sub>3</sub>:DMSO-*d*<sub>6</sub>, 4:1)  $\delta$  26.19, 63.49, 120.06, 124.71, 128.79, 137.62, 162.74, 197.82; FT-IR(KBr) 3292(NH), 1714(C=O), 1682(C=O), 1600, 1544, 754 cm<sup>-1</sup>.

#### 감마-브로모아세트아세트아닐리드(II)의 합성<sup>18)</sup>

벤젠(90 mL)의 아세트아세트아닐리드(I)(17.72 g, 100 mmol)의 현탁액을 잘 교반하면서 반응 혼합액의 온도가 40~50°C로 유지되도록 기름중탕에서 가온 하면서 브롬(5.42 mL, 105 mmol)의 벤젠(6 mL)용액을 20분간에 걸쳐서 적가하였다. 같은 온도에서 30분간 더 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고 찬 증류수로 씻었다. 여과물을 공기 중에서 5시간, 진공데시케이터에서 24시간 동안 건조시킨 후 메탄올에서 재결정하여 흰색 판상 결정의 감마-브로모아세트아세트아닐리드(II)(15.36 g, 63%)를 얻었다. 감마-브로모

**Table 1. Melting points, yields, and <sup>1</sup>H NMR spectral data of Hydrogen Bromide Salts of 3-Methyl-4-(N-phenylcarbamoylmethyl) 2-pyrimidylimino-4-thiazoline derivatives (IV)**

| Compd. No | R                             | Obs. mp (°C) | Yield (%) | <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                 |
|-----------|-------------------------------|--------------|-----------|---|
| 1         | 2-pyrimidinyl                 | 271          | 78        | 7.19~7.61 (m, 6H, Ar-H) 8.91 and 8.92 (2s, 2H, Ar-H)                              |
| 2         | 4',6'-dimethyl-2-pyrimidinyl  | 269          | 64        | 2.49 and 2.50 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7.08~7.62 (m, 6H, Ar-H) |
| 3         | 4',6'-dimethoxy-2-pyrimidinyl | 242          | 78        | 4.06 (s, 6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7.07~7.62 (m, 6H, Ar-H)          |

**Table 2. Melting points, yields, and characteristic chemical shifts of <sup>1</sup>H NMR spectral data of 2-phenylimino-4-thiazolin derivatives (IV)**

| Compd. No | R'   | Obs. mp (°C) | Yield (%) | Characteristic chemical shifts in <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--|--------------|-----------|--|
| 4         | H  | 121(dec)     | 97        | 7.08~7.63 (m, 10H)   |
| 5         | 2'-CH <sub>3</sub>                                 | 179~181      | 89        | 2.28 (s, 3H, 4'-CH <sub>3</sub> ), 7.06~7.64 (m, 9H)   |
| 6         | 3'-CH <sub>3</sub>                                 | 194~195      | 93        | 2.37 (s, 3H, 3'-CH <sub>3</sub> ), 7.08~7.63 (m, 9H)   |
| 7         | 4'-CH <sub>3</sub>                                 | 247          | 68        | 2.36 (s, 3H, 4'-CH <sub>3</sub> ), 7.06~7.63 (m, 9H)   |
| 8         | 2'-F   | 192~194      | 96        | 7.09~7.63 (m, 9H)  |
| 9         | 3'-F   | 215~216      | 95        | 7.09~7.64 (m, 9H)  |
| 10        | 4'-F   | 238          | 94        | 7.11~7.65 (m, 9H)  |
| 11        | 2'-Cl  | 188~190      | 89        | 7.07~7.78 (m, 9H)  |
| 12        | 3'-Cl  | 210          | 93        | 7.10~7.74 (m, 9H)  |
| 13        | 4'-Cl  | 247          | 93        | 7.08~7.63 (m, 9H)  |
| 14        | 4'-Br  | 225~226      | 99        | 7.08~7.75 (m, 9H)  |
| 15        | 2'-OCH <sub>3</sub>                                | 208~210      | 96        | 3.86 (s, 3H, 2'-OCH <sub>3</sub> ), 7.06~7.64 (m, 9H)  |
| 16        | 4'-OCH <sub>3</sub>                                | 112          | 99        | 3.78 (s, 3H, 4'-OCH <sub>3</sub> ), 7.09~7.76 (m, 9H)  |
| 17        | 2'-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 209~211      | 86        | 7.07~7.61 (m, 14H)   |
| 18        | 4'-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 254          | 90        | 7.11~7.88 (m, 14H)   |
| 19        | 4'-ethyl   | 119(dec)     | 99        | 1.21 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.65 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.08~7.64 (m, 9H)  |
| 20        | 3'-isopropoxy                                      | 178~180      | 93        | 1.28 and 1.30 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.62 (m, 1H, OCH), 7.03~7.65 (m, 9H)   |
| 21        | 4'-isopropoxy                                      | 119(dec)     | 99        | 1.28 and 1.30 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.66 (m, 1H, OCH), 7.06~7.64 (m, 9H)   |
| 22        | 2'-tert-butyl                                      | 239~241      | 96        | 1.36 (s, 9H, 2'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 7.06~7.72 (m, 9H)   |
| 23        | 4'-tert-butyl                                      | 232~234      | 88        | 1.31 (s, 9H, 4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 7.30~7.65 (m, 9H)   |
| 24        | 2'-isopropyl                                       | 214~215      | 90        | 1.17 and 1.20 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.14 (m, 1H, CH), 7.06~7.66 (m, 9H)  |
| 25        | 3'-isopropyl                                       | 213~215      | 91        | 1.21 and 1.23 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.95 (m, 1H, ICH), 7.07~7.66 (m, 9H)   |
| 26        | 4'-isopropyl                                       | 241~242      | 93        | 1.21 and 1.24 (2s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.96 (m, 1H, CH), 7.08~7.65 (m, 9H)  |
| 27        | 2'-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                  | 218          | 18        | 7.08~7.63 (m, 14H)   |
| 28        | 3'-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                  | 212~214      | 88        | 7.06~7.64 (m, 14H)   |
| 29        | 4'-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                  | 238~240      | 94        | 7.09~7.60 (m, 14H)   |
| 30        | 4'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 216~218      | 90        | 0.90 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.28~1.35 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.55~1.63 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.61~2.66 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.08~7.64 (m, 9H) |
| 31        | 3'-CF <sub>3</sub>                                 | 231          | 93        | 7.02~7.74 (m, 9H)  |
| 32        | 3'-SCH <sub>3</sub>                                | 119~200      | 93        | 2.51 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ), 7.08~7.64 (m, 9H)   |
| 33        | 3'-NO <sub>2</sub>                                 | 232          | 95        | 7.03~8.13 (m, 9H)  |
| 34        | 4'-NO <sub>2</sub>                                 | 156          | 42        | 7.07~8.34 (m, 9H)  |
| 35        | 3'-CN  | 237          | 88        | 7.06~7.76 (m, 9H)  |
| 36        | 4'-CN  | 199~200      | 94        | 7.07~7.74 (m, 9H)  |
| 37        | 3',4'-di-Cl  | 248          | 87        | 6.99~7.57 (m, 8H)  |
| 38        | 3',5'-di-Cl  | 208~209      | 85        | 7.01~7.67 (m, 8H)  |
| 39        | 2',4',6'-tri Me                                    | 243          | 93        | 2.17 (s, 9H, 3×CH <sub>3</sub> ), 7.01~7.59 (m, 7H)  |

아세트아세틸아닐리드: R=0.28(에틸아세테이트:노르말 헥산 (4:1)); 녹는점 119~121°C; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.18(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08(s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 7.12~7.53(m, 5H, ArH), 8.57(br s, 1H, NH); FT-IR(KBr) 3294(NH), 1732(C=O), 1658(C=O), 1604, 1560, 754 cm<sup>-1</sup>.

**메틸티오우레아(III)의 합성**

3-시아노아닐린(0.731 g, 0.68 mL, 10 mmol)의 아세톤(3 mL)용액을 상온에서 교반하면서 이소티오시안산 메틸에스테르<sup>19)</sup>(methyl isothiocyanate, 1.18 g, 10 mmol)의 아세톤(2 mL)용액을 3분 동안에 걸쳐서 적가하고 15시간 동안 같은 온도에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 에틸아세테이트와 헥산에서 재결정하여 연 노란색 고체인 메틸티오우레아(III) (48%)을 얻었다. N-(m-시아노페닐)-N'-메틸티오우레아: R=0.25(에틸아세테이트:n-헥산=1:1); 녹는점 179~81°C; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.56(d, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.33(m, 4H, ArH), 7.75(s, 1H, NH), 9.33(br s, 1H, NH).

**3-메틸-4-(N-페닐카바모일메틸)-2-(m-시아노페닐이미노)-티아졸린,브롬산염 (IV)의 합성**

N-(m-시아노페닐)-N'-메틸티오우레아(III)(0.574 g, 3 mmol)의 아세톤(5 mL) 현탁액에 감마-브로모아세트아세틸아닐리드(0.768 g, 3 mmol)을 가한 다음 2시간 동안 가열환류하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각하고 생성된 침전물을 여과하고 석유에테르로 씻었다. 생성된 고체를 메틸알콜과 에틸아세테이트에 녹이고 석유에테르를 가하여 결정화하여 2-이미노티아졸린 브롬산염(IV)(1.133 g, 88%)을 얻었다. 3-메틸-4-(N-페닐카바모일메틸)-2-(m-시아노페닐이미노)-4-티아졸린,브롬산염: R=0.32(에틸아세테이트:n-헥산=1:1); 녹는점 237°C; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.36(s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.79(s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 7.05(s, 1H, 5-vinyl CH), 7.06~7.76(m, 9H, ArH), 10.34(br s, 1H, NH); FT-IR(KBr) 3246, 196(NH), 1686(C=O), 1611(C=C) cm<sup>-1</sup>.

상기와 같이 유사한 방법에 의해 합성된 새로운 2-이미노티아졸린 유도체 39개의 수율, 녹는점, <sup>1</sup>H NMR에서의 특성 피크(chemical shift) 등의 데이터를 Table 1 및 Table 2에 수록하였다.

**항균활성 검정실험**

벼도열병균(*Pyricularia oryzae*, RCB), 벼잎집무늬마름병 *Rhizoctonia solani*, RSB), 오이잣빛곰팡이병(*Botrytis inerea*, CGM), 토마토역병(*Phytophthora infestans*, TLB), 밀녹병(*Puccinia recondita*, WLR), 보리흰가루병(*Erysiphe tritici f. sp. hordei*, BPM)등 6가지 균주를 항균활성검정 위상으로 정하여 한국화학연구소 스크리닝연구부에서 수행하였다. 검정균의 배양조건과 시험방법은 1차 연구에서 보고한 바와 같으며,<sup>2)</sup> 방제가(control value)는 아래 공식에 의해 산출하여 Table 3(250 ppm에서의 측정치)과 Table 4(RCB에 대한 250, 50, 10, 2 ppm에서의 측정치)에 각각 나타냈다.

Control value (%)

$$= \frac{\text{Disease severity of treatment} - \text{Disease severity of control}}{\text{Disease severity control}} \times 100$$

**Table 3. Disease control effects (%) of 2-iminothiazoline derivatives (IV) against the various fungi.<sup>a)</sup> at 250 ppm (in vivo)**

| No. | RCB | RSB | CGM | TLB | WLR | BPM |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 0   | 22  | 23  | 40  | 0   | 20  |
| 2   | 0   | 16  | 14  | 30  | 0   | 20  |
| 3   | 0   | 44  | 42  | 60  | 0   | 20  |
| 4   | 95  | 25  | 53  | 44  | 0   | 0   |
| 5   | 94  | 18  | 23  | 52  | 0   | 0   |
| 6   | 97  | 6   | 61  | 12  | 0   | 0   |
| 7   | 95  | 12  | 38  | 20  | 0   | 0   |
| 8   | 97  | 18  | 38  | 52  | 0   | 0   |
| 9   | 96  | 25  | 50  | 56  | 0   | 0   |
| 10  | 94  | 0   | 73  | 0   | 0   | 0   |
| 11  | 94  | 6   | 38  | 60  | 0   | 0   |
| 12  | 93  | 0   | 69  | 36  | 0   | 0   |
| 13  | 95  | 6   | 46  | 20  | 0   | 0   |
| 14  | 96  | 12  | 73  | 52  | 0   | 14  |
| 15  | 91  | 6   | 53  | 28  | 0   | 0   |
| 16  | 96  | 6   | 53  | 44  | 0   | 0   |
| 17  | 90  | 6   | 46  | 52  | 0   | 0   |
| 18  | 95  | 12  | 53  | 20  | 50  | 0   |
| 19  | 95  | 0   | 61  | 44  | 53  | 0   |
| 20  | 95  | 29  | 41  | 30  | 16  | 87  |
| 21  | 95  | 23  | 48  | 21  | 66  | 0   |
| 22  | 0   | 20  | 28  | 0   | 0   | 0   |
| 23  | 91  | 30  | 4   | 0   | 0   | 0   |
| 24  | 20  | 20  | 20  | 42  | 0   | 0   |
| 25  | 0   | 15  | 52  | 7   | 0   | 0   |
| 26  | 40  | 10  | 20  | 42  | 0   | 10  |
| 27  | 30  | 30  | 60  | 64  | 0   | 40  |
| 28  | 80  | 40  | 28  | 42  | 0   | 0   |
| 29  | 97  | 20  | 44  | 21  | 0   | 10  |
| 30  | 96  | 25  | 4   | 28  | 0   | 10  |
| 31  | 97  | 0   | 21  | 25  | 0   | 33  |
| 32  | 96  | 25  | 61  | 44  | 0   | 0   |
| 33  | 92  | 0   | 22  | 0   | 0   | 0   |
| 34  | 62  | 0   | 16  | 4   | 0   | 0   |
| 35  | 93  | 5   | 28  | 0   | 0   | 50  |
| 36  | 97  | 30  | 12  | 0   | 0   | 10  |
| 37  | 97  | 0   | 42  | 75  | 0   | 16  |
| 38  | 97  | 0   | 0   | 16  | 0   | 0   |
| 39  | 97  | 0   | 35  | 25  | 0   | 0   |

<sup>a)</sup>Rice blast (RCB), rice sheath blight (RSB), cucumber gray mold (CGM), tomato late blight (TLB), wheat leaf rust (WLR) and barley powdery mildew (BPM).

결과 및 고찰

2-이미노티아졸린염 유도체(IV)의 합성

Scheme 1에 나타낸 바 처럼 아세트아세트아닐리드(I)는 ketene dimer와 아닐린을 같은 당량으로 반응시켜 얻었다. 매우 반응성이 큰 4각 고리를 가진 keten dimer의 카르보닐 탄소를 아닐린의 질소 비공유전자쌍이 공격하여 쉽게 개환된다. 감마-브로모아세트아세트아닐리드(II)는 출발물질(I)의 벤젠 용액에 같은 당량의 브롬을 65°C에서 서서히 적가하여 합성한 다음 에틸알콜에서 재결정하여 연 노란 판상 결정을 얻을 수 있었다. 이 화합물은 클로로포름 등의 유기 용매에 대한 용해도가 비교적 낮았다. 화합물(I)은 TLC에서 R<sub>f</sub> 값은 0.12인 반면 분자량이 큰 브롬화물(II)의 R<sub>f</sub> 값은 0.28로 더 높았다. <sup>1</sup>H NMR에서 출발물질(I)의 아마이드 NH가 δ 10.03 ppm의 낮은 장에서 나타났고, 중간물질(II)의 브로모메틸에 해당하는 peak가 δ 3.18 ppm에서 단일선이었으며, 아마이드 NH는 δ 8.57 ppm의 높은 장으로 이동되었다. FT-IR에서 화합물(I)의 두 개의 카르보닐기가 1714와 1682 cm<sup>-1</sup>에서 흡수선을 나타냈고, 화합물(II)도 1732와 1658 cm<sup>-1</sup>에서 각각 흡수선을 나타냈다.

N-페닐-N'-메틸티오우레아(III) 제조시의 반응조건은 페닐기에 치환체가 있는 경우에도 유사한 방법으로 수행하였으므로 N-(m-시아노페닐)-N'-메틸티오우레아를 대표하여 재료 및 방법부분에 기술하였다. m-시아노아닐린의 아세톤 용액에 이소시아산 메틸에스테르를 같은 당량으로 혼합하여 가열 반응시켜 우레아 유도체를 얻었다. 아닐린의 질소 원자가 티오카르보닐기의 탄소를 친핵성 공격에 의하여 티오우레아로 전환된 것이다. 이때 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 비극성 용매를 사용하는 것보다 메탄올, 에탄올, 아세톤 등의 극성 용매로서 용해도가 높고, 끓는 점이 낮고, 증발력이 우수한 것을 사용하는 경우에 수율도 높고 반응 후 처리도

간편하였다. 메틸티오우레아(III)는 TLC의 R<sub>f</sub> 값은 0.25였고, 녹는점이 180°C 정도였으며, <sup>1</sup>H NMR에서 δ 7.75 ppm과 δ 9.33 ppm에 C=S 그룹을 중심으로 한 두개의 아마이드(NH)가 각각 넓은 단일선으로 나타났다.

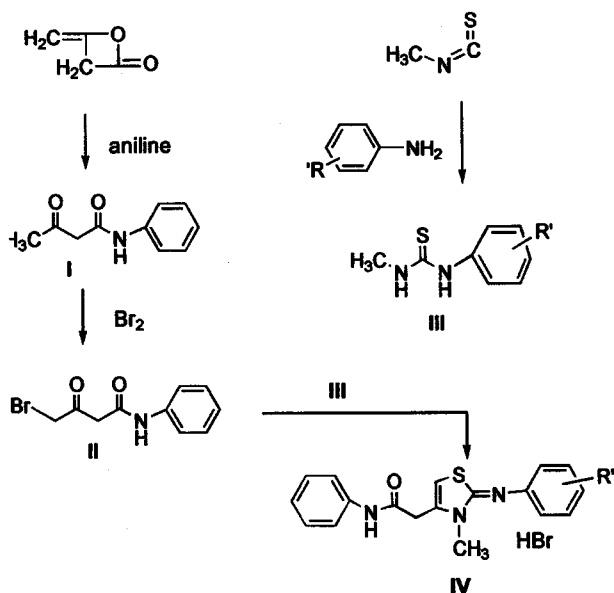
2-이미노티아졸린 브롬산염(IV)은 메틸티오우레아(III)와 감마-브로모 유도체(II)을 아세톤 용액에서 가열하면 비교적 높은 수율로 부반응 없이 생성되었다. 이들의 반응 메커니즘을 설명하면, 티오우레아에서 아닐린의 질소원자 비공유전자쌍의 도움에 의해 티오카르보닐기의 황원자가 감마-브로모화합물의 브로모메틸렌 탄소를 공격한 다음, 이어서 메틸아민기의 질소원자가 베타-카르보닐의 탄소를 공격하여 5각고리가 형성된 후 자발적으로 물이 제거되어 IV이 생성된 것으로 생각된다. 이때 생성되는 브롬화수소는 2-이미노아릴기에 4차 아민염으로 존재되었으며 일반적으로 아민화합물의 할로겐 염은 수용성이나 생성된 티아졸린염은 유기용매에 더 잘 용해되었는데 이것은 전체분자량에 비해 염이 차지하는 비율이 상대적으로 낮기 때문으로 생각되었다.

다음은 3-메틸-4-(N-페닐카바모일메틸)-2-(m-시아노페닐이미노)-4-티아졸린,브롬산염(IV)과 유사한 구조를 가진 39개 유도체들(Compd. No 1-39)의 <sup>1</sup>H NMR을 해석하고자 한다. 4-위치에 N-메틸카바모일 그룹의 아마이드 NH는 δ 10.2~10.5 ppm의 범위에서 넓은 단일선을 나타냈고, 4-위치에 메틸렌기는 δ 3.7~4.1 ppm의 범위에서 2개 수소의 적분값을 가진 단일선으로 나타났으며, 3-위치의 N-메틸그룹은 δ 3.7 ppm에서 단일선, 5-위치의 비닐 CH는 낮은장 즉 δ 6.9~7.1 ppm의 범위에서 단일선을 나타냈다. FT-IR에서 3100~3448 cm<sup>-1</sup> 범위에서 아마이드 NH기, 1660~1705 cm<sup>-1</sup> 범위에서 카르보닐기가, 1596~1631 cm<sup>-1</sup> 범위에서 C=C 결합에 해당하는 각각의 강한 흡수띠를 나타냈다.

2-이미노티아졸린 염의 구조와 항균활성

4-이미노티아졸린의 1차 연구에서 수행된 합성과 활성결과<sup>1)</sup>에 의하면, C-5 위치에 카르복시아닐리드 유도체들의 실균력이 저조하다는 것을 알 수 있었다. 그러나 1,3-티아졸린의 C-3 위치에 가장 짧은 알킬기인 메틸기, C-4에 페닐카바모일메틸기, C-5에 수소, C-2 위치에 이미노페닐기가 있을 때 상당한 활성이 나타남을 밝혀냈다. 따라서 C-2 이미노페닐기의 다양한 치환체 변화와 활성관계를 점검하고자 39개의 화합물을 250 ppm에 활성 평가(*in vivo*)결과, 벼도열병균(RCB)에 선택적으로 29개 화합물이 방제가 90% 이상의 팔목할 만한 결과를 얻었다. 한편 벼잎집무늬마름병균(RSB), 오이젓빛곰팡이병균(CGM), 토마토 역병균(TLB)에 대하여는 방제가 50% 이하의 낮은 활성을 보였고, 밀붉은 녹병(WLR), 및 보리흰가루병(BPM)에는 거의 활성이 나타나지 않았다.

본 연구에서 합성한 물질중 74%가 벼도열병균에 대한 primary 활성시험(250 ppm)에서 방제가 90 이상의 고 활성을 나타냈고, primary screening을 통과한 화합물은 다시 농도저하 실험(50, 10, 2 ppm)을 수행하여 그 결과를 Table



Scheme 1. Synthesis of 2-Iminothiazolines.

**Table 4. Disease control effects (%) of IV against the Rice Blast (RCB)**

| No. | 250 ppm | 50 ppm | 10 ppm | 2 ppm |
|-----|---------|--------|--------|-------|
| 8   | 97      | 83     | 40     | 40    |
| 9   | 96      | 75     | 30     | 20    |
| 10  | 94      | 82     | 30     | 30    |
| 11  | 94      | 44     | 0      | 0     |
| 12  | 93      | 44     | 22     | 0     |
| 13  | 95      | 83     | 50     | 0     |
| 14  | 96      | 93     | 60     | 20    |
| 15  | 91      | 11     | 11     | 0     |
| 16  | 96      | 33     | 22     | 22    |
| 17  | 90      | 55     | 33     | 22    |
| 18  | 95      | 83     | 50     | 0     |
| 19  | 95      | 30     | 10     | 10    |
| 20  | 95      | 40     | 40     | 10    |
| 21  | 95      | 20     | 10     | 0     |
| 23  | 95      | 94     | 70     | 50    |
| 29  | 97      | 90     | 83     | 30    |
| 30  | 96      | 50     | 30     | 10    |
| 31  | 100     | 100    | 100    | 75    |
| 32  | 96      | 40     | 30     | 20    |
| 33  | 92      | 90     | 70     | 20    |
| 35  | 93      | 75     | 50     | 30    |
| 36  | 97      | 97     | 91     | 60    |
| 37  | 100     | 100    | 16     | 0     |
| 38  | 100     | 100    | 95     | 33    |
| 39  | 97      | 33     | 33     | 16    |

에 나타냈다. 2-이미노페닐기에 헤테로원자인 질소가 포함되면 활성이 현저히 감소하였다. 방향족 고리에 수소 대신 전자 끌개 즉 할로젠원자가 한개 또는 두 개 치환되어 있거나, p-시아노기 또는 m-트리플루오르메틸기가 도입될 경우에는 비교적 높은 활성을 나타내었음을 정성적으로 설명할 수 있었다. 그러나 이들에 대한 정량적 구조-활성 관계(QSAR)에 대하여는 추후에 발표할 예정이다.

**참고문헌**

- Hahn H-G., K. D. Nam, B. S. Kim and K. Y. Cho (1997) Synthesis of new 2-iminothiazolines and their antifungal activities (I). *Agric. Chem. and Biotech.*, **40**(2), 139-143.
- Scholl, H. J. (1972) Preparation of Flubenzimine. U. S. Patent 3,859,020.
- Nishida, S. and M. Sanemitsu (1994) Preparation of 2-

- iminothiazoline derivatives. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 07, 291,952 [95,291,952]: *Chem. Abstr.* **124**: 176082w.
- Eischen, F. A., D. Cardoso-Tamez, A. Dietz and G. O. Ware (1989) Cymiazole, systemic acaricide that controls Acarapis wood infesting honey bees. *Apidologie*, **20**(1), 41-51
- Bottmingen, D. D. and T. R. Walter (1978) Phenyliminothiazolines and their use as acaricides. U. S. Patent 4,079, 144.
- Bartoszewski, J. (1969) Condensation of symmetrical diarylthioureas with chloroacetone. *Rocz. Chem.*, **43**(2), 319-324.
- Hahn H-G. and K. D. Nam (1996) Synthesis of 1,3-thiazol derivatives. *Korean J. Apiculture*, **11**(1), 21-26.
- Takano, M., M. Enomoto, K. Saito and S. Kizawa (1995) Preparation of iminothiazoline herbicides. Eur. Pat. Appl. 683,160: *Chem. Abstr.* **124**: 202283j (1996).
- Takano, M., M. Enomoto, K. Saito and S. Kizawa (1994) Preparation of iminothiazolidinone derivatives as herbicides. Jpn. KoKai Yokkyo Koho JP 07,304,759 [95,304,759].
- Ito, Y., K. Sudo, T. Nawamaki and K. Makino, (1994) Herbicide mixture including a fluoropropylthiazoline deriv. for controlling weeds inbeet. PCT Int. Appl. WO 96 00,009.
- Kawamura, W., T. Nagatoni and M. Sanemitsu (1994) Preparation of iminothiazoline derivatives as intermediates for herbicides. Jpn. KoKai Yokkyo Koho JP 07,242,644 [95, 242,644].
- Tomlin, C. (1994) In The Pesticide Manual, 10th Ed., 972-973, Crop Pro. Publications, Surrey, U. K.
- Naumann, H., H. Dehne, C. Fieseler, K. Goetzschel, M. Pallas, D. Schoenfelder and W. Steinke, (1987) Fungicidal thiazolines. Ger. (East) DD 241,844: *Chem. Abstr.* **107**: 91901m (1987).
- Dash, B. C. and G. N. Mahapatra (1967) Synthesis of thiazoline compounds and their mercurated derivatives and their use as fungicides. *J. Indian Chem. Soc.*, **44**(11), 939-942.
- Bhattacharya, A. K (1967) Formation of thiazoles and thiazolines. *J. Indian Chem. Soc.*, **44**(1), 57-63.
- Robert, J. F., A. Xicluna and J. Jacques (1975) Derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole II. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **10**(1), 59-61.
- Sung, N-D., S-J. Yu, C-H. Lim, K. D. Nam and H-G. Hahn (1997) Influence of 2-phenylimino group on the fungicidal activities of iminothiazole carboxanilide derivatives. *The Korean Journal of Pesticide Science*, **1**(1), 7-12.
- Seifert, P., E. Vogel, A. Rossi and H. Schinz (1950) Several reactions on derivatives of  $\alpha$ -ketoacids and  $\alpha$ -ketoacid esters. *Helv. Chim. Acta.* **33**, 725-736.
- Furniss, B. S., A. J. Hannaford, P. W. G. Smith and A. R. Tatchell, (1989) Practical Organic Chemistry, 5th. Ed., 966-967.

---

**A Synthesis of New 2-Iminothiazolines and Their Antifungal Activities (II)**

Hoh-Gyu Hahn\*, Kee Dal Nam, Gyung Ja Choi<sup>1</sup> and Kwang Yun Cho<sup>1</sup>(*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131 Cheongryang, Seoul 136-791, Korea and <sup>1</sup>Korea Research Institute of Chemical Technology, Jang-dong 100, Yusung-ku, P.O. Box 107, Taejon 305-606, Korea*)

**Abstract** : A synthesis and the screening of new 2-iminothiazolines (IV) of which structures are modified based on a lead compound, thiazoline for development of new agrochemical fungicide were described. Bromination of acetoacetanilides (I) which were prepared by the reaction of diketene with anilines gave the corresponding  $\gamma$ -bromoacetoactanilide (II). Treatment of II with *N*-phenyl-*N'*-methyl thiourea (III) afforded IV, structure of which was confirmed by various spectroscopic methods. Antifungal activity of the new IV was tested against six kinds of typical plant diseases (*in vivo*). The IV with aromatic substituents showed remarkable activity against the *Pyricularia oryzae* at 250 ppm in primary screening. The candidates with control value over 90% in primary screening were selected and further tested for second screening at lower concentrations. The IV which has an electron-withdrawing substituent such as halogen, especially fluorine in aryl group showed a higher activity as compared to those with electron-donating group and *meta* substituent was for optimal position.

---

Key words : 2-iminothiazoline, acetoacetanilide, fungicide, agrochemical

\*Corresponding author