

삼불화메틸기가 포함된 디히드로-1,4-옥사티인 카르복시아닐리드 유도체의 합성과 살균 활성

한호규* · 남기달 · 김진철¹ · 조광연¹

한국과학기술연구원 생체과학연구부, ¹한국화학연구원 농약스크리닝팀

(2001년 5월 4일 접수, 2001년 6월 7일 수리)

새로운 살균제 농약 개발을 목적으로 삼불화메틸기 디히드로-1,4-옥사티인기가 포함된 α,β -불포화 카르복시아미드 유도체 5를 합성하였다. 삼불화 β -케토에스테르 유도체 6을 염화한 다음 1,2-메르캅토에탄올과 반응시켜 중간체 1,4-옥사티인 유도체 11을 얻었다. 중간체 11의 정제없이 히드록시기를 염소로 치환한 다음 중간체 10을 거쳐 트리에틸 존재하에서 탈염화하여 삼불화메틸기가 포함된 디히드로-1,4-옥사티인 에틸에스테르 9를 합성하였다. 에스테르 9를 가수분해하여 생성된 카르복실산 12의 히드록시기를 염소로 치환하여 활성화한 다음 여러 가지 아민 유도체와 반응시켜 삼불화메틸기가 포함된 디히드로-1,4-옥사티인 카르복시아미드 유도체 5를 합성하였다. 합성된 화합물을 대표적인 6종의 식물병원균, 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잭빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은 녹병, 그리고 보리 흰가루병 등에 대한 *in vivo* 항균력을 시험하였다. 그 결과, 페닐기의 *meta* 위치에 이소프로폭시기 또는 이소프로필기가 치환된 화합물이 벼 잎집무늬마름병과 밀 붉은녹병에 대한 강한 항균력을 나타냈다.

Key words: 살균제 농약, 삼불화 디히드로-1,4-옥사티인, α,β -불포화 카르복시아닐리드

서 론

농약의 사용없이 농산물의 생산은 생각할 수 없는 것이 현실이며 농약의 사용없이 생산된 농산물은 오히려 치명적인 독소를 내뿜는 균 등의 여러 가지 오염원에 노출되어 인간의 건강을 더욱 위협할 수 있다.¹⁾ 따라서 적절한 시기에 적절한 양의 농약 사용은 양질의 농산물 생산 및 식량 증산을 도모하여 인류의 복지에 크게 기여한다. 한편 세월의 흐름에 따라서 모든 균이 그렇듯이 저항성의 발현으로 인하여 저독성이고 고효율성의 새로운 농약의 탄생이 절실히 요구되고 있다. 신농약의 개발은 기존의 알려진 농약의 구조의 분자 수정을 통하여 보다 나은 활성의 화합물을 합성하는 방법(*me-too* 접근법), 스크리닝을 통하여 전혀 새로운 화합물을 발굴하는 방법(*blind screening* 법), 그리고 혁신적인 방법(*innovative* 법) 등으로 나눌 수 있으며 신농약의 개발에 있어서 각각 그 장단점을 갖고 있다.

디히드로-1,4-옥사티인 카르복시아닐리드 1은 *carboxin*으로 널리 알려져 있으며 농약 살균제로서 1960년대에 캐나다의 유니로알회사에서 개발되었다.²⁾ 이 화합물 1은 최초로 개발된 침투성(*systemic*) 또는 이행성 살균제로 알려져 있으며 밀과 보리의 깜부기병에 특효가 있다.³⁾ 또한 1의 술폰인 *oxycarboxin* 2도 살균제로서 판매되고 있다.⁴⁾ *Carboxin* 1의 살균활성을 나타내는데는 α,β -불포화 카르복시아닐리드기와 이것과 더불어 이중결합에 대해서 시스 위치에 있는 메틸기가 주요한 역할을 한다고 알려져 있다.⁵⁾ 한편, α,β -불포화 카르복시아닐리드기가 포함된 살균제에는 *flutoramil* 3과 *thifluzamide* 4 등이⁶⁾ 있는데 이 화합물들의 특징은 삼불화메틸기(CF_3)기가 포함되었다는 것

이다. 일반적으로 불소 원자의 크기는 수소 원자와 유사하며 이것이 포함된 화합물은 *lipophilicity*가 증가하여 생물활성에 큰 영향을 미치기 때문에 신물질의 합성에 많이 응용된다.

본 연구에서는 기존의 *carboxin*의 메틸기 대신 삼불화메틸기로 치환된 화합물 5를 합성하고 페닐기의 치환체에 따른 살균 활성을 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

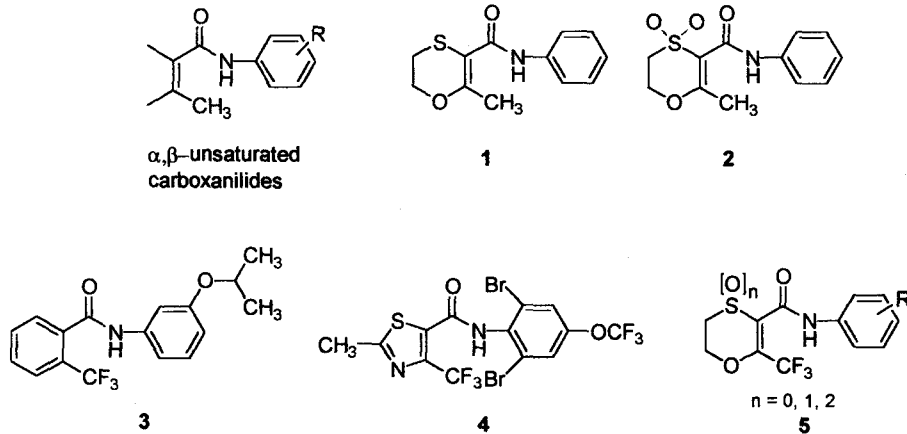
화합물의 합성. 화합물의 녹는점은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를 이용하여 측정하였다. 수소핵자기공명스펙트럼(¹H NMR)은 Varian Gemini 300(300 MHz) spectrometer를 사용하여 얻었으며 TMS(tetramethylsilane)를 표준물질로 δ 값으로 표기하였다. 적외선 흡수스펙트럼(IR)은 Nicolet Magna 750을 사용하여 얻었으며 cm^{-1} 로 표기하였다. 질량분석스펙트럼은 Hewlett Packard 5972 GC/MSD를 사용하여 ionization voltage 70 eV, ion source temperature 70°C에서 얻었다. 대롱크로마토그래피는 silicagel 60(GF 254, 230-400 mesh)와 유리관을 사용하여 얻었다. 에틸 삼불화메틸 아세토아세테이트, 아닐린, 2-메르캅토에탄올 등의 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였고 아세톤, 에틸에테르 등의 용매는 일급시약을 사용하였다.

α -염화물 7의 합성. 에틸 삼불화메틸 아세토아세테이트 (6)(83.75 g, 0.45 mol)에 반응혼합물의 온도가 20°C 이하가 되도록 찬물 중탕에서 냉각하면서 반응혼합물의 무게가 처음의 115%가 증가될 때까지 30분동안 염소를 첨가하였다(Scheme 1). 염소 첨가가 끝난 다음 같은 온도에서 한 시간 동안 더 교반한 후 질소를 첨가하면서 생성된 염화수소를 제거하고 잔여물을 감압 분별증류하여 무색의 액체(83.97 g)을 얻었다. 수소

*연락처

Phone: 82-2-958-5139; Fax: 82-2-958-5180

E-mail: hghahn@kist.re.kr



핵자기공명스펙트럼에 의하면 이것은 keto형 **7a**과 enol형 **7b**가 88:12의 혼합물이었다. 수율: 84%, bp 92°C/30 mmHg; ¹H NMR(300 MHz) 1.35(3H, t, *J*=7.2, CH₃), 4.35(2H, q, *J*=7.2, CH₂), 5.22 and 12.52(1H, 2s, CH and OH).

에틸 5,6-디히드로-2-삼불화메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실레이트 9의 합성. α-염화물 **7**(24 g, 0.11 mol)의 벤젠 용액(110 ml)에 트리에틸아민(15.6 ml, 0.112 mol)과 2-메르캅토에탄올(7.86 ml, 0.112 mol)의 혼합물을 1시간에 걸쳐 서서히 가하면 반응혼합물의 온도가 15-20°C가 되도록 얼음중탕으로 냉각하였다. 상온에서 2시간 동안 더 교반한 다음 불용성 고체를 여과하여 제거한 후 1 N 염산수, 포화중탄산소다수, 찬물로 차례로 각각 한번씩 씻고 건조(MgSO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 노란색의 기름상의 액체인 **11**(27.7 g, 수율 97%)을 얻었다. 정제없이 이것을 벤젠(200 ml)에 녹이고 찬물중탕에서 반응혼합물의 온도가 20°C 이하가 되도록 유지하면서 피리딘(8.6 ml, 0.106 mol)과 티오닐클로라이드(8.2 ml, 0.11 mol)를 차례로 2시간에 걸쳐 가하고 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 불용의 고체를 여과하여 제거하고 반응혼합물의 온도를 0-10°C가 되도록 찬물 중탕에서 냉각하면서 트리에틸아민(15.3 ml, 0.11 mol)을 서서히 가하였다. 반응혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반한 후 가열 환류하였다. 불용의 고체를 여과하여 제거하고 1 N 염산수, 포화중탄산소다수, 그리고 찬물로 각각 씻고 건조(MgSO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 검은색의 기름상의 액체를 얻었다. 이것을 *n*-헥산과 에틸아세테이트(4:1)를 용리액으로 사용하는 flash 크로마토그래피로 분리하여 **9**(15.4 g, 58%)을 얻었다. bp 68-76°C/3 mmHg; ¹H NMR(300 MHz) 1.32(3H, t, *J*=7.1, CH₃), 3.00-3.03(2H, m, CH₂S), 4.27(2H, q, *J*=7.1, ester CH₂), 4.40-4.43(m, CH₂O); IR(KBr) 1730(C=O), 1618(C=C) cm⁻¹; MS, *m/z*(상대크기), 242(M⁺, 100), 214(M⁺-CH₂=CH₂, 17), 197 (M⁺-CH₂CH₂O, 77).

5,6-디히드로-2-삼불화메틸-1,4-옥사티인-3-카르복실산 12의 합성. 에틸에스테르 **9**(10.5 g, 43 mmol) 와 물(40 ml)에 녹인 가성소다(2.6 g) 수용액의 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 식히고 메틸렌클로라이드로 씻고 수층을 6 N 염산수로 산성화(pH 2-3) 하였다. 노란색 침전물을 여과한 다음 공기 중에서 건조하여 카르복실산 **12**(5.82 g, 63%)을 얻었다. 에틸아세테이트와 *n*-헥산에서 재결정하여 백색의 결

정을 얻었다. mp 143-144°C; ¹H NMR(300 MHz) 3.08-3.11(2H, m, 5-CH₂), 4.42-4.45(2H, m, 6-CH₂), 5.35(1H, br s, OH); IR(KBr) 1700(C=O) cm⁻¹; MS, *m/z*(상대크기), 214(M⁺, 100), 142(70).

5,6-디히드로-2-삼불화메틸-N-페닐-1,4-옥사티인-3-카르복사미드 5의 합성. 카르복실산 **12**(4.5 g, 21 mmol)과 티오닐클로라이드(1.70 ml, 23 mmol)의 벤젠(100 ml) 현탁액을 1시간 동안 가열 환류한 다음 감압증발하여 기름상의 액체(5.4 g)를 얻었다. 생성된 아실클로라이드 **13**을 벤젠(180 ml)에 녹이고 피리딘(1.7 ml)과 아닐린(2.1 ml, 23 mmol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하여 제거하고 반응혼합물을 1 N 염산수, 포화중탄산소다수, 그리고 찬물로 각각 씻고 건조(MgSO₄)한 다음 용매를 감압증발로 제거하였다. 잔유물을 에틸아세테이트와 *n*-헥산에서 결정화하여 카르복사미드 **5**를 얻었다. mp 109°C(crystallized from ethyl acetate and *n*-hexane); ¹H NMR(300 MHz) 3.12-3.15(2H, m, 5-CH₂), 4.41-4.44(2H, m, 6-CH₂), 7.13-7.53(5H, m, ArH), 7.46(1H, br s, NH); IR(KBr) 1660(C=O), 3296(NH) cm⁻¹; MS, *m/z*(상대크기), 289(M⁺, 23), 220(M⁺-CF₃, 21), 197(M⁺-NHC₆H₅, 100), 141(37); HR/MS for C₁₂H₁₀F₃NO₂S: Calcd 289.0384. Found 289.0386. Anal. Calcd C₁₂H₁₀F₃NO₂S: C, 49.8, H, 3.48, N, 4.84. Found, C, 49.75, H, 3.43, N, 4.83.

항균활성 검증실험. 약제처리방법은 약제를 10%아세톤에 녹여 250 μg/ml의 tween-20용액으로 일정 농도의 약액을 제조하고, 식물체에 분무 살포하여 1일 동안 온실에서 풍건시킨 후에 병원균을 접종하여 발병시켰다. 또한 병에 대한 조사는 병반면적을 조사기준에 따라 병조사하여 방제가를 다음식에 따라 구하여 Table 1 과 2에 나타냈다.

$$\text{방제가} = \frac{\text{무처리구의 병반면적(\%)} - \text{처리구의 병반면적(\%)}}{\text{무처리구의 병반면적(\%)}} \times 100$$

벼 도열병(Rice Blast: RCB)에 대한 시험. 병원균인 *Pyricularia oryzae* Cavara KJ 301 균주를 쌀겨 한천배지(Rice Polish)(20°C, dextrose 10 g, agar 15 g, 증류수 1 L)에 접종하여 25°C 배양기에서 2주간 배양하였다. 병원균이 자란 배지를

rubber polishman으로 배지표면을 긁어 기중 균사를 제거하고, 형광등이 켜진 상태(25-28°C)에서 48시간 동안 포자를 형성시켰다. 벼도열병에 감수성인 낙동벼(2-3엽기)에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후, 병균접종은 형성시킨 분생포자를 살균 증류수를 이용하여 일정농도의 포자현탁액(10⁶ 포자/ml)을 만든 뒤 유묘에 흘려내릴 정도로 충분히 분무하였다. 접종된 벼는 습실상태에서 암상태로 24시간 놓아둔 뒤 상대습도는 80% 이상이며 온도가 26°C인 항온항습실에서 5일간 둔 뒤 병반 면적을 조사하였다. 병조사는 3-4엽기 벼의 최상위엽 바로 밑의 완전 전개된 잎에 형성된 병반 면적을 대비표에 준하여 조사하였다.

벼 잎집무늬마름병(Rice Sheath Blight: RSB)에 대한 시험. 적당량의 밀기울을 1L 배양병에 넣고 멸균한 후 *Rhizoctonia solani* AG-1 균을 접종한 후 25°C 배양기에서 7일간 배양하였다. 낙동벼(3-4엽기)에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후, 병접종은 배양된 균사덩어리를 적당하게 잘게 마쇄하여 벼가 자란 곳드에 고르게 접종하여 습실상에서 1일간 배양 후 상대습도 80% 이상인 항온항습실에서 4일간 둔 뒤 병반을 조사하였다. 발병조사는 유묘의 잎집에 발병된 병반 면적을 잎집 면적에 대한 병반 면적이 차지하는 비율을 기준으로 하여 작성한 이병면적을 대비표에 준하여 조사하였다.

오이 잿빛곰팡이병(Cucumber Gray Mold: CGM)에 대한 시험. 잿빛곰팡이병 병원균인 *Botrytis cinerea*를 감자한천배지에 접종하여 25°C 암상태의 항온기에서 7일간 배양한 후 하루에 12시간씩 광암을 교차하면서 다시 6일 동안 배양하여 포자를 형성시켰다. 본엽 1엽기의 오이 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후, 병 접종은 배지에 형성된 포자를 potato dextrose broth로 수확하여 혈구계를 사용하여 포자농도를 10⁶ spore/ml로 만든 후 약제 처리된 오이 유묘(1엽기)에 분무 접종하였다. 접종된 오이 유묘는 20°C 습실상(상대습도 95% 이상)에 넣어 5일간 발병을 유도시킨 후 병반 면적을 조사하였다.

토마토 역병(Tomato Late Blight: TLB)에 대한 시험. 병원균인 *Phytophthora infestans* KA2 균주를 V-8 juice agar배지에 접종하여 20°C 암상태의 항온기에서 7일 동안 배양한 후 광을 하루에 16시간씩 조사하면서 다시 7일 동안 배양하여 유주 자낭을 형성시켰다. 2-3엽기의 토마토 유묘에 약제 처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 병균 접종은 형성된 유주낭자를 살균 증류수를 첨가하여 수확하고 광학 현미경 하에서 혈구계로 포자농도를 조사하여 10⁵ sporangia/ml의 포자현탁액을 만들어 13°C에서 2.5시간 동안 저온 처리하여 유주낭자를 유출시킨 후 약제 처리된 토마토 유묘(2엽기)에 분무 접종하였다. 병균을 접종한 토마토 유묘는 20°C 습실 상에서 48시간 동안 습실 처리한 후 20°C 항온 항습실(상대습도 95% 이상)로 옮겨 3일간 발병시킨 후 병반 면적을 조사하였다.

밀 붉은녹병(Wheat Leaf Rust: WLR)에 대한 시험. 병원균인 *Puccinia recondita*는 활물 기생균이므로, 실험실에서 식물체에 직접 계대 배양하면서 밀 유묘기에 형성된 하포자를 접종원으로 사용하였다. 균주의 약효조사를 위하여 일회용 포트(직경 6.5 cm)에 5립씩의 밀 종자(품종: 조광)를 파종하여 온실에서 8일간 재배한 일엽기 밀 유묘에 약제처리를 하고 1일 동

안 풍건시킨 후 포자현탁액(포자 0.67 g/l)을 분무 접종하였다. 접종된 밀유묘는 20°C의 습실 상에서 1일간 습식 처리한 후 20°C 항온 항습실로 옮겨서 발병을 유도하고 접종한지 7일 후에 병반 면적을 조사하였다.

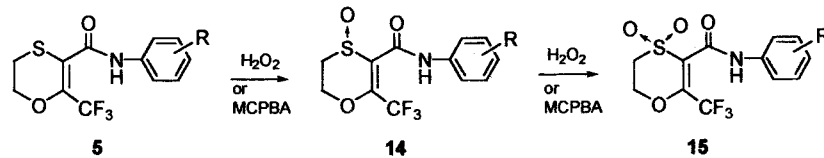
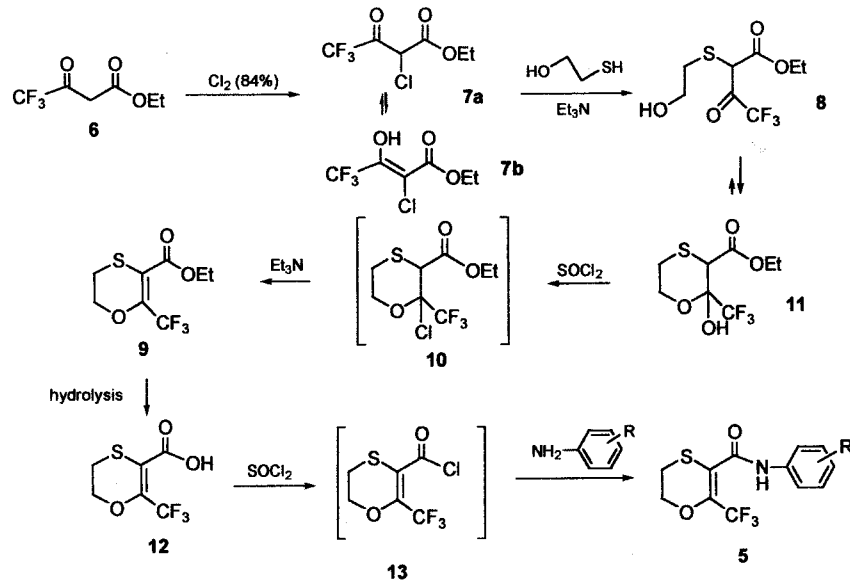
보리 흰가루병(Barley Powdery Mildew: BPM)에 대한 실험. 병원균인 *Erysiphe graminis f. sp. hordei*는 활물 기생균이므로, 실험실에서 보리 유묘로 계대 배양하면서 보리 유묘에 형성된 포자를 접종원으로 사용하였다. 균주의 약효조사를 위하여 일회용 포트(직경: 6.5 cm)에 5립씩의 보리종자(품종: 동보리)를 파종하여 온실에서 8일간 재배한 일엽기 보리 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 약제 처리된 보리에 흰가루병 포자를 털어 접종하였다. 접종된 보리 유묘는 20-23°C, 상대습도 50% 정도의 항온 항습실에 두어 7일간 발병시킨 후 병반 면적을 조사하였다.

결과 및 고찰

본 연구의 목표화합물 **5**의 합성을 도식으로 표시하면 Scheme 1과 같다.⁷⁾ β -Keto ester인 삼불화 에틸아세토아세테이트를 염소로 처리하여 α -염화물 **7**을 얻었다. 이 때 염소 대신 술폰릴 클로라이드를 사용하면 **7**의 생성 수율이 낮았다(10% 이하). 수소핵자기공명스펙트럼에 의하면 **7**은 88:12의 keto 형 **7a**와 enol 형 **7b**이 평형상태로 존재하였다. α -염화물 **7**을 트리에틸아민 존재 하에서 2-메르캅토에탄올과 상온에서 반응시켜 β -히드록시 술폰 **8**을 정량적으로 얻었으며 이것은 대부분 고리형 **11**로 존재함이 수소핵자기공명분광법에 의하여 밝혀졌다. 1,4-옥사티안 **11**은 분자 내에 두 개의 부제탄소가 존재하여 diastomeric 혼합물로 존재하였으나 본 연구의 화합물 **5**를 합성하기 위해서 분리할 필요는 없었다. 산촉매(*p*-톨루엔술폰산) 존재 하에서 벤젠 용액 중에서 가열 환류하여 탈수를 시도하였으나 원하는 디히드로-1,4-옥사티인 **9**는 전혀 생성되지 않고 여러 가지 혼합물이 생성되었다. 아마도 이것은 인접한 불소의 전자 끌기 능력이 너무 강하기 때문인 것으로 생각되어 1,4-옥사티안 **11**의 히드록시기의 이탈 능력을 증가시켜 보았다. 즉, 히드록시기를 염소로 치환하기 위하여 1,4-옥사티안 (oxathiane) **11**을 벤젠 용액 중에서 피리딘 존재 하에서 티오닐클로라이드와 반응시켰다. 중간체 *tert*-chloride **10**의 분리 없이 트리에틸아민 존재 하의 벤젠 용액 중에서 가열 환류하여 디히드로-1,4-옥사티인 에틸 에스테르 **9**를 얻었다(전체 수율 47%). 가성소다수 용액 중에서 가수분해하여 생성된 카르복실산 **12**를 티오닐클로라이드로 처리하여 상응하는 아실클로라이드 **13**으로 전환한 다음 여러 가지 아닐린 유도체와 반응시켜 원하는 삼불화메틸기가 포함된 디히드로-1,4-옥사티인 카르복시아닐리드 **5**를 얻었다.

한편, 전술한 바처럼 carboxin의 술폰인 oxycarboxin도 우수한 살균제로 판매되고 있다. 본 연구에서 합성한 **5**를 30% 과산화수소수 또는 메타-클로로포벤조산(MCPBA)으로 산화하여 상응하는 술폰 **14** 및 술폰 **15**를 얻었다(Scheme 2).

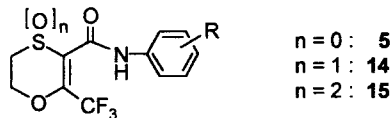
다음 Table 1에 합성된 삼불화메틸기가 포함된 디히드로-1,4-옥사티인 카르복시아닐리드 유도체 **5**, 술폰 **14** 및 술폰 **15**



의 녹는점, 수율 및 대표적인 식물병원균 6종에 대한 항균력 결과(250 ppm, *in vivo*)를 나타냈다.

Table 1에서 보는 바처럼 합성된 일부의 화합물(entry 6, 9, 12, 21, 23, 33, 38, 39, 40, 46, 52)에서 RSB와 WLR에 대

Table 1. The melting points, yields and disease control effects of trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiin carboxanilides prepared



(250 ppm, *in vivo*)

entry	n	R	m.p. (°C)	yields ^{a)} (%)	Control value (%)					
					RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
1	0	H	109	83	0	20	0	21	0	7
2	1	H	187-190	88	7	10	13	0	0	7
3	2	H	220	70	^{b)}	-	-	-	-	-
4	0	4-CH ₃	169	59	7	50	8	7	86	15
5	0	2-OCH ₃	117	85	0	82	22	21	96	0
6	0	3-OCH ₃	136	41	8	93	35	15	100	25
7	0	4-OCH ₃	139	56	42	70	18	21	92	0
8	0	2-Cl	155	88	14	70	2	21	98	23
9	0	3-Cl	143	75	94	93	35	15	100	0
10	0	4-Cl	152-153	46	41	25	22	36	98	0
11	0	2-F	140-141	62	97	24	29	30	100	0
12	0	3-F	122-123	85	87	97	61	47	100	14
13	0	4-F	135	53	33	58	9	13	100	0
14	0	3-NO ₂	144	36	0	11	0	13	60	0
15	0	4-NO ₂	149-151	63	0	5	0	0	0	0
16	0	4-Br	162-163	53	25	29	3	0	80	0

Table 1. Continued.

entry	n	R	m.p. (°C)	yields ^{a)} (%)	Control value (%)					
					RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
17	0	2-CF ₃	193	78	0	0	0	13	0	14
18	0	2-C ₆ H ₅	123	36	0	5	35	13	0	35
19	0	4-C ₆ H ₅	225	23	0	0	0	4	0	0
20	0	2-CN	194	45	0	0	22	0	0	0
21	0	3-OCH(CH ₃) ₂	142	53	8	93	29	26	100	0
22	0	4-OCH(CH ₃) ₂	138-139	37	8	12	3	0	0	0
23	0	3-SCH ₃	75-76	73	90	94	48	47	100	0
24	0	4-CH ₂ CH ₃	163	51	8	43	29	0	99	16
25	0	3-COC ₆ H ₅	129-130	80	0	5	3	4	0	0
26	0	3-CO ₂ CH(CH ₃) ₂ , 4-Cl	126-127	90	0	0	48	0	0	14
27	0	2,5-di CH ₃	160-163	29	0	50	48	0	93	0
28	0	2,4-di CH ₃	157-158	25	^{b)}	-	-	-	-	-
29	0	2,5-di Cl	146-147	54	0	18	35	36	0	41
30	0	3-Cl, 6-CH ₃	178-179	19	0	6	35	0	0	41
31	0	2-Cl, 4-CH ₃	136	80	0	12	0	15	86	25
32	0	2,6-di Et	190	42	0	17	48	0	0	0
33	0	2,4-di F	140-141	59	16	93	29	0	100	25
34	0	2,4,6-tri CH ₃	210	32	0	12	9	15	0	33
35	0	2,4,6-tri Cl	215	32	0	43	41	26	0	8
36	0	2,4-di Cl	161-163	50	0	37	35	5	16	50
37	0	2,6-di Cl	191	55	^{b)}	-	-	-	-	-
38	0	2-CH ₃	117	80	0	93	61	15	100	16
39	0	3-CH ₃	106	80	95	94	70	47	100	42
40	0	3-CH(CH ₃) ₂	107	90	99	100	52	14	100	20
41	0	4-CH(CH ₃) ₂	148	51	30	50	12	28	83	10
42	0	2-OC ₆ H ₅	126	92	78	55	20	14	88	10
43	0	3-CN	210	53	30	25	20	14	53	10
44	0	4-OC ₆ H ₅	153-154	60	30	50	36	14	60	0
45	0	4-Cl, 5-CF ₃	140	72	96	50	4	21	0	10
46	0	3-CF ₃	153-154	88	97	92	28	50	98	10
47	0	2-Cl, 6-OC ₆ H ₅	169-170	75	30	30	0	21	0	10
48	0	4-COCH ₃	187-188	38	55	45	0	14	66	10
49	0	2-Cl, 6-CH ₃	184	26	0	65	36	14	73	20
50	0	3-Cl, 4-CH ₃	138	78	20	40	20	42	0	10
51	0	2-Cl, 5-CF ₃	113	87	40	92	20	28	0	30
52	0	2-CH ₂ CH ₃	176	82	60	92	28	0	96	0
53	0	2-CH(CH ₃) ₂	176	87	^{b)}					
54	2	2-Cl	185	82	70	25	54	78	80	0
55	2	2-NO ₂	225	71	^{b)}					
56	2	2-OCH ₃	178	85	37	0	35	73	0	0
57	2	2,4-di F	196-197	70	79	0	54	78	70	0
58	2	3-Cl	152-153	51	^{b)}					

^{a)}The reaction was not optimized to enhance the yields and the yields were represented from 12.

^{b)}not determined.

한 항균력이 높게 (>90%) 나타났으며 이들은 대체로 페닐기의 *meta* 위치에 치환기가 있는 경우였다. 이들 화합물의 항균력을 더 자세히 알아보기 위하여 낮은 농도(*in vivo*, 50, 10, 2 ppm)에서 시험하였다(Table 2). 한편 페닐기의 *meta* 위치에 전자끌기 치환기가 포함되어 있으면(entry 14, 25, 26, 43) 활성이 낮았다.

페닐기의 *meta* 위치에 이소프로폭시기(entry 21) 또는 이소프

로필기(entry 40)가 포함된 화합물은 2 ppm에서도 WLR에 대해 각각 86% 및 90%의 강한 항균력을 나타냈다. 한편 이미 시판 중인 우수한 살균제인 flutoranil 3의 구조에서도 페닐기의 *meta* 위치에 이소프로폭시기 치환되어 있는 것을 고려할 때, 이 계열의 화합물의 항균력을 나타내는데 페닐기의 *meta* 위치에 이소프로폭시기 또는 이소프로필기가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다.

Table 2. Disease control effects at 50, 10, and 2 ppm (*in vivo*) of selected compounds

entry	ppm	control value (%)		entry	ppm	control value (%)	
		RSB	WLR			RSB	WLR
6	50	62	100	38	50	68	95
	10	25	73		10	31	33
	2	12	0		2	12	0
9	50	71	99	39	50	42	100
	10	25	86		10	21	86
	2	18	20		2	10	16
12	50	31	100	40	50	96	100
	10	15	0		10	25	98
	2	15	0		2	0	90
21	50	58	100	46	50	18	100
	10	70	96		10	0	60
	2	29	86		2	0	16
23	50	45	96	52	50	0	93
	10	15	33		10	0	33
	2	5	0		2	0	0
33	50	25	90				
	10	18	0				
	2	0	0				

참고문헌

- Song, B. H. (2000) Nongyak-kwa nongsanmul, Boyan-kankye-inka? Juekdae-kankye-inka? *Nongyakyungbo* **21**, 6-8.
- Kulka, M., Thiara D. S. and Harrison W. A. (1968) 2,3-Dihydro-5-carboxamido -6-methyl-1,4-oxathiins and method of making same. U.S. Patent 3,393,202.
- Matolcsy, G., Nadasy M. and Andriská V. (1988) In *Carboxamides and carboximides: Pesticide Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, pp. 369-384.
- White, G. A. and Georgopoulos S. G. (2000) In *Target sites of carboxamides: Target Sites of Fungicide Action*. Klier, W. (ed.) CRC Press, London, pp. 1-29.
- Hassall, K. A. (1990) In *Oxathiins or carboxamides: The Biochemistry and Uses of Pesticides*. (2nd ed.) VCH, Weinheim, pp. 327-331.
- Tomlin, C. D. S. ed. (2000) In *The Pesticide Manual* (12th ed.) British Crop Protection Council, UK, pp. 463-901.
- Hahn, H.-G., Chang, K. H., Nam, K. D., Bae, S. Y. and Mah, H. (1998) Synthesis of trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiin-3-carboxanilides through polymer-bound activated ester. *Heterocycles* **48**, 2253-2261.

Synthesis of Trifluoromethylated Dihydro-1,4-oxathiin Carboxanilides and Their Fungicidal Activity

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Jin-Cheol Kim¹ and Kwang Yun Cho¹ (*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul 136-791, Korea; ¹Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-600, Korea*)

Abstract: α,β -Unsaturated carboxanilides **5** with trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiins were synthesized for the development of new agrochemical fungicide. Chlorination of trifluoromethylated β -keto ester **6** followed by the reaction with 1,2-mercaptoethanol gave intermediate 1,4-oxathiane **11**. Without purification of **11**, substitution of hydroxy group by chlorine, followed by dehydrochlorination of **10** in the presence of triethylamine afforded trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiin ethyl ester **9**. Acylation of the hydroxy group of the carboxylic acid **12** followed by treatment of various amines gave the corresponding trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathiin carboxamides **5**. Antifungal screening (*in vivo*) of the synthesized compounds against typical plant diseases, which include rice blast, rice sheath blight, cucumber gray mold, tomato late blight, wheat leaf rust, and barley powdery mildew, was carried out. Where *meta* position of the phenyl group was substituted with isopropoxy or isopropyl group, excellent antifungal activities against rice sheath blight and wheat leaf rust were detected.

Key words: agrochemical fungicide, trifluoromethyl dihydro-1,4-oxathiin, α,β -unsaturated carboxanilide.

*Corresponding author