

## 새로운 2,4-Diimino-1,3-thiazoles 유도체의 합성과 구조 결정

한호규\* · 임철수 · 마혜덕<sup>†</sup>  
한국과학기술연구원 생체과학연구부  
<sup>†</sup>경기대학교 화학과  
(2002. 12. 12 접수)

### Synthesis of New 2,4-Diimino-1,3-thiazoles and the Structure Determination

Hoh-Gyu Hahn\*, Chul-Soo Lim, and Heduck Mah<sup>†</sup>  
Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea  
<sup>†</sup>Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea  
(Received December 12, 2002)

**요 약.** 신농약 개발을 목적으로 isosterism 이론을 근거로 하여 선도화합물, 2-imino-1,3-thiazoline의 분자 수정을 통하여 분자내에 1,3-thiazole과 urea기가 포함된 새로운 화합물 **2**를 디자인하였다. *N*-Methylthiourea **5**와 bromoacetonitrile을 에탄올 용액 중에서 반응시켜 위치 선택적으로 생성된 2,4-diimino-1,3-thiazole **4**를 phenyl isocyanate 유도체와 반응하여 화합물 **2**의 tautomer인 화합물 **7**을 얻었고 이것의 구조를 여러 가지 스펙트럼(<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR, HRMS)과 X-ray 결정 데이터로부터 확인하였다. 화합물 **7**의 구조이성질체 **8**은 열역학적으로 불안정한 중간체 2,4-diimino-1,3-thiazole **6**을 통하여 생성되었다.

**주제어:** 아이소테리즘, 농약 살균제

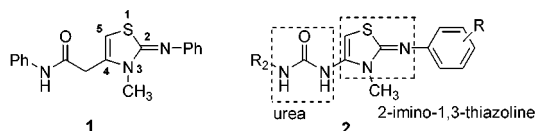
**ABSTRACT.** For the purpose of developing new agrochemical fungicides, compound **2** possessing 1,3-thiazole scaffold as well as urea moiety in the structure was designed through molecular modification of lead compound, 2-imino-1,3-thiazoline based on isosterism. The reaction of *N*-methylthiourea **5** and bromoacetonitrile in ethanol gave 2,4-diimino-1,3-thiazole **4** regioselectively, which was treated with phenyl isocyanates to give the corresponding **7** which is tautomer of **2**. The structural assignment of **7** was confirmed by various spectra(<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR, HRMS), and X-ray crystallographic data. Compound **8** which is a structural isomer of **7** was formed through thermodynamically unstable intermediate 2,4-diimino-1,3-thiazole **6**.

**Key words:** Isosterism, Agrochemical Fungicide

## 서 론

1,3-Thiazoline 유도체 **1**은 비노열병균(*pyricularia oryzae*)에 대한 선택적인 항균력이 우수하다고 보고된 바 있다.<sup>1</sup> 본 연구에서는 신 농약 살균제 개발의 일환으로서 선도 화합물(lead compound) **1**의 분자 수정(molecular modification)을 통해 생물활성 증대를 도모하기 위하여 isosterism

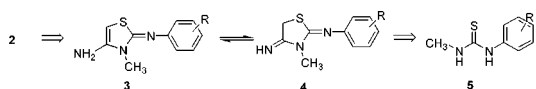
의 개념<sup>2</sup>을 이용한 새로운 화학 구조를 가진 화합물 **2**를 디자인하였다. 화합물 **2**는 화합물 **1**의 C-4 위치의 길가지의 CH<sub>2</sub>가 NH로 치환된 화합물이다.



화합물 2는 2-imino-1,3-thiazoline scaffold를 갖고 있을 뿐만 아니라 같은 분자내에 urea 기능을 갖고 있어서 다양한 생물활성이 기대 된다.

**결과 및 고찰**

목표화합물 2의 합성을 위한 역합성(retro-synthesis)은 Scheme 1과 같다. Thiourea 5로부터 합성 가능한 2,4-diimino-1,3-thiazole 4는 4-amino-1,3-thiazoline 3의 토토머(tautomer)이며, 3을 isocyanate 유도체와 반응시키면 화합물 2가 생성될 것으로 기대되었다.

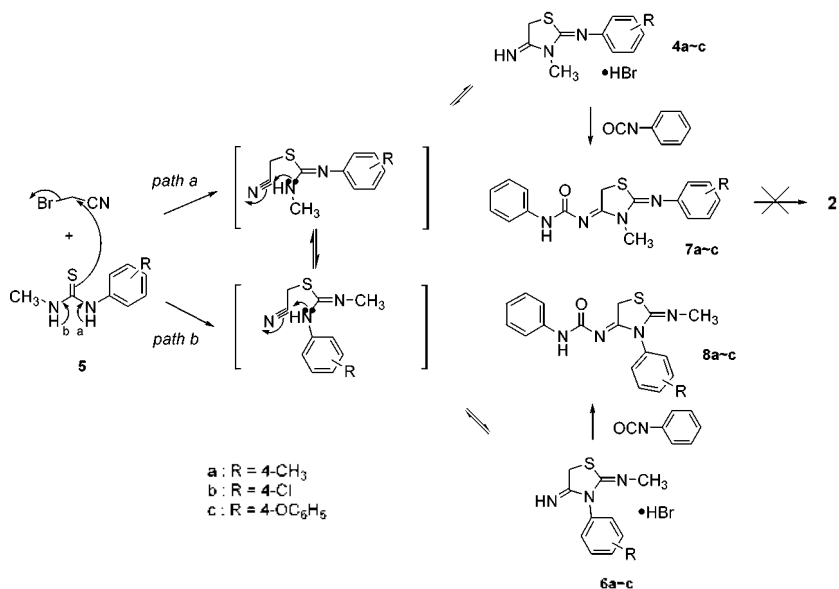


Scheme 1.

본 연구의 전체적인 합성 반응을 Scheme 2에 나타내었다. 알려진 방법<sup>3</sup>에 의하여 합성한 thiourea 5와 bromoacetonitrile을 아세트나이트릴 용액 중에서 반응시켜, 2,4-diimino-1,3-thiazole 4와 이것의 구조이성질체인 6의 혼합물을 백색의 침전물로 얻었다. 화합물 4는 thiourea 5의 메틸기에 인접한 질소 원자의 비공유 전자쌍의 도움으로 황 원자의 친핵적 공격이 진행된 경우 (path a)에 생성되었고, 화합물 6은 메틸기에 인접한 질

소 원자의 그것의 관여에 의한 황 원자의 친핵적 공격에 의하여 (path b) 생성된 것으로 생각된다. 이 반응은 상온에서도 서서히 진행되었으며 위치선택성(regioselectivity)이 없었기 때문에 원하는 4를 선택적으로 얻기 위하여 여러 가지 반응 용매에서 이 반응을 시도하였다(Table 1). 메틸렌클로라이드, 테트라하이드로퓨란(THF), 또는 아세톤 용액 중에서는 위치 선택성이 발견 될 수 없었다 (entry 1-4). 한편 에탄올 용액 중에서는 2,4-diimino-1,3-thiazole 4를 상당적으로 얻을 수 있었는데(entry 5, 6). 상온에서의 반응(entry 6) 도중에 수행한 얇은 막 크로마토그래피(TLC)의 점검에 의하면 화합물 6이 중간체로 존재하였다. 따라서 에탄올 용액 중에서 중간체 6은 보다 열역학적으로 안정한 화합물 4로 전환된 것으로 생각된다. 화합물 4와 6의 혼합물은 실리카겔을 사용한 flash chromatography로 분리 할 수는 없었으며, 실제로 이 혼합물을 에탄올 용액 중에서 상온에서 방치하면 상당적으로 화합물 4를 얻을 수 있었다.

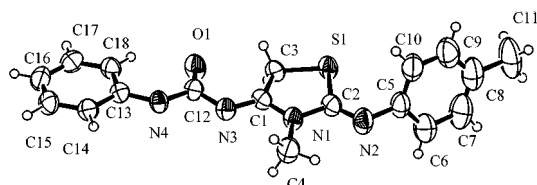
화합물 4와 6의 구조는 이들 혼합물의 <sup>1</sup>H NMR에서 나타난 N-CH<sub>3</sub>기 각각의 화학적 이동의 차이에 의하여 구분하였다.<sup>1</sup> 즉, N-CH<sub>3</sub>에 해당하는 peak가 3.40 ppm에서 나타난 화합물의 구조를 4로, 그것이 3.00 ppm에서 나타난 N-CH<sub>3</sub>의 화합물의 구조를 6으로 결정하였다. 에탄올 용액 중에서 반응시켜 위치 특이적으로 얻은 화합물 4의 <sup>1</sup>H-NMR에서 C-5위치의 methylene proton이



Scheme 2.

Table 1. Relative ratio of compound **4a** and **6a**

Entry	Solvent	Time(h)	Temperature(°C)	Compound <b>4a</b> (%)	Compound <b>6a</b> (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	8.0	25	42	58
2	Acetone	8.0	25	53	47
3	THF	7.0	25	59	41
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7.0	25	33	67
5	EtOH	7.0	25	100	0
6	EtOH	3.0	76	100	0

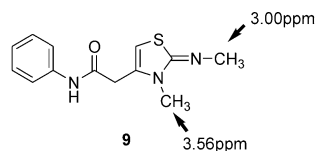
Fig. 1 ORTEP of the compound **7a** with labeled heteroatoms.

4.50 ppm에서 단일선으로 나타난 것으로 보아 이들 수소가 자기적으로 동등(magnetic equivalence)함을 알 수 있었으며, <sup>13</sup>C NMR에서 C-2와 C-4 위치의 탄소에 해당하는 peak는 각각 156.7 ppm, 169.9 ppm에서 나타났다.

실제로 화합물 **4**는 브롬산염의 형태로 생성되었으며, 이 브롬산염을 염기(1*N* 가성 소다수 또는 triethylamine)로 처리한 다음 상온에서 테트라하이드로퓨란(THF) 용액 중에서 phenyl isocyanate와 반응시켜 2,4-diimino-1,3-thiazole **7**을 얻었다. 화합물 **7**의 <sup>1</sup>H NMR에서 C-5 위치의 methylene proton이 4.50 ppm에서 단일선을 나타냈으며 명확한 구조 규명을 위해서 X-ray 결정분석을 수행하였다(Fig. 1).<sup>5</sup> 화합물 **7**은 산 촉매(*p*-toluenesulfonic acid) 또는 염기 촉매(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 존재 하에 환류하는 에탄올 용액 중에서도 원하는 화합물 **2**로 전환되지 않았다. 이 사실로 미루어 보아, 이 반응 조건하에서는 **7**이 안정하기 때문에 C-5에 있는 methylene hydrogen의 토토머화(tautomerization)에 의하여 화합물 **2**로 전환이 되지 않음을 알 수 있었다.

앞에서 기술한 마와 같이, 화합물 **6**은 순수한 형태로 얻을 수 없었기 때문에 **4**와 **6**의 혼합물을 phenyl isocyanate

유도체와 반응시켜, 상응하는 2,4-diimino-1,3-thiazole 유도체 **7**과 **8**의 혼합물을 얻었으며 이들은 flash chromatography로 분리 가능하였다. 화합물 **8**은 화합물 **7**의 구조 이성질체이며, 이들의 구조는 <sup>1</sup>H NMR에서 각각의 N-CH<sub>3</sub>기의 화학적 이동의 차이로 구분할 수 있었다. 즉, 화합물 **7**의 N-CH<sub>3</sub>기의 화학적 이동은 3.40 ppm, 화합물 **8**은 3.00 ppm에서 나타났으며, 이들은 이미 보고된<sup>4</sup> 2-methylimino-1,3-thiazole **9**의 N-CH<sub>3</sub>기의 화학적 이동과 유사한 값이다. Table 2에 본 연구에서 합성한 2,4-diimino-1,3-thiazole 유도체 **7**과 **8**의 수득율과 녹는점을 나타냈다.



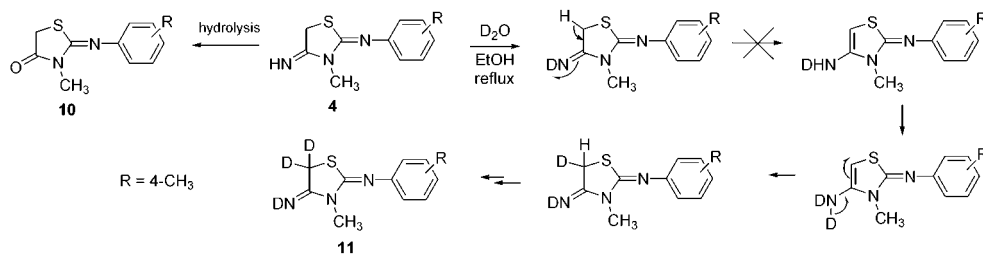
한편, 2,4-diimino-1,3-thiazole **4**의 C-5 위치의 methylene hydrogen이 관여된 토토머화의 가능성을 확인하기 위하여 2,4-diimino-1,3-thiazole **4**를 중수(D<sub>2</sub>O) 증체 하에 에탄올 용액 중에서 7시간 동안 가열 환류한 결과 **11**은 생성되지 않고(Scheme 3), **4**의 가수 분해물 **10**이 정량적으로 생성되었다.

## 실 험

수소핵자기공명스펙트럼(<sup>1</sup>H NMR, 300 MHz)과 탄소핵자기공명스펙트럼(<sup>13</sup>C NMR, 75.4 MHz)은 Varian

Table 2. The isolated yields and melting points of 2,4-diimino-1,3-thiazoles **7** and **8**

R	Compound	m.p.(°C)	Yield(%)	Compound	m.p.(°C)	Yield(%)
4-CH <sub>3</sub>	<b>7a</b>	192.7~193.8	23.2	<b>8a</b>	179.0~179.7	24.3
4-Cl	<b>7b</b>	158.4~161.4	23.6	<b>8b</b>	145.7~148.9	43.6
4-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>7c</b>	172.7~173.7	30.8	<b>8c</b>	179.9~181.0	57.7



Scheme 3.

Gemini 300 또는 Varian Unity Plus 300(300 MHz)을 사용하였으며, tetramethylsilane(TMS)을 표준물질로  $\delta$  값으로 표기하였다. FT-IR 스펙트라는 Perkin-Elmer 16F-PC FT-IR을 사용하여 얻었으며,  $\text{cm}^{-1}$ 로 표기하였다. 고분해능 질량분석 스펙트럼(HRMS)은 JMS-700 Mass spectrometer를 사용하였다. Flash chromatography는 silica gel 60(Kiesel gel 254, 230-400 mesh)과 유리관을 사용하였고 용매는 일급시약을 사용하였다. 실험에 사용된 시약은 Aldrich Chemical Co.와 TCI에서 구입하여 사용하였다.

**4-Imino-3-methyl-2-(4-methylphenyl)imino-1,3-thiazole hydrobromide (4a).** (R=4-CH<sub>3</sub>). N-(4-methylphenyl)-N-methylthiourea(502 mg, 2.78 mmol)의 에탄올(15 mL) 용액에 bromoacetonitrile(0.20 mL, 2.78 mmol)을 첨가시킨 후 7시간동안 상온에서 교반하여 하얀색 침전물을 여과한 후 에틸 에테르로 씻고 건조하여 생성물 4a (542 mg, 64.9%)를 얻었다.

mp 202.7-203.8°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  2.30(s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) 3.42(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.51(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.86-7.23(m, 4H, ArH) 10.6(br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): 21.2, 32.1, 33.0, 121.0, 130.8, 135.1, 145.6, 156.7, 169.9 ppm; IR(KBr): 3426(NH), 2970, 1700(C-N), 1654(C-N), 1603<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>BrS: C, 44.01; H, 4.60; N, 13.80. Found: C, 44.01; H, 4.70; N, 14.00; HRMS Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S: 219.083. Found: 219.124.

상술한 반응을 아세트나이트릴 용액 중에서 수행하여 4a와 6a의 혼합물(750 mg, 89.8%)을 얻었다.

**4a-6a:** <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  2.30(s, 1.3H, *p*-CH<sub>3</sub>) 2.38(s, 1.7H, *p*-CH<sub>3</sub>) 2.99(s, 1.7H, N-CH<sub>3</sub>) 3.42(s, 1.3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.51(s, 0.8H, 5-CH<sub>2</sub>) 4.62(s, 1.2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.86-7.42(m, 4H, ArH) 10.6(br s, 1H, NH); IR(KBr): 3423(NH), 2956, 1700(C-N), 1656(C-N), 1508, 1398  $\text{cm}^{-1}$ .

유사한 방법에 의하여 4b+6b, 4c+6c의 각각의 혼합물을 합성하였다.

**4b-6b:** yield 70.4%; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  3.00(s, 1.9H, N-CH<sub>3</sub>) 3.36(s, 1.1H, N-CH<sub>3</sub>) 4.54(s, 0.7H, 5-CH<sub>2</sub>) 4.62(s, 1.3H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.98-7.71(m, 4H, ArH) 10.4(br s, 1H, NH); IR(KBr): 3448(NH), 3062, 2886, 1660(C-N), 1602, 1488, 1404  $\text{cm}^{-1}$ .

**4c+6c:** yield 92.8%; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  3.01(s, 1.7H, N-CH<sub>3</sub>) 3.43(s, 1.3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.55(s, 0.8H, 5-CH<sub>2</sub>) 4.64(s, 1.2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.99-7.49(m, 9H, ArH) 10.6(br s, 1H, NH); IR(KBr): 3445(NH), 3064, 2910, 1656(C-N), 1602, 1494, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,4-Diimino-1,3-thiazole** 브롬산염의 혼합물(4와 6)과 phenyl isocyanate와 반응(일반적인 방법). 2,4-Diimino-1,3-thiazole 브롬산염 혼합물(4a+6a)(409 mg, 1.40 mmol) TIII(20 mL) 용액에 triethylamine(0.38 mL, 2.70 mmol)를 첨가한 후 phenyl isocyanate(0.15 mL, 1.40 mmol)를 가하여 2시간 동안 상온에서 교반시킨 후 하얀색 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액의 용매를 감압하에서 제거하고 잔여물인 하얀색 고체를 n-헥산 에틸아세테이트(4/1)를 사용한 flash chromatography로 분리하여 하얀색 고체인 3-methyl-4-(N-carboxanilide)imino-2-(4-methylphenyl)imino-1,3-thiazole(7a)(109 mg, 23.2%)와 2-methyl-4-(N-carboxanilide)imino-3-(4-methylphenyl)-diimino-1,3-thiazole(8a)(113 mg, 24.3%)를 얻었다.

**7a:** R=0.59(n-헥산 에틸아세테이트=4/1); mp 192.7-193.8°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  2.30(s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) 3.39(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.59(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.85-7.68(m, 9H, ArH) 9.77(s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 21.4, 31.9, 33.5, 119.3, 121.2, 124.0, 129.4, 130.3, 134.6, 138.9, 146.9, 156.7, 160.6, 167.7 ppm; IR (KBr): 3430(NH), 2994, 1666(C-N), 1588(C=O), 1518, 1436, 1400  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S:

C. 64.00, H. 5.40, N. 16.50, S. 9.60. Found C, 63.88, H, 5.36, N, 16.56, S, 9.47.

**8a**:  $R_f$ -0.38(헥산:에틸아세테이트=4:1); mp 179.0-179.7°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  2.43(s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>) 3.13(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.78(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 7.03-7.45(m, 10H, ArH and NH); IR(KBr): 3326(NH), 1648(C-N), 1595(C-O), 1560 cm<sup>-1</sup>.

유사한 방법에 의하여 **7b**, **7c**, **8b**, **8c**를 합성하였다.

**7b**(R-4-Cl):  $R_f$ -0.20(n-헥산:에틸아세테이트=4:1); yield 23.6%; mp 158.4-161.4°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.48(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.64(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.92-7.56(m, 10H, ArH and NH); IR(KBr): 3422(NH), 2930, 1664(C-N), 1588(C-O), 1498, 1433 cm<sup>-1</sup>.

**8b**(R-4-Cl):  $R_f$ -0.10(n-헥산:에틸아세테이트=4:1); yield 43.6%; mp 145.7-148.9°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.14(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.79(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 7.07-7.51(m, 10H, ArH and NH); IR(KBr): 3420(NH), 2932, 1666(C-N), 1590(C-O), 1496, 1430 cm<sup>-1</sup>.

**7c**(R-4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>):  $R_f$ -0.29(n-헥산:에틸아세테이트=4:1); yield 30.8%; mp 172.7-173.7°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.49(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.64(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 6.97-7.57(m, 15H, ArH and NH); IR(KBr): 3421(NH), 1653(C-N),

1592(C-O), 1536, 1494, 1439 cm<sup>-1</sup>.

**8c**(R-4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>):  $R_f$ -0.25(n-헥산:에틸아세테이트=4:1); yield 57.7%; mp 179.9-181.0°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.14(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) 4.78(s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>) 7.07-7.47(m, 15H, ArH and NH); IR (KBr): 3396(NH), 1665(C-N), 1588(C-O), 1512, 1396 cm<sup>-1</sup>.

## 인용 문헌

1. Hahn, H.-G.; Nam, K. D.; Kim, B. S.; Cho, K. Y. *Agric. Chem. and Biotechnol.* **1997**, *40*, 139.
2. Patani, G. A.; Lavoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.
3. Kavalek, J.; Jirman, J.; Sterba, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 766.
4. Hahn, H.-G.; Shin, S.-H.; Mah, H. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 612.
5. SHELXL97 프로그램, graphite-monochromator와 Mo X-ray tube, Enraf-Nonius CAD4 automatic diffractometer를 사용하여 2030 independent absorption-corrected reflection을 통해 데이터를 얻었다;  $a$ -7.136(2) Å,  $b$ -7.215(2)Å,  $c$ -18.878(7)Å,  $V$ -848.6(5)Å<sup>3</sup>,  $Z$ -2,  $d_{calc}$ -1.321 Mg·m<sup>-3</sup>,  $\mu$ -0.203 mm<sup>-1</sup>, Final R indices [I 2 $\sigma$ (I)]  $R_1$ -0.0777.