

Pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복스아닐라이드 유도체의 합성 및 그들의 벼 도열병균과 밀 붉은녹병균에 대한 선택적인 항균활성

한호규* · 남기달 · 양범승 · 최경자¹ · 조광연¹

한국과학기술연구원, 생체과학연구부, ¹한국화학연구원 농약스크리닝팀

요약 : 신농약 살균제 개발을 목적으로 pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxanilide 유도체 **9**를 합성하고 그들의 식물 병원균 6종에 대한 항균력을 시험하였다. 한 분자 내에 피롤과 티아졸 moiety를 동시에 갖춘 이중헤테로고리 화합물인 pyrrolo[2,1-b]thiazole의 C-2 위치에 카르복스아닐라이드기를 도입하여 신규 후보화합물 20종을 합성하였다. 이 화합물은 α,β -불포화 카르복스아닐라이드기와 이것과 시스(cis)관계의 메틸기가 분자 내에 포함되어 있다. Acetoxy-1,4-thiazin 유도체 **2**를 메탄올 용액 중에서 마그네슘으로 처리하여 기존의 방법보다 더 높은 수율로 pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸에스테르 **4**를 얻었다. 이것을 가수분해한 다음 생성된 상응하는 카르복실산 **5**를 DIC 존재 하에서 아닐린 유도체와 반응시켜 pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxanilide 유도체 **9**를 합성하였다. 화합물 **9**의 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잣빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병 등에 대하여 (*in vivo*) 항균활성을 조사한 결과, 일부 화합물에서 벼 도열병(RCB, rice blast) 과 밀 붉은녹병(WLR, wheat leaf rust)에 대해서만 선택적 활성을 나타냈다. (2005년 2월 2일 접수, 2005년 6월 24일 수리)

색인어 : α,β -불포화 카르복스아닐라이드, 신농약 개발, 살균제, 피롤로[2,1-b]티아졸.

서 론

카르복신(carboxin)은 1960년대에 발굴된 최초의 침투성 또는 이행성 농약 살균제(systemic fungicide)로서 감부기병에 특효가 있어서 밀 과 보리의 종자처리제로 지금까지 널리 사용되고 있다(Von Schmeling 등, 1966). 이 화합물의 구조-활성관계에 의하면 α,β -불포화 카르복스아닐라이드(α,β -unsaturated carboxanilide)기 및 이것과 시스(cis)관계의 메틸기가 생물활성을 나타내는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(Lyr, H. 1995). 그 후 이 계열의 화합물로서 카르복신의 선향인 oxycarboxin, pyracarbolid, fenfuram(Davis et al, 1970), methfuroxam, furcarbanil, 2,4-dimethylthiazole 유도체, trimethylpyrazole 유도체 등이 개발되었고(Lyr, H. 1995), 메틸기 대신에 트리플루오르메틸기가 포함된 flutolanil (Araki and Mochizuki, 1979) 등도 시판되고 있다.

신 농약, 신 의약 등의 생리활성을 나타내는 신 화합물질의 개발을 위하여 비교적 단시간 내에 약효검색을 수행할 수 있는 high throughput screening 기법이

도입되었다(Fox et al, 2001). 이에 따라서 신물질 개발을 위하여 스크리닝에 필요한 많은 숫자의 새로운 화합물의 합성이 요구되고 있다. 조합화학(combinatorial chemistry)은 동시에 많은 숫자의 화합물을 합성할 수 있는 방법으로서, parallel 합성, 고체상을 이용한 합성, 다중반응(multi-component reaction) 등의 합성방법을 응용한 새로운 합성법이 발표되고 있다(Ganesan, 2002). 조합화학에 의한 다수의 화합물의 합성은 어떤 골격(scaffold)의 화학구조를 기반으로 다양한 종류의 building block을 조합하여 사용함으로써 가능하며 새로운 골격을 가진 화합물의 발굴은 화합물 라이브러리(chemical library)를 구축하는데 매우 중요하다.

본 논문의 저자들은 새로운 농약살균제 개발 연구를 수행하던 중 새로운 scaffold인 pyrrolo[2,1-b]thiazole 유도체의 합성을 보고한 바 있다(Hahn et al, 2002). 이 화합물의 구조를 살펴보면, 하나의 bicyclic moiety에 피롤(pyrrole)과 1,3-티아졸(1,3-thiazole)의 헤테로고리 그룹이 포함된 독특한 구조를 갖고 있다(Fig. 1). 피롤 moiety는 자연계에도 많이 존재하여 생리활성물질의 개발을 위하여 분자설계에 응용되고 있으며 building block으로서도 유용하다(Boris et al, 2004). 예를 들면, 피롤 골격의 1H-pyrazole-4-carboxamide(Kim,

* 연락처

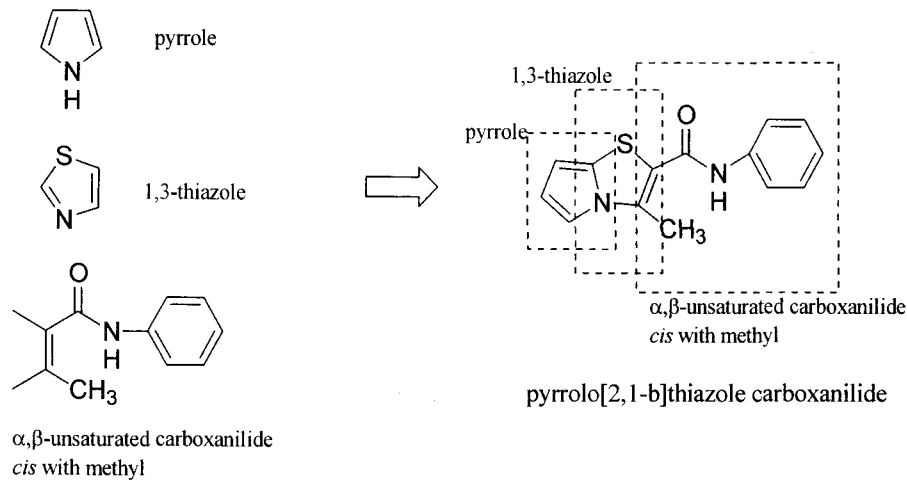


Fig. 1. Molecular design of pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxanilide from the three building blocks marked with dot line boxes.

1997; Huppertz et al, 1984; Carter et al, 1976) 과 1*H*-pyrazole-5-carboxamide 유도체(White et al, 1986) 등은 항균력이 뛰어난 화합물이다. 또한 티아졸 골격을 갖는 화합물로서, 결가지에 할로젠을 가진 2-클로로-1,3-티아졸-5-카르복시아미드(Phillips and Joan, 1993), C-2 위치에 아민기를 가진 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복시아닐라이드(Stec et al, 1973), C-2 위치가 메틸기로 치환된 2,5-디메틸-1,3-티아졸-4-카르복시아닐라이드(Harrison and Kulka, 1973) 등도 항균력이 우수한 것으로 알려져 있다.

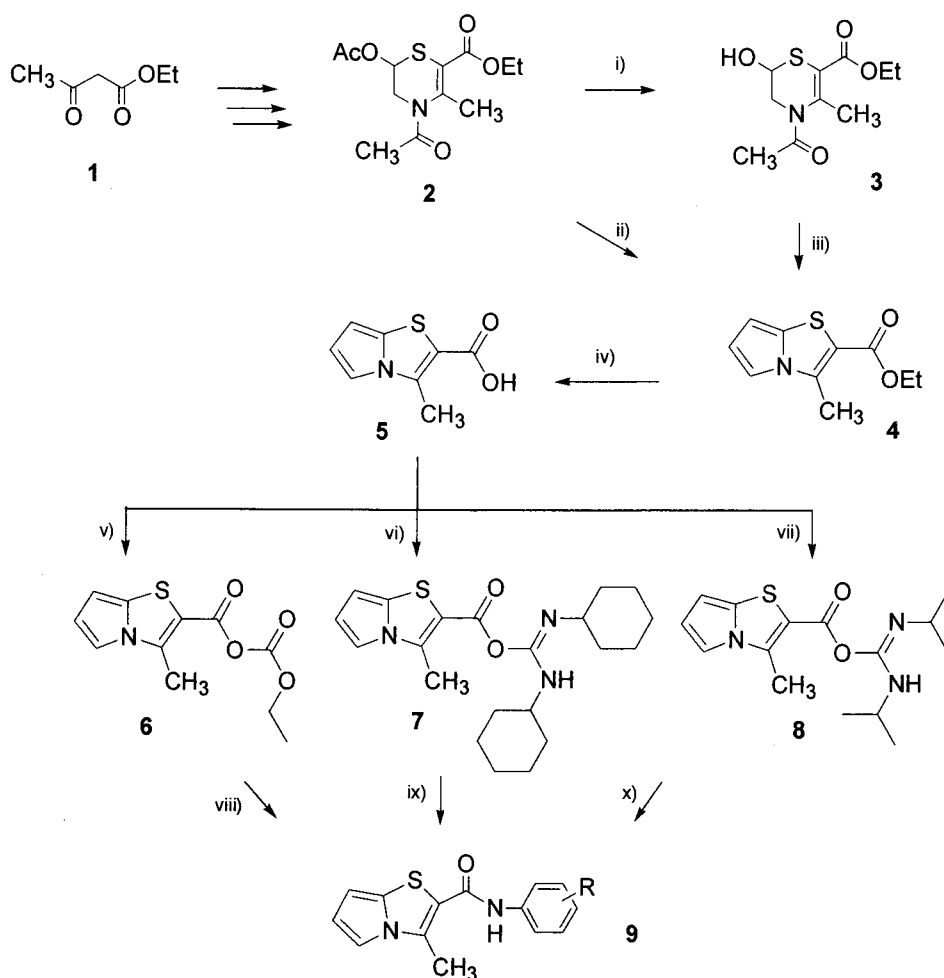
본 저자들이 발굴한 pyrrolo[2,1-b]thiazole 유도체는 C-2 위치에 카르복실산 moiety, C-3 위치에 메틸기가 각각 결합되어 있는 화합물이다. 이 bicyclic 화합물은 생리활성을 나타내는데 필수적인 α,β -불포화 카르복시아닐라이드기와 이 기능기와 이중결합을 사이에 두고 시스관계의 메틸기가 포함된 새로운 화합물을 발굴할 수 있는 흥미로운 헤테로고리 화합물이다. 본 연구에서는 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복시아닐라이드 유도체의 합성 및 그들의 벼 붉은늑병과 벼 도열병에 생물활성을 보고하고자 한다.

결과 및 고찰

Scheme 1에 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복시아닐라이드 유도체 9의 합성 방법을 요약하여 나타냈다.

본 저자들은 에틸 아세토아세테이트(1)로부터 중간체 아세톡시 1,4-티아진 유도체 2 와 하이드록시 1,4-티아진 유도체 3을 통하여 pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸 에스테르 4의 합성 및 반응 메커니즘을 보고한 바 있

다(Hahn et al, 2002). 이때, 아세톡시 1,4-티아진 유도체 2를 가수분해하면 하이드록시 1,4-티아진 유도체 3이 거의 정량적으로 생성되었지만 3의 pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸 에스테르 4로의 전환 수율은 낮았다(28%). 본 연구에서는 보다 간편하고 보다 높은 수율로 4를 얻기 위한 반응을 시도하였다. 그 방법 중에서, 아세톡시 1,4-티아진 유도체 2를 메탄올 용액 중에서 마그네슘으로 처리한 경우에 pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸 에스테르 4를 약 40%의 수율로 얻을 수 있었다. Pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸 에스테르 4는 C-2 위치에 카르복실산 그룹이 있으며, C-2 와 C-3 위치의 이중결합에 대해서 이것과 시스관계의 메틸기가 존재하는 화합물이다. 서론에서 기술한 것처럼, α,β -불포화 카르복시아닐라이드기와 시스관계의 메틸기가 생물학적 활성을 나타내는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 pyrrolo[2,1-b]thiazole moiety가 포함된 α,β -불포화 카르복시아닐라이드 유도체를 합성하기 위하여 4의 에틸 에스테르기를 가수분해하여 생성되는 카르복실산을 카르복시아닐라이드기로 전환하기로 하였다. Pyrrolo[2,1-b]thiazole 에틸 에스테르 4의 가수분해는 일반적인 유기산 가수분해 방법인 수산화나트륨 수용액 중에서 처리하여 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복실산 5를 정량적 수율로 얻었다. 이 때 특이한 점은, 4를 수산화나트륨 수용액 중에서 가열 환류한 다음 상온으로 식히면 고체가 석출(수율 35%)하였는데 이것은 5의 나트륨 염(Scheme 1에 나타나지 않았으며 이것의 ¹H NMR은 실험부분에 기재하였음)이었다. 따라서 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복실산 5를 얻기 위해서 가수분해 후 반응혼합물에



Reagents and conditions i) K_2CO_3 , MeOH, r.t. 2h, 98% ii) Mg, MeOH, reflux. 1/2h, 40%,
 iii) *p*-Toluenesulfonic acid, toluene, reflux, 5h, 28% iv) aq NaOH, reflux, 45min, 3N HCl, 98%
 v) $ClCO_2Et$, THF, Et_3N , r.t., N_2 , 2.5h, 95% vi) DCC, Dichloromethane, r.t., N_2 , 15min, 70%
 vii) DIC, Dichloromethane, r.t., N_2 , 15min, 76% viii) *p*-Toluidine, dichloromethane, N_2 , 2h, 14%
 ix) *p*-Toluidine, CH_2Cl_2 , N_2 , 4h, 38% x) *p*-Toluidine, dichloromethane, N_2 , 4h, 81%

Scheme 1

염산수를 가하여 산성화하였다. Pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복실산 5를 상응하는 카르복시아닐리드 9로 전환하기 위한 최적 반응조건을 수립하기로 하였다. 카르복실산 그룹의 활성화 시약은 취급이 간편하고 가격이 비교적 저렴한 thionyl chloride, dicyclohexylcarbodiimide(DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), 또는 ethyl chloroformate 중에서, 그리고 아닐린 유도체 중에서는 *p*-메틸아닐린을 각각 선택하여 모델 시험을 하기로 하였다(Scheme 1). Thionyl chloride를 활성화 시약으로 사용한 경우에는 원하는 9가 전혀 생성되지 않았다. Ethyl chloroformate를 활성화 시약으로 사용한 경우에는 중간체 6이 약 95%의 수율로 생성되었으나 이것에 대한 *p*-메틸아닐린의 친핵적 공격의 결과, 원하는 상응하는 카르복시아닐리드 9는 14%만 생성되

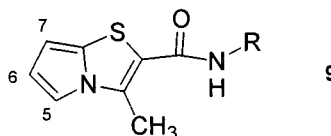
었고 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복실산 5가 다량 회수되었다. 이것은 *p*-메틸아닐린의 질소의 친핵적 공격이 입체장애를 덜 받는 anhydride기의 카르보닐 탄소를 공격하였기 때문인 것으로 생각된다. 활성화 시약으로서 DCC를 사용한 경우에는 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복실산과 DCC가 결합된 중간체 7이 약 70%의 수율로 생성되었으며 이것을 *p*-메틸아닐린과 상온에서 반응시키면 약 38%의 상응하는 카르복시아닐리드 9가 생성되었다. 한편 DIC를 사용한 경우에 가장 높은 수율(76%)의 중간체 8를 얻을 수 있었으며, 이것을 *p*-메틸아닐린과 반응시켜 81%의 수율로 상응하는 카르복시아닐리드 9를 얻을 수 있었다. DIC를 활성화 시약으로 사용한 경우에는 부산물로 생성되는 diisopropyl urea를 물로 씻어 제거할 수 있어서 반응

후 처리도 간단하였기 때문에 본 연구에서는 DIC를 활성화 시약으로 사용하기로 하였다. 생성된 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복스아닐라이드 유도체 9의 구조는 수소핵자기공명스펙트럼으로 규명하였다. 대표적으로, 페닐기의 para 위치에 메틸기가 치환된 9(Table 1의 entry a)의 ¹H NMR에서, C-5, C-6, C-7의 양성자는 각각 7.14 ppm, 6.65 ppm, 그리고 6.23 ppm에서 나타났으며, 이들 세 개의 양성자는 상호간에 coupling하여 각각 겹이중선(dd, doublet of doublet)을 나타냈다. C-5와 C-7의 양성자는 W 형태의 long range coupling 하여 짝지음상수(coupling constant)가 아주 작은 1.08 Hz을 나타냈다. 유사한 방법에 의해서 여러 가지의 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복스아닐라이드 유도체를 합성하였으며 이들 화합물의 C-5, C-6, C-7의 양성자의 화학적 이동 및 짝지음상수를 표 1에 나타냈다.

본 연구에서 합성된 20종류의 pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복스아닐라이드 화합물 9의 대표적인 6종의 식물 병원균 (벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잿빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀붉은녹병, 보리흰가루병)에 대한 항균력을 시험(*in vivo*)하였다. 항균활성 검증실험은 한국화학연구원 생물기능연구팀에서 수행하였다. 활성시험방법은 이미 보고(한 등, 2003)한 것과 동일한 방법에 의해서 수행하였으며 간략하게 설명하면 다음과 같다.

시험약제를 10% acetone에 녹인 다음, 250 µg/ml의 Tween20 용액으로 일정 농도의 약액을 제조하고, 식물체에 분무 살포하여 1일 동안 온실에서 풍건시킨 후에 병원균을 접종하여 발병시켰다. 또한 병에 대한 조사는 병반면적을 조사기준에 따라 병조사하여 방제가를 다음 식에 따라 구하였다.

Table 1. Chemical shifts and coupling constants in the ¹H NMR spectra of pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxanilides 9



Entry	Compound R	Chemical Shift(ppm)			Coupling Constant(Hz)		
		7-H	6-H	5-H	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{5,7}
a	C ₆ H ₄ (4-CH ₃)	6.23	6.65	7.14	3.01	3.63	1.08
b	C ₆ H ₄ (4-OCH ₃)	6.25	6.67	7.16	3.00	3.35	1.13
c	C ₆ H ₃ (3-Cl,4-F)	6.26	6.69	7.17	3.02	3.61	1.10
d	C ₆ H ₅	6.25	6.67	7.14	3.03	3.57	1.10
e	C ₆ H ₄ (4-Cl)	6.24	6.67	7.15	2.95	3.65	1.15
f	C ₆ H ₄ (3-F)	6.25	6.68	7.13	2.93	3.66	1.11
g	C ₆ H ₃ (2,4-F ₂)	6.25	6.68	7.17	2.96	3.67	1.19
h	C ₆ H ₄ (4-CH ₂ CH ₃)	6.24	6.66	7.14	2.89	3.61	1.10
i	C ₆ H ₃ (2-F, 4-Cl)	6.27	6.69	7.17	2.95	3.56	1.09
j	C ₆ H ₃ (2-Cl, 4-CH ₃)	6.24	6.67	7.16	2.89	3.61	1.10
k	C ₆ H ₃ (2-F, 4-CH ₃)	6.24	6.67	7.16	2.90	3.63	1.06
l	C ₆ H ₃ (2-Cl, 5-F)	6.25	6.68	7.16	2.98	3.67	1.19
m	C ₆ H ₃ (2-Cl, 4-F)	6.25	6.68	7.16	2.99	3.62	1.11
n	C ₆ H ₄ (4-Br)	6.24	6.67	7.16	3.00	3.39	1.13
o	C ₆ H ₄ (4-CF ₃)	6.23	6.73	7.16	2.85	3.27	0.89
p	C ₆ H ₄ (4-F)	6.25	6.67	7.17	2.95	3.51	1.08
q	CH ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl)	6.17	6.62	7.10	2.77	3.56	1.01
r	C ₆ H ₄ (4-CH(CH ₃) ₂)	6.24	6.67	7.14	2.75	3.55	0.77
s	C ₆ H ₄ (4-CO ₂ CH ₂ CH ₃)	6.21	6.65	7.11	2.89	3.62	1.45
t	C ₆ H ₃ (2-F, 5-CH ₃)	6.21	6.64	7.11	2.86	3.61	1.10

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

생물활성 시험 결과, pyrrolo[2,1-b]thiazole 카르복스아닐라이드 화합물 9는 벼도열병과 밀 붉은녹병에 대하여 선택적인 활성을 나타냈으며 그 항균력 결과 (100 µg/ml)를 Table 2에 녹는점, 합성 수율과 함께 나타냈다.

재료 및 방법

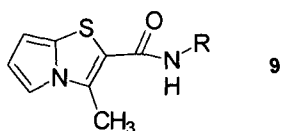
수소 및 탄소 핵자기공명스펙트럼(¹H 및 ¹³C NMR)은 Varian gemini 300(수소는 300 MHz, 탄소는 75

MHz) 또는 Bruker 300 spectrometer를 사용하여 얻었으며 tetramethylsilane(TMS)를 표준물질로 하여 δ 값으로 표기하였다. 녹는점은 Thomas-Hoover Capillary melting point apparatus를 이용하여 측정하였으며 보정하지 않았다. 속성 크로마토그래피는 Silica gel GF254(230-400 mesh)과 유리관을 이용하여 수행하였다. 에틸 아세토아세테이트, 아닐린 유도체, 2-아미노에탄티올 등의 시약은 Aldrich Chemical Co. 에서 구입하였고 무수아세트산, 톨루엔, 메틸렌클로라이드 등의 용매는 일급시약을 사용하였다.

2-Acetoxy-4-acetyl-2,3-dihydro-5-methyl-1,4-thiazin-6-carboxylic acid, ethyl ester (2)의 합성

4-아세틸-2,3-다이하이드로-5-메틸-1,4-티아진-6-카르

Table 2. The melting points, yields and disease control effects of pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxanilides 9



Entry	R	Yield (%)	m.p.(°C)	Control Value (%) (100 µg/ml)	
				RCB ^{a)}	WLR ^{a)}
a	C ₆ H ₄ (4-CH ₃)	40	152-154	88	27
b	C ₆ H ₄ (4-OCH ₃)	25	155-156	^{b)}	^{b)}
c	C ₆ H ₃ (3-Cl, 4-F)	38	185-187	^{b)}	^{b)}
d	C ₆ H ₅	48	166-167	56	83
e	C ₆ H ₄ (4-Cl)	45	159-160	13	27
f	C ₆ H ₄ (3-F)	38	163-166	93	43
g	C ₆ H ₃ (2,4-F ₂)	21	145-147	83	67
h	C ₆ H ₄ (4-CH ₂ CH ₃)	75	162-163	72	73
i	C ₆ H ₃ (2-F, 4-Cl)	52	152-153	77	67
j	C ₆ H ₃ (2-Cl, 4-CH ₃)	31	134-135	0	80
k	C ₆ H ₃ (2-F, 4-CH ₃)	28	135-136	56	60
l	C ₆ H ₃ (2-Cl, 5-F)	29	142-145	56	33
m	C ₆ H ₃ (2-Cl, 4-F)	29	154-156	38	60
n	C ₆ H ₄ (4-Br)	37	165-166	38	33
o	C ₆ H ₄ (4-CF ₃)	21	170-173	25	0
p	C ₆ H ₄ (4-F)	42	156-158	56	67
q	CH ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl)	42	140-141	13	0
r	C ₆ H ₄ (4-CH(CH ₃) ₂)	25	164-165	38	67
s	C ₆ H ₄ (4-CO ₂ CH ₂ CH ₃)	24	142-143	38	0
t	C ₆ H ₃ (2-F, 5-CH ₃)	34	107-108	79	100

^{a)} RCB : rice blast (caused by Magnaporthe grisea), WLR : wheat leaf rust (caused by Puccinia recondita)

^{b)} not determined

복실산, 에틸에스테르, 1-옥시드(41 g, 0.1657 mol, 1.0 eq)(Hahn et al, 2002)의 톨루엔(200 mL) 용액에 무수 아세트산(39 mL, 0.4145 mol, 2.5몰 당량)과 초산(19 mL, 0.3314 mol, 2.0 몰 당량)을 가하고 15시간 동안 가열 환류한 다음 반응혼합물을 감압증발에 의하여 용매를 제거하고 검갈색의 기름상의 잔류물을 탄산칼륨(14 g)과 얼음물(100 mL)에 붓고 30분간 교반하였다. 반응물을 메틸렌클로라이드로 추출한 다음 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과한 후 감압 증발하여 검갈색 기름상의 액체(40.4 g)를 얻었다. 이것을 n-헥산과 에틸아세테이트 혼합용매에서 결정화하여 연노란색의 고체(20 g)인 **2**를 얻었다. 모액을 n-헥산과 메틸렌클로라이드와 에틸아세테이트 (2:2:1, v/v/v)의 혼합 전계용매로 사용하는 flash 크로마토그래피에 의해서 분리하여 노란색의 고체(11.0 g)인 **2**를 얻었다(31.0 g, 전체 수율, 66%).

녹는점 79-80 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, 3H, $J=7.3$, 4- CH_2CH_3), 1.30 (t, 3H, $J=7.1$, 6- CH_2CH_3), 2.04 (s, 3H, 2- CH_3), 2.46 (q, 2H, $J=7.1$, 6- CH_2CH_3), 2.48 (s, 3H, 5- CH_3), 3.12 (dd, 1H, $J=1.8$, 5-CH), 4.21 (q, 2H, $J=7.3$, 4- CH_2CH_3), 4.68 (dd, 1H, $J=3.3$, 5-CH), 6.22 (dd, 1H, $J=1.9$, 2-CH).

3-Methyl-2-pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxylic acid, ethyl ester (**4**)의 합성

2-Acetoxy-2,3-dihydro-1,4-thiazin, ethyl ester (**2**)(5 g, 0.0184 mol)의 메탄올(75 ml) 용액에 마그네슘(0.45 g, 1.0 eq)을 넣고 30분 동안 가열 환류하였다. 불용의 고체를 여과하여 제거하고 감압증발하여 용매를 제거한 다음 생성된 노란색 고체를 에틸아세테이트와 헥산(1:4; v/v)을 전계용매로 사용한 flash 크로마토그래피로 분리하여 **4**(1.53 g, 40%)를 얻었다. 이것은 이미 보고(Hahn 등, 2002)된 것과 녹는점, $^1\text{H NMR}$, 및 $^{13}\text{C NMR}$ 에서 동일하였다.

녹는점 106-107 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, 3H, $J=7.1$, 2- CH_2CH_3), 2.71 (s, 3H, 3- CH_3), 4.29 (q, 2H, $J=7.1$, 2- CH_2CH_3), 6.17 (dd, 1H, $J_{7-6}=3.6$, $J_{7-5}=0.9$, 7-CH), 6.65 (t, 1H, $J_{6-5}=3.0$, $J_{6-7}=3.6$, 6-CH), 7.09(dd, 1H, $J_{5-6}=3.0$, $J_{5-7}=0.9$, 5-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 12.40, 14.17, 61.02, 97.85, 109.35, 113.39, 116.51, 128.56, 137.36, 162.66.

3-Methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxylic acid (**5**)의 합성

에틸 에스테르 **4**(2.88 g, 13.8 mmol)의 증류수(25 mL) 부유 혼합액에 수산화나트륨(2.75 g, 68.9 mmol)을 가하고 45분 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각하여 생성된 노란색 침전물을 여과하여 분리하면 노란색 고체(1.58 g)를 얻을 수 있었다. 이것은 카르복실산 **5**의 나트륨 염이었다. 이 노란색 고체를 여과하지 않고, 반응혼합물에 3N-염산 수용액을 가하여 pH 3-4로 조절한 다음, 에틸에테르를 가하여 생성된 흰색 고체 침전물 **5**(2.46 g, 98%)를 얻었다.

3-Methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxylic acid,

sodium salt: 녹는점: >300 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.63 (s, 3H, CH_3), 6.03 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, 7-CH), 6.45 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz, 6-CH), 7.13 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, 5-CH); Na 함량: 실험치, 11.0%, 이론치, 11.3%; 분석조건, 원자흡광분석장치(Atomic Absorption Spectrophotometry: AAS, 모델명: Varian model 800 series spectra)를 이용하였고, frame atomic absorption spectrophotometer 조작 조건은 Wavelength 389.0 nm, Lamp current 10.0 mA, Air flow rate 13.50 L/min, Acetylene flow rate 3.00 L/m, Slit width 1.0 nm 이었다. 전처리하는 카르복실산 나트륨염 0.5015g을 질산과 황산으로 차례로 처리한 다음 50 mL로 묽혀서 확인하였다.

화합물 **5**: 녹는점: >300 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.70 (s, 3H, CH_3), 6.23 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 7-CH), 6.63 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz, 6-CH), 7.41 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 5-CH).

3-Methyl-N-(4-methylphenyl)-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9a**)의 합성

질소충진 하에서 3-메틸-피롤로[2,1-b]티아졸-2-카르복실산 (**5**)(0.400 g, 2.21 mmol)의 무수 메틸렌클로라이드 용액(5 mL)에 diisopropylcarbodiimide(DIC, 0.51 mL, 3.31 mmol)를 가하고 약 15분 동안 교반하였다. 노란색의 반응혼합액을 1N 염산 수용액으로 2번, 포화중탄산나트륨 수용액, 그리고 증류수로 차례로 씻었다. 유기층을 분리하고 무수황산마그네슘으로 건조한 다음 감압 증발하여 노란색 고체인 **8**(0.516 g, 76%)을 얻었다. 질소충진 하에서 노란색 고체 **8**(0.1 g, 0.325 mmol)의 무수메틸렌클로라이드(3mL) 용액에 4-메틸아닐린(0.080 g, 0.650 mmol)을 가한 후 상온에서 4시간동안 교반하여 노란색 고체를 얻었다. 이것을 n-헥산과 에틸아세테이트(4:1 ; v/v)의 혼합용매를

전개용매로 사용하는 flash 크로마토그래피로 분리하여 노란색 고체인 **9a**(0.058 g, 81%)를 얻었다.

중간체 **8**: 녹는점 118-120 °C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.06 (d, 6H, *J*= 6.6, CH(CH₃)₂), 1.45 (d, 6H, *J*= 6.6, CH(CH₃)₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.89 (m, 1H, *J*= 6.6, CH(CH₃)₂), 4.52 (s, 1H, *J*= 6.6, CH(CH₃)₂), 6.21 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.6, *J*_{7,5}=0.9, 7-CH), 6.62 (t, 1H, *J*_{6,5}=3.0, *J*_{6,7}=3.6, 6-CH), 7.09 (dd, 1H, *J*_{5,6}=3.0, *J*_{5,7}=0.9, 5-CH).

9a: 녹는점 152-154 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.74 (s, 3H, 3-CH₃), 6.23 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.63, *J*_{7,5}=1.08, 7-CH), 6.65 (t, 1H, *J*_{6,5}=3.01, *J*_{6,7}=3.63, 6-CH), 7.14 (dd, 1H, *J*_{5,6}=3.01, *J*_{5,7}=1.08, 5-CH) 7.14 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, NH).

3-Methyl-N-(4-methoxyphenyl)-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9b**).

녹는점 155-156 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, 3H, *J*=7.1, 2-CH₂CH₃), 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.35, *J*_{7,5}=1.13, 7-CH), 6.67 (t, 1H, *J*_{6,5}=3.00, *J*_{6,7}=3.35, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, *J*_{5,6}=3.00, *J*_{5,7}=1.13, 5-CH), 6.89 (m, 4H, Ar-H), 7.24 (s, 1H, NH).

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9c**).

녹는점 185-187 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.26 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.61, *J*_{7,5}=1.10, 7-CH), 6.69 (t, 1H, *J*_{6,5}=3.02, *J*_{6,7}=3.61, 6-CH), 7.17 (dd, 1H, *J*_{5,6}=3.02, *J*_{5,7}=1.10, 5-CH), 7.10 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, NH).

3-Methyl-N-phenyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9d**).

녹는점 166-167 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.57, *J*_{7,5}=1.10, 7-CH), 6.67 (t, 1H, *J*_{6,5}=3.03, *J*_{6,7}=3.57, 6-CH), 7.14 (dd, 1H, *J*_{5,6}=3.03, *J*_{5,7}=1.10, 5-CH), 7.16 (m, 5H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, NH).

N-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9e**).

수율 45 %; 녹는점 159-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.75 (s, 3H, 3-CH₃), 6.24 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.65, *J*_{7,5}=1.15, 7-CH), 6.67 (t, 1H, *J*_{6,5}=2.95, *J*_{6,7}=3.65, 6-CH), 7.15 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.95, *J*_{5,7}=1.15, 5-CH), 7.18 (m, 4H,

Ar-H), 7.28 (s, 1H, NH).

N-(3-Fluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9f**).

녹는점 163-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.77 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.66, *J*_{7,5}=1.11, 7-CH), 6.68 (t, 1H, *J*_{6,5}=2.93, *J*_{6,7}=3.66, 6-CH), 7.17 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.93, *J*_{5,7}=1.11, 5-CH), 6.83 (m, 4H, Ar-H) 7.32 (s, 1H, NH).

N-(2,4-Difluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9g**).

녹는점 145-147 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, *J*_{7,6}=2.96, *J*_{7,5}=1.19, 7-CH), 6.68 (t, 1H, *J*_{6,5}=2.96, *J*_{6,7}=3.67, 6-CH), 7.17 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.96, *J*_{5,7}=1.19, 5-CH), 6.89 (m, 3H, Ar-H) 7.44 (s, 1H, NH).

N-(4-Ethylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9h**).

녹는점 162-163 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (t, 3H, *J*=7.5, 2-CH₂CH₃), 2.60 (q, 2H, *J*=7.5, 2-CH₂CH₃), 2.75 (s, 3H, 3-CH₃), 6.24 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.61, *J*_{7,5}=1.10, 7-CH), 6.66 (dd, 1H, *J*_{6,5}=2.89, *J*_{6,7}=3.61, 6-CH), 7.14 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.89, *J*_{5,7}=1.10, 5-CH), 7.18 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, NH).

N-(2-Fluoro-4-chlorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9i**).

녹는점 152-153 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (s, 3H, 3-CH₃), 6.27 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.56, *J*_{7,5}=1.09, 7-CH), 6.69 (t, 1H, *J*_{6,5}=2.95, *J*_{6,7}=3.56, 6-CH), 7.17 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.95, *J*_{5,7}=1.09, 5-CH), 7.18 (m, 3H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, NH).

N-(2-Chloro-4-methylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (**9j**).

녹는점 133-134 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.24 (dd, 1H, *J*_{7,6}=3.61, *J*_{7,5}=1.10, 7-CH), 6.67 (t, 1H, *J*_{6,5}=2.89, *J*_{6,7}=3.61, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, *J*_{5,6}=2.89, *J*_{5,7}=1.10, 5-CH), 7.06 (m, 3H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, NH).

N-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thia

zole-2-carboxamide (9k).

녹는점 135-136 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 6.24 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.63$, $J_{7,5}=1.06$, 7-CH), 6.67 (t, 1H, $J_{6,5}=2.90$, $J_{6,7}=3.63$, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.90$, $J_{5,7}=1.06$, 5-CH), 7.03 (m, 3H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, NH).

N-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9l).

녹는점 142-145 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.67$, $J_{7,5}=1.19$, 7-CH), 6.68 (t, 1H, $J_{6,5}=2.98$, $J_{6,7}=3.67$, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.98$, $J_{5,7}=1.19$, 5-CH), 7.01 (m, 3H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, NH).

N-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9m).

녹는점 154-156 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.77 (s, 3H, 3-CH₃), 6.25 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.62$, $J_{7,5}=1.11$, 7-CH), 6.68 (t, 1H, $J_{6,5}=2.99$, $J_{6,7}=3.62$, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.99$, $J_{5,7}=1.11$, 5-CH), 7.01 (m, 3H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, NH).

N-(4-Bromophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9n).

녹는점 165-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.74 (s, 3H, 3-CH₃), 6.24 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.39$, $J_{7,5}=1.13$, 7-CH), 6.67 (t, 1H, $J_{6,5}=3.00$, $J_{6,7}=3.39$, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, $J_{5,6}=3.00$, $J_{5,7}=1.13$, 5-CH), 7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, NH).

3-Methyl-N-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9o).

녹는점 170-173 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.81 (s, 3H, 3-CH₃), 6.23 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.27$, $J_{7,5}=0.89$, 7-CH), 6.73 (t, 1H, $J_{6,5}=2.85$, $J_{6,7}=3.27$, 6-CH), 7.16 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.85$, $J_{5,7}=0.89$, 5-CH), 7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, NH).

N-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9p).

녹는점 156-158 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H, 3-CH₃), 4.29 (q, 2H, $J=7.1$, 2-CH₂CH₃), 6.25 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.51$, $J_{7,5}=1.08$, 7-CH), 6.67 (t, 1H,

$J_{6,5}=2.95$, $J_{6,7}=3.51$, 6-CH), 7.17 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.95$, $J_{5,7}=1.08$, 5-CH), 7.03 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, NH).

N-(4-Chlorobenzylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9q).

녹는점 140-141 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68 (s, 3H, 3-CH₃), 4.49 (d, 2H, $J=5.85$, CH₂), 6.17 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.56$, $J_{7,5}=1.01$, 7-CH), 6.62 (t, 1H, $J_{6,5}=2.77$, $J_{6,7}=3.56$, 6-CH), 7.10 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.77$, $J_{5,7}=1.01$, 5-CH), 7.09 (m, 4H, Ar-H), 6.13 (s, 1H, NH).

N-(4-Isopropylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9r).

녹는점 164-165 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 2.71 (s, 3H, 3-CH₃), 2.90 (m, 1H, $J=6.9$, CH), 6.24 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.55$, $J_{7,5}=0.77$, 7-CH), 6.67 (t, 1H, $J_{6,5}=2.75$, $J_{6,7}=3.55$, 6-CH), 7.14 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.75$, $J_{5,7}=0.77$, 5-CH), 7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, NH).

N-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-3-methyl-2-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9s).

녹는점 142-143 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (t, 3H, $J=7.1$, CH₂CH₃), 2.68 (s, 3H, 3-CH₃), 4.31 (q, 2H, $J=7.1$, CH₂CH₃), 6.21 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.62$, $J_{7,5}=1.45$, 7-CH), 6.65 (t, 1H, $J_{6,5}=2.89$, $J_{6,7}=3.62$, 6-CH), 7.11 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.89$, $J_{5,7}=1.45$, 5-CH), 7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.68 (s, 1H, NH).

N-(2-Fluoro-5-methylphenyl)-3-methyl-pyrrolo[2,1-b]thiazole-2-carboxamide (9t).

녹는점 107-108 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.71 (s, 3H, 3-CH₃), 6.21 (dd, 1H, $J_{7,6}=3.45$, $J_{7,5}=1.01$, 7-CH), 6.64 (t, 1H, $J_{6,5}=2.86$, $J_{6,7}=3.45$, 6-CH), 7.11 (dd, 1H, $J_{5,6}=2.86$, $J_{5,7}=1.01$, 5-CH), 6.82 (m, 3H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, NH).

인용문헌

- Araki, F. and H. Mochizuki (1979) Fluoromethylphenyl isopropoxybenzamide fungicide. JP 54107520.
Boris A. T., L. N. Sobenina, A. P. Demenev and A. I. Mikhaleva (2004) C-Vinylpyrroles as pyrrole building blocks. Chem. Rev. 104:2481~2506.

- Carter, G. A., J. L. Huppertz and R. L. Wain (1976) Investigations on fungicides XIX. The fungitoxicity and systemic antifungal activity of certain pyrazole analogs of carboxin. *Ann. Appl. Biol.* 84(3):333~342.
- Fox, S., H. Wang, L. Sopchak and R. Khoury (2001) High throughput screening: early successes indicate a promising future. *J. Biomolecular Screening* 6(3):137~140.
- Ganesan A. (2002) Recent developments in combinatorial organic synthesis. *Drug Discovery Today* 7(1):47~55.
- Hahn, H. G., K. D. Nam and H. Mah (2002) Unexpected formation of pyrrolo[2,1-b]thiazoles by rearrangement of α -hydroxydihydro-1,4-thiazines. *Heterocycles* 57(9):1697~1704.
- Harrison, W. A. and M. Kulka (1973) 2,4-Dimethyl-5-carboxamidothiazoles. U. S. Patent 3547917.
- Huppertz, J. L., J. N. Phillips and B. Witzens (1984) Structure-activity relationships in a series of fungicidal pyrazolecarboxanilides. *Agr. Bio. Chem.* 48(1):45~50.
- Kim, Y.-W. (1997) Structure-activity relationships of fungicidal *N*-substituted phenyl 1,3,5-trimethylpyrazole-4-carboxamides in the inhibition of succinate dehydrogenase (SDH) isolated from *Rhizoctonia solani* Kuhn. *Han'guk Nonghwa Hakhoechi* 40(5):447~450.
- Lyr, H. ed. (1995) *Modern selective fungicides*. pp.133~147, In *Carboxin fungicides and related compounds* (ed. M. Kulka and B. von Schmeling), Gustav Fischer Verlag, Germany
- Phillips, W. G. and J. M. Rejda-Heath (1993) Thiazole carboxanilide fungicides: a new structure-activity relationship for succinate dehydrogenase inhibitors. *Pesticide Science* 38(1):1~7.
- Stec, M., M. F. A. Abdel-Lateef and Z. Eckstein (1973) Comparison of the systemic fungicidal activity of 2-amino-4-methyl-5-carboxyanilidothiazole(ALF) and 2,4-dimethyl-5-carboxyanilidothiazole(ALG) in greenhouse and field tests. *Acta Phyto. Academiae Sci. Hungaricae* 8(3-4):283~294.
- Von Schmeling, B., M. Kulka, D. S. Thiara and W. A. Harrison (1966) Carboxamidooxathiin biocides. U. S. Patent 3249499.
- White, G. A., J. N. Phillips, J. L. Huppertz, B. Witzens and S. J. Grant (1986) Pyrazole carboxanilide fungicides. I. Correlation of mitochondrial electron transport inhibition and anti-fungal activity. *Pest. Biochem. Physiol.* 25(2):163~168.
- 한호규, 남기달, 임철수, 마혜덕, 김진철, 조광연 (2003) Isosterism을 이용한 새로운 1,3-thiazoline유도체의 디자인 및 신규 2,4-diimino-1,3-thiazolidine유도체의 살균활성. *농약과학회지* 7(1):51~57.

Syntheses of Pyrrolo[2,1-b]thiazole Carboxanilides and Their Selective Antifungal Activities against Rice Blast and Wheat Leaf RustHoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Bum-Seung Yang, Seon-Woo Lee¹, Kwang Yun Cho¹

(Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul, 136-650, Korea, ¹Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-600, Korea)

Abstract : For development of new agrochemical fungicide, syntheses of pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxanilide derivatives **9** and antifungal screening against 6 kinds of plant pathogens were carried out. Functionalization of carboxylic acid on C-2 into carboxanilide in the pyrrolo[2,1-b]thiazole resulted in new 20 candidates, in which are α,β -unsaturated carboxanilide and methyl groups that are in *cis* relationship. Treatment of acetoxy-1,4-thiazin with magnesium in refluxing methanol gave pyrrolo[2,1-b]thiazole ethyl ester **4** in higher yield than that of the previous report. Hydrolysis of this compound afforded the corresponding acid **5**, which reacted with aniline derivatives in the presence of coupling reagent, DIC to give pyrrolo[2,1-b]thiazole carboxanilides **9**. As the result of *in vivo* antifungal assay of **9** against rice blast, rice sheath blight, cucumber gray mold, tomato late blight, wheat leaf rust, and barley powdery mildew, some compounds showed selectively antifungal activities against the rice blast and wheat leaf rust..

Key words : development of new agrochemical, fungicide, pyrrolo[2,1-b]thiazole, α,β -unsaturated carboxanilide

*Corresponding author (Fax : +82-2-958-5139, E-mail : hghahn@kist.re.kr)