

2-Cyanoimino-1,3-thiazoline 유도체의 합성

한호규* · 남기달 · 박익규¹ · 마혜덕¹

한국과학기술연구원 생체과학연구부, ¹경기대학교 화학과

요약 : 2-Imino-1,3-thiazoline 1은 새로운 작용기작에 의하여 벼도열병원균에 대하여 선택적인 항균력을 나타낸다. 화합물 1의 C-2 위치의 imino기에 cyano기가 치환된 새로운 화합물 2-cyanoimino-1,3-thiazoline 유도체 2를 합성하였다. Cyano기의 강한 전자끌기와 더불어 1,3-thiazoline 고리의 황 및 질소원자의 비공유전자쌍은 2-imino-1,3-thiazoline 계열의 생물활성에 영향을 줄 것으로 예상되었다. Thiourea 4의 ν -chloro- β -ketoacetanilide 3에 대한 위치 특이적인 친핵적 공격 및 산촉매 하의 탈수에 의해서 2가 생성되었다.(2003년 1월 24일 접수, 2003년 6월 20일 수리)

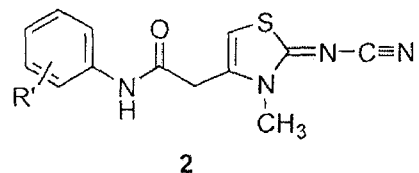
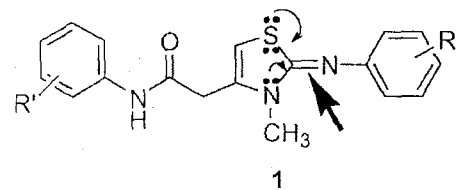
Key words : agrochemical fungicide, *pyricularia oryzae*, 1,3-thiazoline, stereospecific nucleophilic attack.

서 론

본 연구실에서는 벼 도열병원균에 선택적인 항균력을 나타내는 새로운 작용기작을 가진 2-imino-1,3-thiazoline 유도체 1의 합성을 보고한 바 있다 (한 등, 2001a). 이 화합물은 5각 고리 환 1,3-thiazoline의 1번 및 3번 위치에 황 및 질소원자가 포함되어 있고 2번 위치에 imino기가 붙어 있는 구조를 갖고 있어서 치환기의 변형에 의해서 다양한 성질을 나타낼 수 있다. 이 화합물의 분자구조의 특징 중의 하나는 2번 위치의 탄소가 sp^2 혼성궤도함수를 갖고 있으며, 5각 고리내의 인접된 황 원자와 질소 원자의 비공유 전자쌍의 도움을 받아서 친핵체의 공격을 받기 쉬운 특징이 있다 (Tanaka 등, 1996).

본 연구에서는 강한 전자 끄는기 중의 하나인 cyano기가 C-2의 imine의 질소 원자에 도입된 새로운 화합물 2를 합성하고자 한다. 이 새로운 화합물 2의 cyano기의 전자끌기 효과로 인하여 C-2위치의 탄소가 친핵체의 공격을 더 받기 쉬울 것으로 예상되며 이것의 생물활성을 1의 그것과 비교함으로써 2-imino-1,3-thiazoline 유도체들의 구조-활성관계를 확립하는데 기여할 수 있다. ν -Chloro- β -ketoacetanilide 3 (Hurd와 Abernethy, 1940)에 대한 thiourea 4의 황 원자의 친핵

적 공격은 2가지 진행이 가능하다 (Scheme 1). Thiourea 4의 cyano기에 인접한 질소원자의 비공유 전자쌍의 도움을 받아 황 원자의 친핵적 공격(*path a*) 또는 4의 메틸기에 인접한 질소원자의 비공유 전자쌍의 관여에 의한 황 원자의 친핵적 공격(*path b*)이 가능하다 (Bramley 등, 1987).



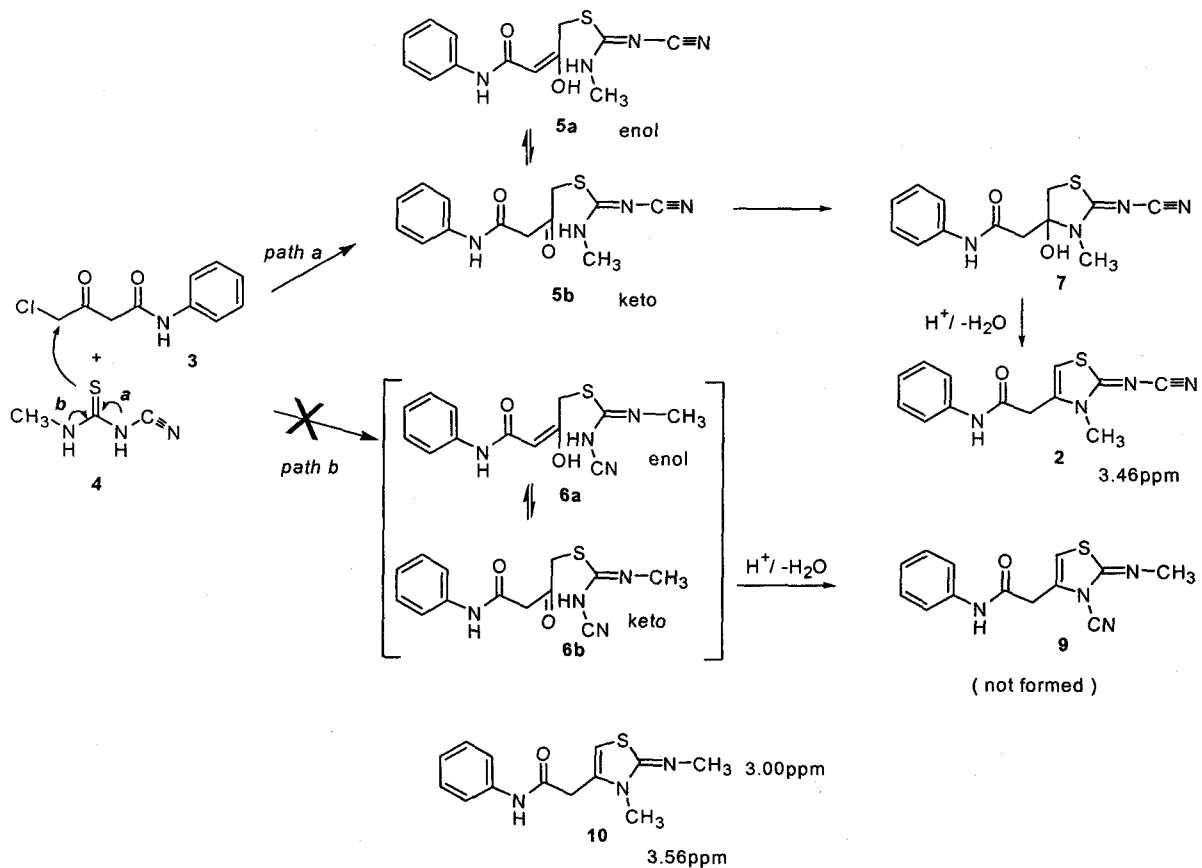
본 연구의 반응은 *path a*로 진행되었음을 최종 생성물 2의 구조를 밝힘으로서 알 수 있었으며, 구조결정에 대하여는 후술하였다. 비극성인 용매 tetrahydro-

*연락처자

furan용액 중에서 본 반응을 수행한 결과 중간체 **5a** 및 **5b**가 1:3의 비율($^1\text{H NMR}$ 에 의함)로 존재하는 혼합물을 얻을 수 있었다. 엔올(enol)형 **5a**와 케토(keto)형 **5b**는 평형상태로 존재하며 이들을 flash chromatography에 의해서 분리할 수 없었다. 이 혼합물의 $^1\text{H NMR}$ 에서 케토형 **5b**의 두 종류의 methylene proton은 3.60ppm 및 4.71ppm에서 각각 단일선을 나타냈으며, 엔올형 **5a**는 vinyl proton (6.51ppm) 및 엔올 proton (13.4ppm)을 나타냈다. 이들 평형상태의 혼합물 **5a** 및 **5b**는 극성 용매인 에탄올 용액 중에서, 상온에서 자발적으로 서서히 고리형의 화합물 **7**로 전환되는 것으로 보아 고리형 **7**이 이들 중에서 가장 안정한 형태의 화합물이라고 생각되었다. 상술한 반응을 상온에서 *N,N*-dimethylformamide (DMF), 또는 에탄올 용액 중에서 반응시키면 고리형 화합물 **7**이 정량적으로 생성되었다. 화합물 **7**의 구조는 $^1\text{H NMR}$ 과 IR 스펙트럼으로 확인하였다. $^1\text{H NMR}$ 에서 C-4에 치환된 methylene proton ($J = 12\text{Hz}$) 및 C-5의 methylene proton ($J = 14\text{Hz}$)은 AB 형태의 사중선으로 각각 나타났으며 이

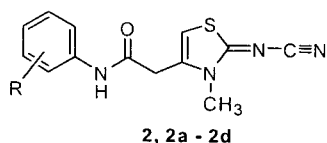
들은 전형적인 geminal-coupling에 의한 것이다(Pavia 등, 1996). 고리형 화합물 **7**은 *tert*-알코올을 갖고 있어서 산촉매 (염산수) 존재하의 에탄올 용액 중에서 가열하면 쉽게 탈수하여 원하는 2-cyanoimino-1,3-thiazoline **2** (수율 58%)으로 전환되었다. 예상했던 바처럼 화합물 **2**의 IR 스펙트럼에서 2148cm^{-1} 에서 시아노기의 강한 흡수선을 나타냈다.

Scheme 1에서 나타낸 바처럼, 본 연구의 반응에서는 중간체 **5a** 또는 **5b**를 통한 (path a) **2**의 생성과 중간체 **6a** 또는 **6b**를 통한 (path b) 화합물 **9**의 생성이 가능하다. 화합물 **2**과 화합물 **9**는 서로 구조 이성체로서, 본 연구의 생성물 **2**의 구조는 이것의 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼과 이미 보고된 화합물 **10**의 그것과 비교 분석에 의하여 결정하였다(한 등, 2001b). 즉, 화합물 **10**의 이미노기에 인접한 메틸기에 해당하는 화학적 이동은 3.00ppm에서, C-3위치의 *N*-메틸기에 해당하는 화학적 이동은 3.56ppm에서 각각 단일선을 나타낸다고 보고된 바있다. 본 연구의 생성물의 *N*-메틸기에 해당하는 화학적 이동은 3.46ppm에서 단일선을 나타냈는데 이



Scheme 1.

Table 1 Physicochemical properties of 2-cyanoimino-1,3-thiazolines 2 and 2a~2d



Compounds	R	m.p.(°C)	yield(%)	¹ H NMR (in DMSO-d ₆) in δ
2	H	193-194	58	3.34 (s, 3H, N-CH ₃), 3.89 (s, 2H, CH ₂), 6.48 (s, 1H, 5-CH), 7.03~7.59 (m, 5H, ArH), 10.25 (s, 1H, NH)
2a	4-OCH ₃	202-203	81	3.37 (s, 3H, N-CH ₃), 3.72 (s, 3H, OCH ₃), 3.84 (s, 2H, CH ₂), 6.83 (s, 1H, 5-CH), 6.87~7.50 (m, 4H, ArH), 10.23 (s, 1H, NH)
2b	4-CH ₂ CH ₃	206-207	54	1.30 (t, 3H, J=6.6Hz, OCH ₂ CH ₃), 3.37 (s, 3H, N-CH ₃), 3.84 (s, 2H, CH ₂), 3.85 (q, 2H, J=6.6Hz OCH ₂ CH ₃), 6.83 (s, 1H, 5-CH), 6.85~7.49 (m, 4H, ArH), 10.24 (s, 1H, NH)
2c	3-F, 4-OCH ₃	126-128	45	3.37 (s, 3H, N-CH ₃), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.84 (s, 2H, CH ₂), 6.83 (s, 1H, 5-CH), 7.10~7.57 (m, 3H, ArH), 10.29 (s, 1H, NH)
2d	3-OCH ₃	173-175	40	3.37 (s, 3H, N-CH ₃), 3.72 (s, 3H, OCH ₃), 3.86 (s, 2H, CH ₂), 6.83 (s, 1H, 5-CH), 6.64~7.20 (m, 4H, ArH), 10.26 (s, 1H, NH)

것은 상술한 화합물 10의 C-3 위치의 N-메틸기의 화학적 이동과 더 가깝기 때문에 본 연구의 생성물 구조를 2라고 결정하였다.

유사한 방법에 의하여 페닐기에 여러 가지 치환체가 포함된 2-cyanoimino-1,3-thiazoline 유도체, 2a ~ 2d를 합성하여 그들의 반응 수율 및 녹는점을 Table 1에 나타냈으며, 이들의 대표적인 식물병원균에 대한 항균력 시험을 진행 중에 있다.

인용문헌

- Bramley, S. E., G. C. Gogerdhan and V. D. Dhanesh (1987) The Hantzsch Thiazole Synthesis under Acidic Conditions: Change of Regioselectivity. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 639~643
- Hurd, C. D and J. L. Abernethy (1940) The

Chlorination and the Structure of Acetylketene. *J. Am. Chem. Soc.* 62:1147~1148

Pavia, D. L., G. M. Lampman and G. S. Kriz (1996) *Introduction to Spectroscopy*, pp.188~190, Saunders College Publishing, U.S.A.

Tanaka, T., Y. Nakamoto, K. Maekawa, M. Watanabe, C. Nishihara and C. Iwata (1996) Reaction of 3-arylalkylsulfonyl-2-(N-cyanoimino)thiazolidines with oxygen nucleophiles. *Heterocycles* 42(1):265~272.

한호규, 남기달, 신선호, 마혜덕 (2001a) 2-Phenylimino-1,3-thiazoline 염산염 유도체의 합성. *한국농약과학회지* 5(2):13~17.

한호규, 신선호, 마혜덕 (2001b) Synthesis of 2-Benzylimino-1,3-thiazoline 유도체의 합성 및 구조 규명. *대한화학회지* 45(6):612~615.

Synthesis of 2-Cyanoimino-1,3-thiazoline

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Ik-Kyu Park¹, Heduck Mah¹(*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, 136-791, Seoul, Korea, ¹Department of Chemistry, Kyunggi University, Suwon 440-270, Seoul, Korea*)

Abstracts : 2-Imino-1,3-thiazolines **1** show selective antifungal activity against *pyricularia oryzae* by new mode of action. A synthesis of novel 2-cyano-1,3-thiazolines **2** in which cyano moiety is substituted in imino group at C-2 of **1** is described. The lone pair electrons of sulfur and nitrogen as well as strong electron withdrawing cyano substituent in 1,3-thiazoline scaffold would effect the biological activity of 2-imino-1,3-thiazoline series. Regiospecific nucleophilic attack of thiourea **4** for ν -chloro- β -ketoacetoacetanilide **3** followed by acid catalyzed dehydration gave **2**.

*Corresponding author (Fax : +82-2-958-5189, E-mail : hghahn@kist.re.kr)