

2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체의 집중 라이브러리의 구축 및 이들의 살균활성

박익규 · 임철수 · 남기달 · 신동윤 · 최경자¹ · 조광연¹ · 한호규*

한국과학기술연구원, 유기화학연구소, ¹한국화학연구원 농약스크리닝팀

요약 : 벼도열병균에 선택적 활성을 나타내는 3-알킬-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**의 분자수정을 통하여 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **7**의 집중 라이브러리 구축 및 이들의 대표적인 식물병원균 6종에 대한 살균활성(*in vivo*)을 기술하였다. 조합화학기법에 의하여 54종의 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **7**의 집중 라이브러리를 이에 상응하는 γ -클로로아세트아세틸라이드 유도체 **6**과 *N*-벤질 티오우레아 **5**의 반응으로부터 합성하였다. 대표적인 식물병원균 6종에 대한 살균활성시험 결과, 28종의 화합물 **7**이 100 μ g mL⁻¹(*in vivo*)에서 토마토 역병에 대하여 방제가 50% 이상을 나타냈다.(2006년 3월 20일 접수, 2006년 6월 20일 수리)

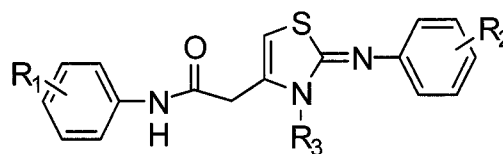
색인어 : 2-벤질이미노-1,3-티아졸린, 신농약, 조합화학, 집중 라이브러리, 토마토 역병

조합화학은 동시에 많은 숫자의 화합물을 합성할 수 있는 방법으로서, parallel 합성, 고체상(solid phase)을 이용한 합성, 다중반응(multi-component reaction) 등의 합성방법을 응용한 새로운 합성법이 발표되고 있다(Dolle, 2005). 생리활성을 나타내는 신물질의 개발을 위하여 조합화학(combinatorial chemistry) 기법이 신의약 개발에는 많이 적용되고 있으나 신농약 개발 분야에서의 응용은 드물다. 신물질 개발의 최적화 과정(lead optimization)에서 조합화학에 의한 다수의 화합물의 합성은 어떤 골격(scaffold)의 화학구조를 기반으로 다양한 종류의 building block을 조합하여 사용함으로써 가능하다. 이러한 과정에서 새로운 골격을 가진 화합물의 집중 라이브러리(focused library)를 조합화학 기법을 이용하여 구축하는 것은 신물질 개발의 시간을 절약하는 효과적인 방법이다.

본 저자들은 벼도열병균에 선택적 활성을 나타내는 새로운 골격인 3-알킬-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**을 발굴하였고(한 등, 1997), 고체상 및 조합화학 기법에 의하여 이들의 화합물 라이브러리를 구축한 바 있다(Bae et al., 2005). 본 연구는 2-페닐이미노-1,3-티아졸린의 2 위치의 이미노기에 벤질기가 치환된 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **2**의 집중 라이브러리 구축 및 이들의 대표적인 식물병원균 6종, 벼도열병(RCB), 벼 잎집무늬마름병(RSB), 토마토 잭빛 곰팡이

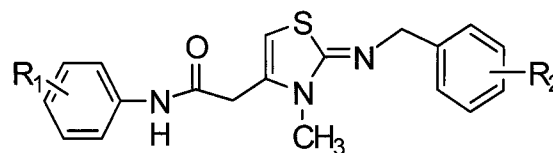
병(TGM), 토마토 역병(TLB), 밀 붉은녹병(WLR), 보리 흰가루병(BPM) 등에 대한 살균활성을 보고하고자 한다.

2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **2**의 합성은 이미 본 저자가 보고한 바 있으며 그 과정을 요약하면 Scheme 1과 같다.



R₁, R₂ = alkyl, alkoxy, halogen etc
R₃ = alkyl

3-alkyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines **1**

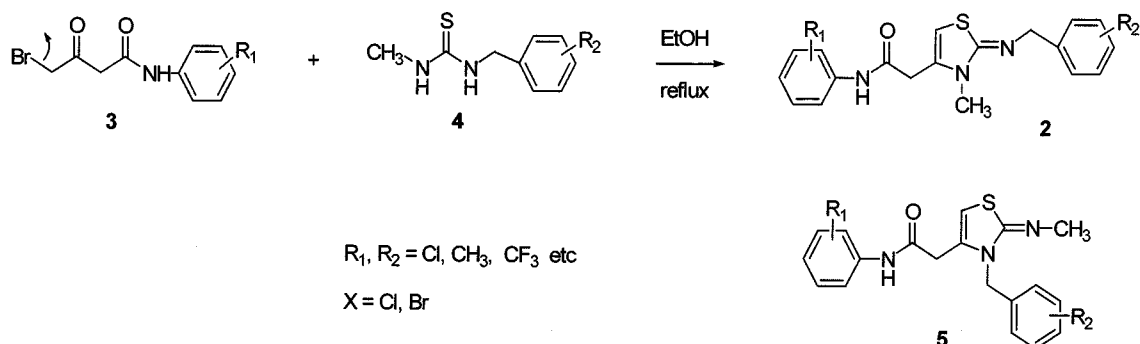


R₁, R₂ = alkyl, alkoxy, halogen etc

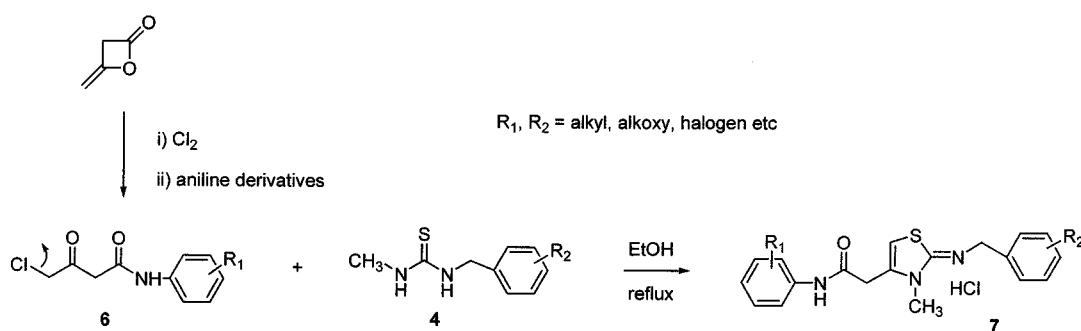
2-benzylimino-1,3-thiazolines **2**

즉, γ -브로모아세트아세틸라이드(γ -bromoacetoacetanilide) 유도체 **3**을 *N*-벤질 티오우레아 **4**와 에탄올 용액 중에서 가열 환류하여 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **2**를 얻었다(수율 49-95%). 이때 생성 가능한 **3**의 regio-isomer인 **5**는 전혀 생성되지 않았다(한

*연락처



Scheme 1



Scheme 2

등, 2001). 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 2의 식물 병원균 6종(벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 토마토 잿빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병 등)에 대한 살균활성의 예비시험 결과, 토마토 역병에 대한 선택적인 살균력이 있음을 발견하였다. 따라서 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체의 집중 라이브러리를 구축하고 이들의 토마토 역병에 대한 살균활성을 시험하기로 하였다.

γ -브로모아세트아세트아닐라이드 유도체 3과 유사한 구조를 갖고 있는 출발물질인 γ -클로로아세트아세트아닐라이드(γ -chloroacetoacetanilide) 유도체 6은 이미 알려진 방법(한 등, 2004)에 의하여 키틴 이합체(ketene dimer)를 염소와 아닐린 유도체로 처리하여 합성하였다. γ -클로로아세트아세트아닐라이드 유도체 6을 N-벤질 티오우레아 4와 이미 보고한 방법(한 등, 2001)과 유사한 방법으로 에탄올 용액 중에서 가열 환류하여 54종의 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 7의 집중 라이브러리를 구축하였다(Scheme 2).

이 때, 1N 염산수를 소량 가하고 반응을 수행하면 화합물 7이 상온에서 고체상으로 침전되므로 단순한 여과에 의해서 원하는 7을 비교적 높은 수율(수율 57~91%)로 얻을 수 있었다. 화합물 7은 Scheme 1에 나타낸 화합물 2의 염산염이 결합된 화합물이다. 라이

브리리 구축은 동시에 12개의 반응을 수행할 수 있는 parallel synthesizer carousel 12-place reaction station (Radleys Discovery Technologies, U.K.)을 이용하였다.

합성한 54종의 화합물을 대표적인 식물병원균 6종, 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 토마토 잿빛 곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병 등에 대한 살균활성을 알려진 시험방법(한 등, 2003)에 의해서 수행하였다.

앞에서 기술한 바처럼, 3-알킬-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 1은 벼도열병균에 대한 선택적인 살균활성을 갖고 있었는데, 흥미롭게 본 연구의 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 7은 토마토 역병에 대한 선택적인 살균활성을 나타냈다.

다시 말하면, 본 연구에서 구축한 54종의 7의 집중 라이브러리 중에서 28종의 화합물이 토마토 역병에 대한 살균활성 시험 ($100\mu\text{g mL}^{-1}$)에서 방제가 50% 이상을 나타냈으며, 이것의 대표적인 식물병원균 6종에 대한 살균활성 및 합성 수율을 Table 1에 표기하였다.

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

Table 1. A list of 2-benzylimino-1,3-thiazolines **7** which showed above 50% in control value against TLB

Entry	R ₁	R ₂	yields ^{a)} (%)	Control Value at 100ppm (<i>in vivo</i>) ^{b)}					
				4-CH(CH ₃) ₂	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
1	<i>p</i> -CH(CH ₃) ₂	H	66	0	0	0	57	0	8
2	<i>p</i> -OC ₆ H ₅	H	82	13	0	7	89	0	25
3	<i>p</i> -CH ₃	H	81	56	30	14	86	0	0
4	H	<i>p</i> -OCH ₃	64	0	0	21	79	3	0
5	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	57	63	0	0	50	3	0
6	<i>p</i> -OC ₆ H ₅	<i>p</i> -OCH ₃	74	0	10	0	71	0	8
7	<i>m,m</i> -di Cl	<i>p</i> -OCH ₃	79	0	5	7	91	0	0
8	<i>o</i> -F, <i>p</i> -CH ₃	<i>m,p</i> -Cl	79	13	0	0	50	3	0
9	<i>p</i> -CH ₂ CN	<i>m,p</i> -Cl	79	0	0	0	89	0	0
10	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -CH ₃	<i>m,p</i> -Cl	73	13	10	7	94	0	0
11	<i>p</i> -OC ₆ H ₅	<i>m,p</i> -Cl	81	38	30	7	94	3	0
12	<i>p</i> -OCH ₂ CH ₃	<i>m,p</i> -Cl	84	0	10	7	94	0	0
13	<i>o</i> -F, <i>p</i> -OCH ₃	<i>m,p</i> -Cl	86	13	50	0	50	0	8
14	<i>m,m</i> -di Cl	<i>m,p</i> -Cl	68	13	50	14	91	3	8
15	<i>p</i> -CH ₃	<i>m,p</i> -Cl	84	25	0	14	68	0	0
16	H	<i>p</i> -Cl	66	38	5	0	91	0	0
17	<i>o</i> -F, <i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl	71	38	0	0	88	0	8
18	<i>p</i> -CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl	67	0	10	0	50	0	8
19	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl	74	13	5	7	88	0	0
20	<i>p</i> -CH(CH ₃) ₂	<i>p</i> -Cl	73	0	0	7	94	3	0
21	<i>p</i> -OC ₆ H ₅	<i>p</i> -Cl	72	13	30	0	64	0	0
22	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Cl	74	13	10	0	94	0	0
23	<i>o</i> -F, <i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -Cl	73	79	0	0	57	0	0
24	<i>m,m</i> -di Cl	<i>p</i> -Cl	86	25	0	14	82	0	0
25	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl	64	95	0	21	82	3	0
26	<i>m</i> -Cl,4-CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	89	13	0	14	64	0	0
27	<i>p</i> -CH(CH ₃) ₂	<i>p</i> -CH ₃	84	0	0	14	50	0	8
28	<i>p</i> -OC ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃	91	0	0	0	94	0	0

^{a)}The yields were calculated from **6**.

^{b)}RCB : rice blast; RSB : rice sheath blight; TGM : tomato gray mold; TLB : tomato late blight; WLR : wheat leaf rust; BPM : barley powdery mildew.

재료 및 방법

대표적인 방법

N-메틸-*N'*-벤질티오우레아 유도체 **4**(1.5 mmol)과 γ -클로로아세트아세트아닐라이드 유도체 **6**(1.5 mmol), 에탄올(4 mL), 그리고 1*N* 염산수(1 mL)를 parallel synthesizer carousel 12-place reaction station(Radleys Discovery Technologies, U.K.)에 각각 넣고 2시간 동안 가열 환류하였다.

반응혼합물을 실온으로 식히고 생성된 고체를 여과하여 각각 상응하는 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **7**을 얻었다(수율 57 - 91%).

합성된 일부 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체 **7**의 수소핵자기공명스펙트럼을 나타내면 다음과 같다.

2-벤질이미노-3-메틸-1,3-티아졸린-4-일-*N*-(4'-메틸페닐)아세트아마이드 염산염 (**7**, Table 1의 entry 3, R₁ = *p*-CH₃, R₂ = H): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.24 (s, 3H, ArCH₃), 3.64 (s, 3H, N-CH₃), 3.95 (s, 2H, 4-CH₂), 4.60 (s, 2H, 벤질 CH₂), 6.97 (s, 1H, 바이닐 H), 7.09-7.49 (m, 9H, ArH), 10.52 (br s, 1H, HCl), 10.67 (br s, 1H, NH).

2-(3',4'-다이클로로)벤질이미노-3-메틸-1,3-티아졸린-4-일-*N*-(3'-클로로-4'-메틸페닐)아세트아마이드 염산염 (**7**, Table 1의 entry 10, R₁ = *m*-Cl, *p*-CH₃, R₂ = *m*-Cl, *p*-Cl): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.08 (s, 3H, ArCH₃), 3.63 (s, 3H, N-CH₃), 3.99 (s, 2H, 4-CH₂), 4.62 (s, 2H, 벤질 CH₂), 7.00 (s, 1H, 바이닐 H), 7.26-7.82

(m, 9H, ArH), 10.75 (br s, 1H, NH), 10.87 (br s, 1H, HCl).

2-(4'-클로로)벤질이미노-3-메틸-1,3-티아졸린-4-일-N-(2'-플루오르-4'-메틸페닐)아세트아마이드 염산염 (**7**, Table 1의 entry 17, R₁ = *o*-F, *p*-CH₃, R₂ = *p*-Cl): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 3.64 (s, 3H, N-CH₃), 3.99 (s, 2H, 4-CH₂), 4.60 (s, 2H, 벤질 CH₂), 7.38 (s, 1H, 바이닐 H), 6.96-7.67 (m, 9H, ArH), 10.11 (br s, 1H, HCl), 10.72 (br s, 1H, NH).

인용문헌

- Bae, S. Y., H.-G. Hahn and K.-D. Nam (2005) Syntheses of 1,3-imidazoline-2-thione and 2-phenylimino-1,3-thiazoline combinatorial libraries through different sequences of the same components. *J. Comb. Chem.* 7(5):826~836.
- Dolle, R. E. (2005) Comprehensive survey of combinatorial library synthesis. *J. Comb. Chem.* 7(6):739~798.
- 한호규, 남기달, 김병섭, 조광연 (1997) 새로운 2-이미노티아졸린 유도체의 합성과 항균활성 (I). *한국농화학회지* 40(2):139~143.
- 한호규, 신선호, 마혜덕 (2001) 2-벤질이미노-1,3-티아졸린 유도체의 합성 및 구조 규명. *대한화학회지* 45(6):612~615.
- 한호규, 남기달, 임철수, 마혜덕, 김진철, 조광연 (2003) Isoterism을 이용한 새로운 1,3-thiazoline 유도체의 디자인 및 신규 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 유도체의 살균 활성. *농약과학회지* 7(1):55~57.
- 한호규, 남기달, 배수열, 양범승, 이선우, 조광연 (2004) β-ketoacetoanilide 염화물의 조합 라이브러리 합성 및 주요 식물병원균에 대한 항균활성. *농약과학회지* 8(1):8~15.

Construction of a Focused Library of 2-benzylimino-1,3-thiazolines and Their Fungicidal Activities

Ikkyu Park, Chul-Soo Lim, Kee Dal Nam, Dong Yoon Shin, Kyung Ja Choi¹, Kwang Yun Cho¹ and Hoh-Gyu Hahn* (*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul, 136-791, Korea*; ¹Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-600, Korea)

Abstract : Construction of focused library of 2-benzylimino-1,3-thiazolines **7** through molecular modification of 3-alkyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines **1** which showed selective fungicidal activity against rice blast and their fungitoxic activity against 6 kinds of typical plant diseases was described. Fifty four compounds of focused library of 2-benzylimino-1,3-thiazolines **7** were synthesized from the reaction of the corresponding γ-chloroacetoacetanilides **6** with *N*-benzyl thioureas **5** by parallel synthetic methodology. As results of fungicidal screening against the typical plant diseases, twenty eight kinds of **7** at 100 μg mL⁻¹ showed the control value over 50% against tomato late blight.

key words : 2-benzylimino-1,3-thiazolines, combinatorial chemistry, focused library, new agromchemical, tomato late blight

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