

2-이미노티아졸린 유도체의 분자 수정과 벼 도열병원균에 대한 항균력

한호규* · 남기달 · 배수열 · 이선우¹ · 조광연¹

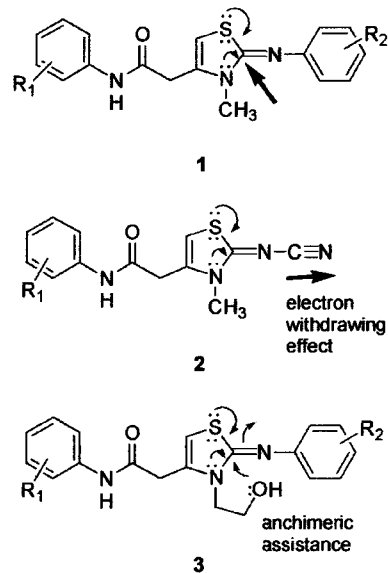
한국과학기술연구원 생체과학연구부,
¹한국화학연구원 농약활성연구실

(2003년 3월 15일 접수, 2003년 11월 25일 수리)

Key words: 2-이미노-1,3-티아졸린, 분자 수정, 분자 설계,
 벼 도열병, 구조-활성관계

본 연구실에서는 새로운 농약 살균제의 개발을 목적으로 새로운 골격(scaffold)의 선도화합물(lead compound)인 2-이미노티아졸린(iminothiazoline) 유도체 **1**을 발굴하여, 유도체의 합성 및 식물병원균들에 대한 항균력에 대하여 보고한 바 있다.^{1,2)} 신농약을 포함한 신약물 개발 과정에서, hit 또는 선도물질로부터 최종화합물(상품) 개발은 분자 수준에서 그 화합물의 최적화(lead optimization)을 통하여 이루어진다. 이 과정에는 분자 수정(molecular modification)에 의한 분자 설계가 포함되는데, 생물활성을 나타내는 주요 기능기(pharmacophore)를 중심으로 곁가지의 치환기의 형태, 크기, 전자 끌기 그룹 또는 전자 밀기 기능기에 의한 전자 밀도 및 분포도, 친지성(lipophilicity) 또는 친수성(hydrophilicity)의 정도 등의 분자성질을 나타내는 요소를 고려하여 목표 화합물의 설계를 수행한다.³⁾ 이러한 분자 설계에서, 본 보고에서 수행한 내용처럼 선도화합물의 분자구조에 친핵적 공격에 대한 민감성(susceptibility)을 높일 수 있는 기능기를 도입하거나 인접기 참여(neighboring group participation)를 유도할 수 있는 치환기를 도입하기도 한다. 약물 작용점의 목표점(target site)인 효소 또는 수용체 등과 보다 효과적으로 결합하거나 약동력학의 관점에서 화합물을 더 안정하게 할 목적으로 신약물 개발의 알려진 과정 중의 하나이다.⁴⁾ 이러한 관점에서, 본 저자들은 선도화합물인 2-이미노티아졸린 유도체 **1**의 1,3-티아졸린 헤테로 고리와 연결된 이미노 결합의 전자적, 화학적인 특징⁵⁾을 토대로 **1**의 이미노기의 질소 원자에 시아노기가 치환된 화합물 **2**와 2-이미노티아졸린 고리의 3 위치에 2-히드록시에틸기가 도입된 히드록시에틸 1,3-티아졸린 **3**을 각각 합성하였으며 그들 구조 규명에 대하여 보고하였다.^{6,7)} 시아노이미노 화합물 **2**는 2-이미노티아졸린 고리의 1번 및 3번 위치에 각각 비공유 전자쌍(lone pair electron)을 갖고 있는 황 및 질소원자가 존재하기 때문에 시아노기의 강한 전자 끌기 효과로 인하여 이들 비공유 전자쌍의 역 제공(back donating)⁸⁾에 의하여 2-이미노기를 포함한 C-2 위치의 탄소원자가 외부 분자(예를 들면, 효소 또는 수

용체 등)의 친핵적 공격에 민감하게 작용할 수 있을 것으로 생각되었다. 또한 히드록시에틸 1,3-티아졸린 **3**의 경우에는, 2-이미노티아졸린 분자의 3번 위치에 히드록시에틸기의 산소원자가 2-이미노티아졸린 분자의 2번 위치의 탄소에 접근할 수 있어서(Dreiding 모델에 의함), 이 산소원자의 인접기 참여 또는 anchimeric assistance⁹⁾에 의하여 외부 분자의 친핵적 공격이 보다 쉽게 일어날 수 있는 특징을 가질 것으로 생각되었다. 다시 말하면, 이 화합물들의 화학구조적 측면에서의 공통점은 2-이미노티아졸린의 2번 위치의 탄소가 선도화합물인 **1**의 그것보다 더 친핵적 공격을 쉽게 받을 수 있을 것으로 판단되었다. 본 논문은 시아노이미노 화합물 **2** 및 히드록시에틸 1,3-티아졸린 **3**의 생물활성에 관한 것으로서 2-이미노-1,3-티아졸린의 새로운 골격의 신농약 살균제 개발을 위한 구조-활성 관계를 규명하고, 보다 우수한 생물활성을 나타내는 분자 수준에 근거한 목표 화합물 설계의 근거를 마련하고자 하였다.



시아노이미노 화합물 **2** 및 히드록시에틸 1,3-이미노티아졸린 **3**의 벼 도열병(*Pyricularia oryzae* Cavara KJ 301, Rice Blast: RCB), 벼 잎집무늬마름병(*Rhizoctonia solani* AG-1, Rice Sheath Blight: RSB), 오이 잿빛곰팡이병(*Botrytis cinerea*, Cucumber Gray Mold: CGM), 토마토 역병(*Phytophthora infestans* KA2, Tomato Late Blight: TLB), 밀 붉은녹병(*Puccinia recondita*, Wheat Leaf Rust: WLR), 보리 흰가루병(*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*, Barley Powdery Mildew: BPM) 등의 대한 대표적인 식물병원균 6종에 대한 항균력은 본 저자들이 이미 보고한 방법¹⁾과 동일하게 수행하였으며 그 결과(100 ppm, *in vivo*)를 각각 Table 1 및 Table 2에 나타냈다.

*연락처자
 Phone: 82-2-958-5139; Fax: 82-2-958-5180
 E-mail: hghahn@kist.re.kr

$$\text{방제가} = \frac{\text{무처리구의 병반 면적율}(\%) - \text{무처리구의 병반면적율}(\%)}{\text{무처리구의 병반면적율}(\%)} \times 100$$

Table 1. Antifungal effect of 2-cyanoimino-3-methyl-1,3-thiazole-4-yl-acetanilides **2** against typical fungi(100 ppm, *in vivo*)

Compounds	R	Control value (%)					
		RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
2-1	4-OCH ₃	0	0	0	0	0	0
2-2	4-OCH ₂ CH ₃	0	15	0	6	0	0
2-3	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	0	0	0	0	3	0
2-4	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	20	0	0	0	0	0
2-5	3-OCH ₃	20	0	0	0	00	
2-6	2-CH ₃ ,4-OCH ₃	0	0	0	0	0	0
2-7	4-OC ₆ H ₅	0	0	0	0	0	0
2-8	4-CH(CH ₃) ₂	0	0	0	0	0	0
2-9	3-Cl,4-OCH ₃	0	0	0	0	3	0
2-10	4-Cl	0	0	0	0	0	0
2-11	2-F	0	0	0	0	3	0
2-12	3,5-di Cl	0	0	0	0	0	0
2-13	3-Cl,4-CH ₃	0	0	0	0	0	8
2-14	4-OC ₆ H ₄ (p-Cl)	0	0	7	0	0	0
2-15	3-F,4-OCH ₃	20	0	7	0	0	0
2-16	2,3,5,6-tetra Cl	20	0	0	0	0	0
2-17	4-CH ₂ CH ₃	30	0	0	0	0	0
2-18	H	30	0	0	0	0	0

RCB: *Pyricularia oryzae* Cavara KJ 301RSB: *Rhizoctonia solani* AG-1CGM: *Botrytis cinerea*TLB: *Phytophthora infestans* KA2WLR: *Puccinia recondita*BPM: *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*.

본 연구는 벼 도열병원균에 대한 항균력이 높은 선도 화합물인 2-이미노티아졸린 유도체의 최적화 화합물의 발굴을 목표로 하였기 때문에 이 병원균의 방제가 데이터를 중심으로 해석하였다. Table 1에서 나타난 바처럼, 시아노이미노 화합물 **2**의 벼 도열병원균을 포함한 식물병원균 6종에 대한 항균력은 미약하였다. 선도 화합물 **1**과 시아노이미노 화합물 **2**의 분자 구조를 비교하여 살펴보면, 항균력을 나타내는데에 2-이미노기에 치환된 페닐기는 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 즉, 2-페닐이미노 1,3-티아졸린의 골격이 생물활성을 나타내는 주요한 기능기(pharmacophore)인 것으로 보인다. 이것은 히드록시에틸 1,3-티아졸린 **3**이 벼 도열병원균에 대한 비교적 높은 항균력을 나타내는 것(Table 2)과 일치하였다. 히드록시에틸 1,3-티아졸린 유도체 **3**의 항균력은 분자의 두 종류의 페닐기에 결합된 R₁ 및 R₂의 치환된 위치 및 치환기에 따라서 방제가가 달랐다. 카르복시아닐리드의 페닐기의 *meta* 위치에 두개의 염소가 치환(R₁ = 3,5-*di* Cl)된 경우(화합물 **3-7**~**3-10**)에는 거의 활성을 나타내지 않았다. 또한 이미노페닐기의 페닐기의 *meta* 위치에 두개의 염소가 치환(R₂ = 3,5-*di* Cl) 되어 있거나(화합물 **3-2**, **3-8**) 또는 동일한 위치에 메톡시가 치환(R₂ = 3,5-*di* OCH₃)인 경우(화합물 **3-5**, **3-9**)에도 거의 활성을 나타내지 않았다는 결과는 페닐기의 *meta* 위치에 동시에 치환체가 있는 화합물은 생물활성을 나타내는데 불리함을 의미하였다. 카르복시아닐리드의 페닐기의 *para* 위치에 염소(R₁ = 4-Cl), 메톡시(R₁ = 4-OCH₃), 또는 에틸(R₁ = 4-CH₂CH₃)기, 이미노페닐기의 페닐기의 *para* 위치에 시아노(R₂ = 4-CN), 또는 트리플루오르메톡시(R₂ = 4-OCF₃) 등의 전자 끌기 치환체가 있는 경우(화합물 **3-12**, **3-13**, **3-19**, **3-**

20, **3-25** 및 **3-26**)에는 대체적으로 높은 활성을 나타냈다. 한편, 이미노페닐기의 페닐기에 전자 끌기 치환체인 시아노기가 *meta* 위치(R₂ = 3-CN)에 있는 경우(화합물 **3-23**, **3-29**)에는 모두 미약한 활성을 나타냈다. 이것은 이미노페닐기의 *meta* 위치의 치환체는 이미노 질소원자와 더불어 가능한 페닐기의 공명구조에 의한 전자 끌기 효과가 형성될 수 없기 때문에 치환체인 나이트로기의 전자 끌기 효과보다는 이것의 공간배열이 높은 활성을 나타내는데 더 중요한 요소라는 것을 의미하였다. 그러나, 이미노페닐기의 *para* 위치에 전자 끌기 치환체가 존재한다고 항상 활성이 높은 것은 아니었다. 예를 들면, 강력한 전자 끌기 치환체인 나이트로기가 *para* 위치에 치환된 경우(화합물 **3-15**, **3-16**, **3-22** 및 **3-29**)에는 모두 낮은 활성을 나타냈다. 상술한 결과로 미루어 보면, 이미노페닐기의 페닐기의 치환체의 전자적인 성질(전자 끌기 또는 전자 밀기) 이외의 요소도 생물활성을 나타내는데 상당한 영향을 미치는 것으로 생각되었다. 한편, 이미노페닐기의 페닐기의 *para* 위치에 에틸기가 치환된 화합물들(화합물 **3-11**, **3-18** 및 **3-24**)의 생물활성을 비교해 보면 이미노페닐기의 페닐기의 치환체뿐만 아니라 카르복시아닐리드의 페닐기의 치환체도 생물활성에 영향을 미치는 것으로 알 수 있었다.

참고문헌

- Hahn, H.-G., Nam, K. D., Kim, B. S. and Cho, K. Y. (1997) A synthesis of new 2-iminothiazolines and their antifungal activities (I). *J. Korean Soc. Agri. Chem. Biotechnol.* **40**, 139-

Table 2. An antifungal effect of 3-(2-hydroxyethyl)-1,3-thiazole-4-yl-acetanilides 3 against typical fungi

(100 ppm, *in vivo*)

Compounds	R ₁	R ₂	Control value (%)					
			RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
3-1	2-F	H	50	0	6	13	13	0
3-2	2-F	3,5-di Cl	10	0	0	44	7	0
3-3	2-F	2-CH ₃	98	0	0	38	27	0
3-4	3-CH ₃	H	94	0	13	0	3	0
3-5	3-CH ₃	3,5-di OCH ₃	10	0	0	19	3	0
3-6	3-CH ₃	2-CH ₃	98	0	13	25	13	0
3-7	3,5-di Cl	H	10	0	6	19	0	0
3-8	3,5-di Cl	3,5-di Cl	0	0	13	50	0	0
3-9	3,5-di Cl	3,5-di OCH ₃	0	0	0	6	0	0
3-10	3,5-di Cl	2-CH ₃	30	0	13	56	27	0
3-11	4-Cl	4-CH ₂ CH ₃	20	5	0	6	27	8
3-12	4-Cl	4-OCF ₃	65	0	0	0	13	0
3-13	4-Cl	4-CN	94	5	7	0	53	0
3-14	4-Cl	4-OCH ₃	10	0	0	0	73	0
3-15	4-Cl	4-NO ₂	20	0	0	0	67	0
3-16	4-CH ₃	4-NO ₂	30	0	0	0	20	0
3-17	4-CH ₃	4-OCH ₃	65	0	0	0	27	0
3-18	4-OCH ₃	4-CH ₂ CH ₃	65	5	0	0	67	0
3-19	4-OCH ₃	4-OCF ₃	97	10	0	0	73	0
3-20	4-OCH ₃	4-CN	75	0	7	6	43	0
3-21	4-OCH ₃	4-OCH ₃	65	5	0	0	53	0
3-22	4-OCH ₃	4-NO ₂	20	0	0	0	20	0
3-23	4-OCH ₃	3-CN	10	0	0	0	0	0
3-24	4-CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ CH ₃	96	0	7	0	0	0
3-25	4-CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	90	0	7	0	3	0
3-26	4-CH ₂ CH ₃	4-CN	86	0	7	13	0	0
3-27	4-CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	75	5	7	0	27	0
3-28	4-CH ₂ CH ₃	4-NO ₂	30	0	0	0	20	0
3-29	4-CH ₂ CH ₃	3-CN	0	0	0	0	0	0

143.

- Hahn, H.-G., Nam, K. D., Choi, G. J. and Cho, K. Y. (1998) A synthesis of new 2-iminothiazolines and their antifungal activities (II). *J. Korean Soc. Agri. Chem. Biotechnol.* **41**, 471-476.
- Patrick, G. L. (2001) In *An introduction to medicinal chemistry* (2nd ed.) Oxford University Press, Oxford, pp. 191-212.
- Patrick, G. L. (2001) In *An introduction to medicinal chemistry* (2nd ed.) Oxford University Press, Oxford, pp. 392-403.
- Tennant, G. (1979) In *Imines, nitrones, nitriles and isocyanides in comprehensive organic chemistry*. Vol 2, Sutherland, I. O. (ed.), Pergamon Press, Oxford, pp. 396-398.

- Hahn, H. G., Nam, K. D., Park, I.-K. and Mah, H. (2003) Synthesis of 2-cyanoimino-1,3-thiazoline. *Korean J. Pestic. Sci.* **7**, 155-158.
- Hahn, H. G., Nam, K. D., Jeon, J. and Mah, H. (2003) Modeling and synthesis of novel hydroxyethyl 2-iminothiazolines. *Korean J. Pestic. Sci.* **7**, 117-122.
- Oae, S. (1991) In *Organic sulfur chemistry: structure and mechanism*. CRC Press, London, pp. 31-33.
- Smith M. B., March J. (2001) In *March's advanced organic chemistry*. (5th ed.) John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 404-407.

Molecular Modification of 2-Iminothiazolines and Antifungal Activity against Rice Blast

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Suyeal Bae, Seon-Woo Lee¹ and Kwang Yun Cho¹ (*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, 136-791, Seoul, Korea;* ¹*Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejeon 305-600, Korea*)

Key words: 2-imino-1,3-thiazoline, molecular modification, molecular modeling, rice blast, structure-activity relationship

*Corresponding author