

2-이미노-1,3-티아졸린 유도체의 최적화 및 벼 도열병에 대한 방제활성 (I)

한호규^{*} · 남기달 · 배수열 · 박익규¹

한국과학기술연구원 생체과학연구부, ¹경기대학교 화학과

요약 : 벼 도열병에 대하여 선택적으로 방제효과가 있는 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**의 최적화 과정 중의 하나로써, 선도물질의 C-5 위치에 메틸기가 도입된 새로운 화합물 **2**를 합성하고 생물활성을 시험하였다. β-케토 에스터 **7**을 브롬화한 다음 thiourea와 반응시키고 가수분해하여 2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 카르복실산 **3**을 얻었다. 이것을 아닐린 유도체와 각각 반응시켜 17종의 상응하는 2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 카르복스 아닐리드 유도체 **2**를 합성하였다. 벼 도열병에 대한 화합물 **2**의 방제효과는 화합물 **1**보다 미약하였다. 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체의 벼 도열병에 대한 방제효과는 C-5 위치의 치환체에 의하여 매우 큰 영향을 받았으며, 이것은 이 계열 화합물의 선도물질 최적화 과정에서 분자설계를 위한 중요한 자료가 된다.(2004년 8월 9일 접수, 2004년 9월 23일 수리)

서 론

2-이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**은 벼 도열병균에 대한 선택적인 항균력이 있는 새로운 골격(scaffold)의 화합물로서 본 연구팀에 의하여 보고된 바 있다(한 등, 2001).

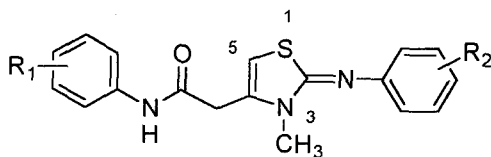
생물활성을 최대로 나타내는 최적화(lead optimization)를 위해서는 화합물의 화학구조식 중에서 필수적으로 약효를 나타내는 부분(pharmacophore)을 알아내는 것이 중요하다.

이를 위해서 리간드에 근거한 약물 디자인(ligand-based drug design)(Bordas 등, 2003) 또는 유효화합물(hit compound)의 분자 수정(molecular modification)을 통하여(Poulain 등, 2001) 다양한 유도체를 합성하고 이들의 생물활성시험에 의한 구조-활성관계(structure-

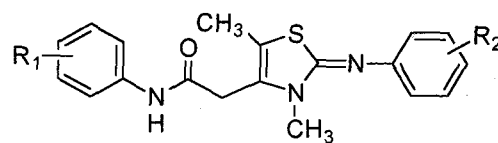
activity relationship)를 연구하여야 한다. 화학구조식의 분자 수정 과정에는 치환체의 변화, 화학구조의 길이의 늘림/줄임, 고리수의 증대/감소, 화학구조의 단순화/고정화, isostere 개념의 이용 등의 여러 가지 접근방법이 있다(Patrick, 2001).

본 연구는 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**의 구조-활성관계를 수립하기 위한 과정의 일부로서 이 화합물의 치환기 중에서 C-5 위치에 메틸기가 포함된 화합물 **2**의 합성 및 그들의 생물활성을 보고하고자 한다.

C-5 위치에 수소보다 큰 메틸기를 도입하여 이곳의 치환체가 생물활성에 미치는 영향을 알아봄으로서 2-이미노-1,3-티아졸린 계열 화합물(한 등, 2003a; 한 등, 2003b)의 최적화 연구에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.



1



2

*연락저자

실 험

3,5-Dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)-1,3-thiazoline-4-acetic acid (3)의 합성(일반적인 방법)

3-케토-펜탄산 메틸 에스터 (7)(54.63 g, 0.419 mol)를 무수 벤젠(100 ml)에 녹인 후 50°C의 기름중탕에서 가열하면서 벤젠(28.5 ml)에 녹인 브롬(21.5 ml, 0.419 mol) 용액을 1시간에 걸쳐 가하였다. 1시간 더 교반 후 상온으로 식히고, 증류수로 씻은(50 ml x 2) 다음 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 증발로 제거하여 브롬화물 4(86.8 g, 99%)를 얻었다. 브롬화물 4(12.53 g, 0.06 mol)를 무수 에틸알코올(100 ml)에 녹인 후, *N*-methyl-*N*-(2,4-dimethylphenyl)thiourea (11.64 g, 0.06 mol)를 가하고 1시간 동안 가열 환류하였다. 감압하여 용매를 제거한 다음 생성된 기름상의 액체에 가성소다(2.40 g, 0.06 mmol)를 녹인 수용액(100 ml)를 가하고 5시간동안 가열 환류 하였다. 반응혼합액을 실온으로 냉각하여 생성된 불용의 고체를 여과하여 제거하였다. 2*N* 염산수를 가하여 반응혼합액의 pH가 3이 되도록 한 다음, 반응혼합액의 부피가 약 1/3이 될 때까지 반응혼합액을 감압 증발하였다. 에틸 아세테이트를 가하여 생성된 고체를 여과한 다음 감압 냉각건조기에서 건조하여 백색의 고체인 2-이미노-1,3-티아졸린 아세트산 3($R_2=2,4\text{-di CH}_3$)(10.74 g, 63%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.19(s, 3H, 5- CH_3), 2.30 and 2.33(2s, 6H, ArCH_3), 3.81(s, 2H, CH_2), 4.03(s, 3H, N-CH_3), 7.07~7.26(m, 3H, ArH), 11.40(s, 1H, OH).

2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 유도체 2의 합성(일반적인 방법)

3,5-Dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)($R_1=4\text{-OCH}_3$, $R_2=2,4\text{-di CH}_3$)(표 1의 entry 8의 화합물)의 합성

본 반응은 동시에 12개의 반응을 수행할 수 있는 Carousel Reaction Stations를 이용하였다. 한 개의 반응을 예를 들어 설명하면 다음과 같다. 2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 아세트산 3(0.513 g, 1.40 mmol)을 디클로로메탄(10 ml)에 녹이고, 상온에서 4-methoxyaniline (0.2 g, 1.54 mmol)과 diisopropylcarbodiimide(0.46 ml, 2.80 mmol)를 차례로 가하고 10분 동안 교반하였다.

반응혼합물을 2*N* 염산수로 씻고 건조(무수황산마그네슘)한 다음 감압 증발하여 백색고체인 2($R_1=4\text{-OCH}_3$, $R_2=2,4\text{-di CH}_3$)(0.25 g, 38%)를 얻었다.

본 연구에서 합성된 화합물 2의 수율, 녹는점 및 수소 핵자기공명 스펙트럼 데이터는 다음과 같다.

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-*N*-(4-methylphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)($R_1=4\text{-CH}_3$, $R_2=3\text{-Cl}$, 4-F)

수율, 40%; 녹는점, 232~233°C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.26(s, 3H, 5- CH_3), 2.27(s, 3H, ArCH_3), 3.67 (s, 3H, N-CH_3), 3.93(s, 2H, CH_2), 7.13~7.56(m, 7H, ArH), 10.44(s, 1H, NH).

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-*N*-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)($R_1=4\text{-Et}$, $R_2=3\text{-Cl}$, 4-F)

수율, 48%; 녹는점, 229~230°C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.15(t, 3H, CH_2CH_3), 2.25(s, 3H, 5- CH_3), 2.56(q, 2H, CH_2CH_3), 3.70(s, 3H, N-CH_3), 3.95(s, 2H, 4- CH_2), 7.14~7.73(m, 7H, ArH), 10.39(s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)-*N*-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)($R_1=4\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $R_2=2,4\text{-di CH}_3$)

수율, 33%; 녹는점, 246~250°C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.53(t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3), 2.22(s, 3H, ArCH_3), 2.24(s, 3H, ArCH_3), 2.26(s, 3H, 5- CH_3), 2.56(m, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.77(s, 3H, N-CH_3), 3.97 (s, 2H, 4- CH_2), 7.14~7.55(m, 7H, ArH), 10.63(s, 1H, NH).

N-(4-Butylphenyl)-2-(3-chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)($R_1=4\text{-Bu}$, $R_2=3\text{-Cl}$, 4-F)

수율, 45%; 녹는점, 230~233°C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 0.90(t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29(m, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54(m, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.27(s, 3H, 5- CH_3), 2.55(m, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.71(s, 3H, N-CH_3), 3.96(s, 2H, 4- CH_2), 7.13~7.58(m, 7H, ArH), 10.53(s, 1H, NH).

N-(4-Butylphenyl)-3,5-dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)

-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-Bu, R₂=2,4-di CH₃)
수율, 14%; 녹는점, 256~257°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 0.85(t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.26(t, 3H, CH₂CH₂
CH₂CH₃), 1.29(t, 3H, ArCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.23(s, 3H,
ArCH₃), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 2.32(s, 3H, ArCH₃), 2.32(s,
3H, 5-CH₃), 2.52(t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.74(s, 3H,
N-CH₃), 3.97(s, 2H, CH₂), 7.11~7.55(m, 7H, ArH),
10.67(s, 1H, NH).

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-*N*-(4-methoxy
phenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-OCH₃, R₂=3-
Cl, 4-F)
수율, 60%; 녹는점, 217~218°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.20(s, 3H, 5-CH₃), 3.74(s, 3H, ArOCH₃), 3.89(s, 3H,
N-CH₃), 3.95(s, 2H, CH₂), 6.87~7.77(m, 7H, ArH),
10.57 (s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-(4-trifluoromethoxyph
enylimino)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-OCH₃, R₂=
4-OCF₃)
수율, 40%; 녹는점, 218~219°C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆): δ
2.26(s, 3H, 5-CH₃), 3.69(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 3H,
N-CH₃), 4.01(s, 2H, CH₂), 7.15~7.71(m, 8H, ArH),
10.62(s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)-*N*-(4-methoxyph
enyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-OCH₃, R₂=2,4-di
CH₃)
수율, 26%; 녹는점, 261~263°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.22(s, 3H, Ar-CH₃), 2.32(s, 3H, Ar-CH₃), 2.48(s, 3H,
5-CH₃), 3.69(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.74(s, 3H, N-CH₃),
4.00(s, 2H, CH₂), 7.18~7.77(m, 7H, ArH), 10.95(s, 1H,
NH).

3,5-Dimethyl-2-(4-methylphenylimino)-*N*-(4-trifluoromethox
yphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-OCF₃, R₂=4-
CH₃)
수율, 51%; 녹는점, 254~255°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.26(s, 3H, 5-CH₃), 2.27(s, 3H, ArCH₃), 3.70(s, 3H,
N-CH₃), 3.95(s, 2H, CH₂), 7.13~7.53(m, 8H, ArH),
10.44(s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-*N*-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2-(4-trifluorom
ethoxyphenylimino)-1,3-thiazoline-4-acetamide
(2)(R₁=4-OCF₃, R₂ = 4-OCF₃)
수율, 55%; 녹는점, 246~248°C; ¹H NMR (in
DMSO-*d*₆): δ 2.28(s, 3H, 5-CH₃), 3.75(s, 3H, N-CH₃),
4.03(s, 2H, CH₂), 7.35~7.79(m, 8H, ArH), 10.96(s, 1H,
NH).

3,5-Dimethyl-*N*-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2-(2,4-dimethyl
phenylimino)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-OCF₃,
R₂=2,4-di CH₃)
수율, 38%; 녹는점, 260~261°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.22(s, 3H, ArCH₃), 2.32(s, 3H, ArCH₃), 2.48(s, 3H,
5-CH₃), 3.74(s, 3H, N-CH₃), 4.00(s, 2H, CH₂), 7.18~
7.77(m, 7H, ArH), 10.95 (s, 1H, NH),

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-*N*-(4-trifluor
omethoxyphenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide
(2)(R₁=4-OCF₃, R₂ = 3-Cl, 4-F)
수율, 78%; 녹는점, 220~221°C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆): δ
2.23(s, 3H, 5-CH₃), 3.59(s, 3H, N-CH₃), 3.93(s, 2H,
CH₂), 7.35~7.75(m, 7H, ArH), 10.69(s, 1H, NH).

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-*N*-(3-fluorop
henyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=3-F, R₂=3-Cl,
4-F)
수율, 25%; 녹는점, 226~228°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.23(s, 3H, 5-CH₃), 3.63(s, 3H, N-CH₃), 3.95(s, 2H,
CH₂), 7.34~7.63(m, 7H, ArH), 10.81 (s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-2-(2,4-dimethylphenylimino)-*N*-(3-fluoropheny
l)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=3-F, R₂=2,4-di CH₃)
수율, 28%; 녹는점, 264~265°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆):
δ 2.22(s, 3H, Ar-CH₃), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 2.32(s, 3H,
5-CH₃), 3.74(s, 3H, N-CH₃), 4.00(s, 2H, CH₂), 7.16~
7.65(m, 7H, ArH), 10.96(s, 1H, NH).

3,5-Dimethyl-*N*-(4-fluorophenyl)-2-(4-trifluoromethoxyphen
ylimino)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-F, R₂=4-
OCF₃)
수율, 62%; 녹는점, 213~214°C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆): δ
2.28(s, 3H, 5-CH₃), 3.74(s, 3H, N-CH₃), 3.99(s, 2H,

CH₂), 7.16~7.69(m, 8H, ArH), 10.72(s, 1H, NH).

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-3,5-dimethyl-N-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁=4-F, R₂=3-Cl, 4-F)

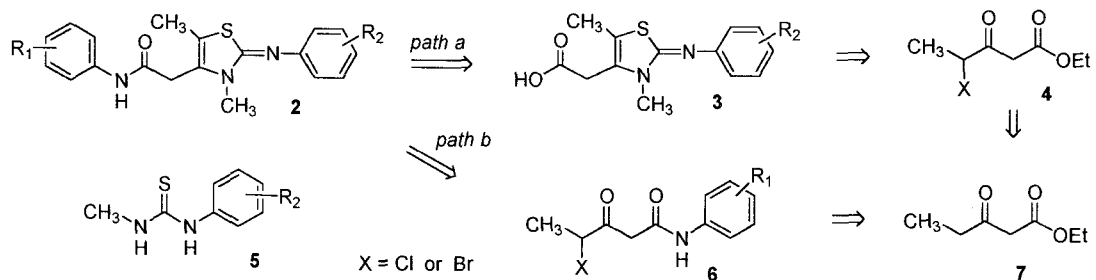
수율, 21%; 녹는점, 263~265°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.20(s, 3H, Ar-CH₃), 2.21(s, 3H, ArCH₃), 2.32(s, 3H, 5-CH₃), 3.69(s, 3H, N-CH₃), 3.90(s, 2H, CH₂), 7.13~7.63(m, 7H, ArH), 10.51(s, 1H, NH).

2-(3-Chloro-4-fluorophenylimino)-N-(4-chlorophenyl)-3,5-dimethyl-1,3-thiazoline-4-acetamide (2)(R₁ = 4-Cl, R₂ = 3-Cl, 4-F)

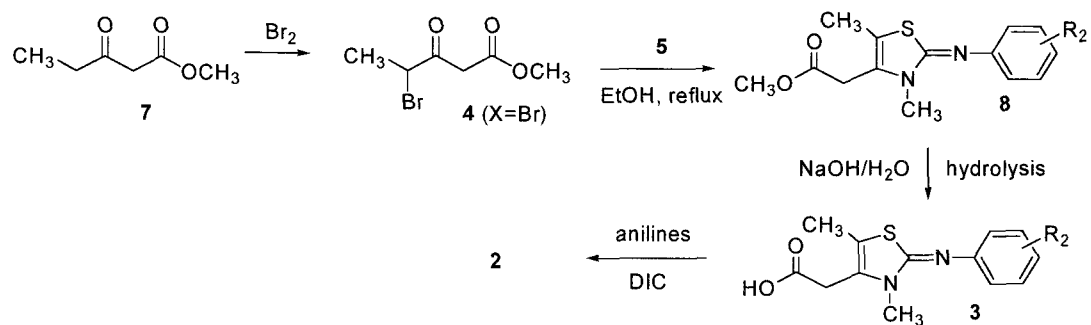
수율, 86%; 녹는점, 225~226°C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆): δ 2.22(s, 3H, 5-CH₃), 3.58(s, 3H, N-CH₃), 3.91(s, 2H, CH₂), 7.39~7.67(m, 7H, ArH), 10.61(s, 1H, NH).

결과 및 고찰

화합물 2의 합성을 위한 역합성 분석(retrosynthetic analysis)을 알아보면 다음과 같다(Scheme 1).



Scheme 1. Retrosynthesis of 2.

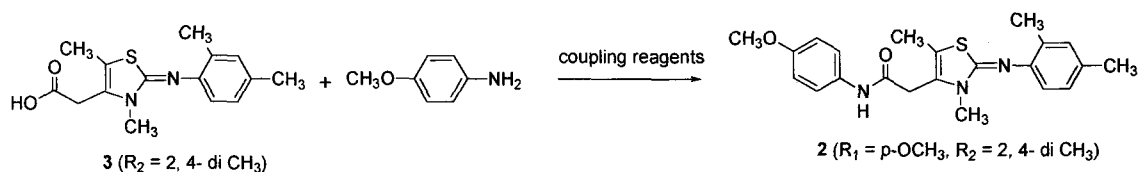


Scheme 2. Synthetic procedure of 2.

본 연구의 화합물 2는 2-이미노-1,3-티아졸린 카르복실산 3과 아닐린 유도체를 결합하여 생성될 수 있으며(*path a*), 3은 γ -halide 에스터 4와 thiourea 5의 반응을 통하여 합성될 수 있다. 한편 화합물 2는 γ -halide 아닐라이드 6과 thiourea 5의 반응에 의해서도 합성(*path b*)될 수 있는데, 본 연구에서는 조합화학(combinatorial chemistry) 기술의 적용이 가능한 *path a*의 방법으로 수행하기로 하였다.

다시 말하면, 시판 중인 β -케토 에스터 7로부터 상응하는 2-이미노-1,3-티아졸린 에스터(그림에 표시하지 않음)를 합성하고 이것을 가수분해한 다음, 카르복실산 3을 여러 가지 아닐린 유도체와 결합시켜 한번에 상응하는 본 연구의 화합물인 2를 얻을 수 있을 것으로 기대되었다.

반면에 *path b*의 방법은 여러 유도체의 화합물 2를 얻기 위해서 출발물질 β -케토 에스터 7로부터 transamination, 할로젠화 및 thiourea와의 결합반응 등을 각각의 치환기 R₁의 종류에 따라서 독립적으로 수행하여야 하기 때문에 불편하고 시간이 많이 소요될 것으로 예상되었다.



coupling reagents	crystalline yield(%)
ethyl chloroformate	10
thionyl chloride	0
dicyclohexylcarbodiimide	19
diisopropylcarbodiimide	41

Scheme 3. Model Reaction for Coupling of 2-imino-1,3-thiazoline carboxylic acid **3** and *p*-methoxy aniline.

Scheme 2에 본 연구의 화합물 **2**의 합성과정을 나타낸 것처럼, 출발물질 β-케토 에스터 **7**을 벤젠 용액 중에서 50°C에서 브롬과 반응시키면 에스터 카르보닐기를 중심으로 γ 위치에 선택적으로 브롬이 도입된 γ-bromide **4**가 정량적으로 생성되었다. 정제없이 이것을 thiourea **5**와 함께 에탄올 용액 중에서 가열 환류하여 상응하는 2-이미노-1,3-티아졸린 에틸 에스터 **8**을 얻었다. 이것을 가성소다수로 처리하여 가수분해한 다음 백색의 고체상의 2-이미노-1,3-티아졸린 카르복실산 **3**을 얻었다.

다음 단계인 카르복실산 **3**과 아닐린 유도체와의 결합 반응을 수행하기 위해서 카르복실기의 활성화(Beckwith, 1970)가 필요하였다. 반응조건을 확립하기 위하여 ethyl chloroformate, thionyl chloride, dicyclohexylcarbodiimide(DCC), 또는 diisopropyl carbodiimide(DIC)을 결합 시약으로 사용하고 *p*-메톡시아닐린을 사용하여 모델 시험을 수행하였다 (Scheme 3).

카르복실산 **3**과 아닐린 유도체와의 결합 반응에서 ethyl chloroformate를 사용한 경우에는 부반응으로 인한 carbamate 유도체(표기하지 않았음)가 과량 생성되었다. Thionyl chloride의 사용은 원하는 화합물 **2**가 전혀 생성되지 않았는데, 이것은 아마도 반응에서 생성된 염산이 분자내의 질소원자에 결합하여 분해 반응이 진행된 것으로 생각되었다. DCC를 사용한 경우에는 화합물 **2**와 함께 생성된 dicyclohexylurea를 분리하기 곤란하였을 뿐만 아니라 반응수율이 낮았다.

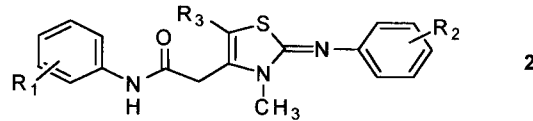
DIC를 결합시약으로 사용한 경우에는 화합물 **2**의 생성 수율이 가장 높았고, 이것과 함께 생성된

diisopropylurea가 물에 녹기 때문에 반응 후처리가 간단하였다. 따라서 DIC를 결합시약으로 사용하는 카르복실산 **3**과 아닐린 유도체와의 결합 반응을 수행하기로 하였다.

또한 결합반응은 동시에 12개의 반응을 수행할 수 있는 Carousel Reaction Stations를 이용하였다. 즉, 12개의 반응기 안에 용매로서 메틸렌클로라이드, 카르복실산 **3** 및 diisopropylcarbodiimide를 각각 가한 다음, 12개의 반응기에 서로 다른 12종류의 아닐린 유도체를 각각 가하고 상온에서 교반하여 상응하는 12 종류의 **2**(수율 14-86%)를 한번에 얻을 수 있었다.

본 연구에서 제조한 17종류의 2-이미노-1,3-티아졸린 카르복시아닐라이드 **2**의 녹는점과 베타 도열병에 대한 100μg/ml에서의 방제효과를 표 1에 표기하였다. 베타 도열병에 대한 방제효과 시험은 본 연구실에서 보고한 방법(한 등, 2002)과 동일하게 온실에서 수행하였다.

표 1에서 보는바와 같이, 본 연구의 화합물, 2-이미노-1,3-티아졸린의 C-5 위치에 메틸(R₃ = CH₃)기가 치환된 유도체 **2**(entry 1-17)의 베타 방제효과는 같은 위치에 수소가 치환된 유도체 **1**(entry 18-21) 보다 낮았다. 2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 유도체 **2**(R₁ = 4-CH₃, R₃ = 3-Cl, 4-F; entry 1)의 방제효과는 전혀 보이지 않았던 반면에 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**(R₁ = 4-CH₃, R₃ = 3-Cl, 4-F; entry 18)의 방제효과는 99%로 매우 높았다. 비슷한 방법으로 entry 2(제어율 29%)와 entry 19(제어율 63%)의 화합물, entry 6(제어율 29%)와 entry 20(제어율 95%)의 화합물, 그리고 entry 7(제어율

Table 1. A list of 2-imino-1,3-thiazoline carboxanilides **2**, their melting points, and antifungal activity against rice blast(RCB) at 100ppm

entry	R ₁	R ₂	R ₃	mp(°C)	control activity (<i>in vivo</i> , 100ppm)
1	4-CH ₃	3-Cl, 4-F	CH ₃	232-233	0
2	4-CH ₂ CH ₃	3-Cl, 4-F	CH ₃	229-230	29
3	4-CH ₂ CH ₃	2,4-di CH ₃	CH ₃	246-250	29
4	4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-Cl, 4-F	CH ₃	230-233	50
5	4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2,4-di CH ₃	CH ₃	256-257	14
6	4-OCH ₃	3-Cl, 4-F	CH ₃	217-218	29
7	4-OCH ₃	4-OCF ₃	CH ₃	218-219	0
8	4-OCH ₃	2,4-di CH ₃	CH ₃	261-263	29
9	4-OCF ₃	4-CH ₃	CH ₃	254-257	0
10	4-OCF ₃	4-OCF ₃	CH ₃	246-248	10
11	4-OCF ₃	2,4-di CH ₃	CH ₃	260-261	14
12	4-OCF ₃	3-Cl, 4-F	CH ₃	220-221	0
13	3-F	3-Cl, 4-F	CH ₃	226-228	0
14	3-F	2,4-di CH ₃	CH ₃	264-265	43
15	4-F	4-OCF ₃	CH ₃	213-214	10
16	4-F	3-Cl, 4-F	CH ₃	263-265	50
17	4-Cl	3-Cl, 4-F	CH ₃	225-226	10
18	4-CH ₃	3-Cl, 4-F	H	- ^{a)}	99
19	4-CH ₂ CH ₃	3-Cl, 4-F	H	- ^{a)}	63
20	4-OCH ₃	3-Cl, 4-F	H	- ^{a)}	95
21	4-OCH ₃	4-OCF ₃	H	- ^{a)}	97

^{a)}not determined.

0%)과 entry 21(제어율 97%)의 화합물의 구조와 벼 도열병에 대한 방제효과를 각각 비교하면, 일반적으로 2-이미노-5-메틸-1,3-티아졸린 유도체 **2**의 효과는 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1** 보다 미미하였다.

본 연구의 결과로 미루어 보면 새로운 골격의 화합물인 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체의 벼 도열병에 대한 방제효과는 C-5 위치의 치환체에 의하여 매우 큰 영향을 받았으며, 이것은 이 계열 화합물의 선도물질 최적화를 위한 분자설계를 위해서 중요한 자료가 될 것으로 생각한다.

인용문헌

- Bordas, B., T. Komives and A. Lopata (2003) Ligand-based computer-aided pesticide design. A review of applications of the CoMFA and CoMISA methodologies. *Pest Manag. Sci.* 59(4):393~400.
- Beckwith, A. L. J. (1970) Synthesis of amides. pp.73~185, *In The Chemistry of amides*(ed. Jacob Zabicky), Interscience Publishers, London.
- Patrick, G. L. (2001) Introduction to Medicinal Che-

- mistry, 2nd ed., pp.191~219, Oxford University Press Inc., New York.
- Poulain R., D. Horvath, B. Bonnet, C. Eckhoff, B. Chapelain, M.-C. Bodinier and B. Deprez (2001) From hit to lead. Combining two complementary methods for focused library design. Application to μ opiate ligands. *J. Med. Chem.* 44(21):3378~3390.
- 한호규, 남기달, 신선호, 마혜덕 (2001) 2-Phenylimino-1,3-thiazoline 염산염 유도체의 합성. *한국농약과학회지* 5(2):13~17.
- 한호규, 남기달, 신선호, 마혜덕, 이선우, 조광연 (2002) 새로운 2-Benzoylimino-1,3-oxathiole 유도체의 합성 및 살균활성. *한국농약과학회지* 45(3):157~161.
- 한호규, 남기달, 전진호, 마혜덕 (2003a) 새로운 hydroxyethyl 2-iminothiazoline 유도체의 모델링 및 합성. *한국농약과학회지* 7(2):117~122.
- 한호규, 남기달, 박익규, 마혜덕 (2003b) 2-Cyanoimino-1,3-thiazoline 유도체의 합성. *한국농약과학회지* 7(2):155~158.

Lead optimization of 2-imino-1,3-thiazolines and *in vivo* antifungal activity against rice blast (I)

Hoh-Gyu Hahn* · Kee Dal Nam · Suyeal Bae · Ik Kyu Park¹(*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, 136-791, Seoul, Korea, ¹Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 442-760, Korea*)

Abstract : In a course of the process for a lead optimization of 2-imino-1,3-thiazolines **1** which show a selective *in vivo* antifungal activity against rice blast, new compounds **2** in which C-5 was substituted by methyl group of the lead compound were synthesized and tested for the biological activity. Bromination of β -keto ester **7** followed by the reaction with thiourea and hydrolysis gave 2-imino-5-methyl-1,3-thiazoline carboxylic acid **3**. Coupling reactions of **3** with aniline derivatives afforded 17 kinds of the corresponding 2-imino-5-methyl-1,3-thiazoline carboxanilides **2**. Their *in vivo* antifungal activity against rice blast was weaker than that of **1**, indicating that the *in vivo* antifungal activity of 2-imino-1,3-thiazolines was affected by the substituent at C-5. These results would be an important data for the molecular design in the lead optimization process of this series.

Key words : new agrochemical fungicide, lead optimization, molecular design, rice blast, 2-imino-1,3-thiazoline.

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