

## 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체의 C-4 치환체가 벼도열병에 대한 항균활성에 미치는 영향

임정섭 · 한민수 · 남기달 · 최경자<sup>1</sup> · 한호규\*

한국과학기술연구원 유기화학연구소, <sup>1</sup>한국화학연구원 산업바이오화학연구센터

(2009년 5월 10일 접수, 2009년 5월 27일 수리)

### The Effect of C-4 Substituent of 2-phenylimino-1,3-thiazolines on the Antifungal Activity Against Rice Blast

Jungsup Lim, Minsoo Han, Kee Dal Nam, Kyung Ja Choi<sup>1</sup> and Hoh-Gyu Hahn\*

Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul, 136-650, Korea, <sup>1</sup>Chemical Biotechnology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology

#### Abstract

New morpholinylcarbonylmethyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines 2(X=O) and piperidinylcarbonylmethyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines 3(X=C) to which morpholinyl or piperidinyl functional group were introduced at C-4 side chain of the 2-phenylimino-1,3-thiazoline scaffold were synthesized to investigate the effect of NH hydrogen of 2-phenylimino-1,3-thiazoline-4-acetanilide derivatives on the antifungal property against rice blast. Synthesized 30 compounds were screened against 6 kinds of typical plant fungi. Treatment of ketene dimer with chlorine followed by the reaction of morpholine or piperidine without isolation of the intermediate acetoacetylchloride gave  $\gamma$ -chloro- $\beta$ -keto derivatives. These were reacted with thioureas to give morpholinylcarbonylmethyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines and piperidinylcarbonylmethyl-2-phenylimino-1,3-thiazolines respectively in good yield (27-98%). The compound **3j**, in which two fluorine atoms are substituted at *ortho* and *para* position of phenyl group of 2-phenylimino moiety and piperidinyl group is substituted at C-4, showed the highest antifungal activity (100 ppm, 90%). This result suggested that the substituent at C-4 of the 2-phenylimino-1,3-thiazolines may play a supplementary role to show the antifungal activity against rice blast.

**Key words** 2-phenylimino-1,3-thiazoline, structure-activity relationship, development of agrochemicals, fungicide, rice blast

#### 서론

농약은 병충해로부터 식물 보호 및 양질의 농작물 증산을 위해서 필수적인 화학물질로서 농약을 사용하지 않으면 현저하게 수확량이 감소한다. 그러나 최근 환경에 대한 염려와 저항성 발현으로 인하여 농약의 사용이 사회적인 문제로 대두

됨에 따라서 그 해결책으로서 저독성이며 고 활성의 선택성을 갖는 새로운 화합물의 탐색을 기대하고 있다. 생리활성물질을 갖는 화합물의 개발은 고전적으로 천연물로부터 유래하거나, 저분자(분자량 700이하) 화합물을 무작위로 약효검색을 거쳐 개발되거나 히트(hit) 화합물의 분자 수정(molecular modification)을 통하여 개발되었는데(Dolle, 2004), 최근에는 조합화학(combinatorial chemistry)과 고효율 검색(high throughput screening)(Günther, 1999) 그리고 컴퓨터를 이용한 가상분자 검색 및 분자 모델링 기술(Patrick, 2005)이

\*연락처 : Tel. +82-2-958-5139, Fax. +82-2-958-5139  
E-mail: hghahn@kist.re.kr

발달되어 생리활성분자의 개발에 필요한 기간을 단축하고 경제적인 방법을 모색하고 있다.

본 저자들은 벼도열병균에 선택적 활성을 나타내는 새로운 골격인 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **1**을 발굴하였고(한 등, 1997), 고체상 및 조합화학기법에 의하여 이들의 화합물 라이브러리를 구축한 바 있다(Bae et al, 2005). 본 연구실에서는 지금까지 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체의 C-2 위치의 페닐기 및 아닐리드기의 페닐기의 분자수정에 의한 화합물과 C-3 위치의 분자수정(한과 남, 2003; 박과 한, 2006) 그리고 C-5 위치에 메틸기 등의 치환기를 도입한 화합물(한 등, 2004)을 합성하여 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 계열 화합물의 구조-활성 관계를 부분적으로 수립하였다. 이들 결과에 의하면, 2-이미노-1,3-티아졸린 골격의 C-4 위치에 아닐리드 기능기 대신에 에스테르기가 포함된 경우에는 벼도열병균에 대한 항균력이 급격히 감소하였다(Fig. 1 참조). 따라서 아닐리드 기능기가 이 계열 화합물의 활성을 나타내는데 큰 역할을 하는 것으로 생각되었다.

본 연구는 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 계열 화합물의 구조-활성 관계를 밝히려는 노력의 일환으로 **1**의 C-4 위치의 곁가지의 NH 수소가 제거된 화합물 **2** 및 **3**을 합성하기로 하였다(Fig. 1). 화합물 **2** 및 **3**의 화학구조적인 특징을 화합물 **1**의 그것과 비교해보면, 첫째, 아닐리드기 대신에 모르포리닐 카르보닐(X=O) 또는 피페리디닐카르보닐(X=C)로서 NH 수소가 분자 내에 존재하지 않는다. 둘째, 모르포리닐기 또는 피페리디닐기는 에스테르기보다는 크기가 크며, 셋째, 모르포린 또는 피페리딘 고리의 질소원자와 인접한 카르보닐기가 직접 연결되어 있어서 질소원자의 back donation에 의하여 C-4 기능기의 전자적인 환경이 다를 수 있다. 따라서 본 연구

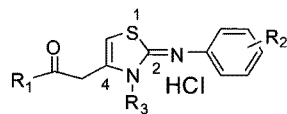
에서는 새로운 화합물인 **2** 및 **3**을 합성하고 이들의 식물병원균에 대한 항균력을 시험함으로써 화합물 **1**(R<sub>1</sub> = NHPH)의 NH 수소가 항균력에 미치는 영향을 포함하여 C-4 위치에 치환된 기능기의 크기 및 전자적인 환경이 생물활성에 미치는 영향을 조사하고자 한다.

**재료 및 방법**

**2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 2a의 합성(대표적인 방법)**

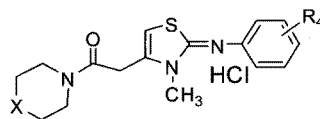
아르곤 하에서 모르폴린(17.44 mL, 0.2 mol)을 무수의 메틸렌클로라이드(100 mL)에 녹이고 아세트-드라이아이스 중탕에서 -78°C로 냉각한 다음, 미리 준비한 키틴 이합체와 염소로부터 얻은 클로로아세틸클로라이드 메틸렌클로라이드 용액을 같은 온도에서 150분간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상온에서 30분동안 더 교반한 다음 1N 염산수로 2번, 물로 1번 씻고 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압증발로 제거하여 미갈색 기름상의 액체 15.63g을 얻었다. 이 기름상의 액체(0.3 g, 0.146 mmol)와 메틸 *p*-클로로페닐티오우레아 (0.245 g, 0.122 mmol)를 에탄올(10 mL)에 가하고 8시간동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 상온 또는 냉장고 내에서 방지하여 생성된 고체를 여과하고 소량의 에탄올로 씻고 건조하여 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **2a**(0.211g, 45%)를 얻었다.

유사한 방법에 의해서 모르포리닐 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **2**와 피페리디닐 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 **3**을 얻었다.



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

- R<sub>1</sub> = substituted phenyl amino : active
- R<sub>1</sub> = OEt : inactive
- R<sub>2</sub> = alkyl, alkoxy, halogen etc
- R<sub>3</sub> = alkyl



- R<sub>4</sub> = alkyl, alkoxy, halogen etc
- X = C, or O

2-phenylimino-1,3-thiazolines **2**(X=O)  
**3**(X=C)

**Fig. 1.** The structure of 2-phenylimino-1,3-thiazolines.

### 5-알킬-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체의 생물활성시험

본 연구에서 합성한 목적화합물의 식물 병원균에 대한 예방 효과 조사를 위하여, 1% dimethyl sulfoxide(DMSO) 용액에 화합물을 녹인 후, 이 용액을 일정 크기의 여러 가지 기주 식물에 30 ml 씩 엽면 살포하였다. 이때 용액에는 계면활성제(Tween 20) 성분이 250 µg/ml 농도가 되도록 첨가하였다(벼의 경우 500 µg/ml). 약제가 살포된 식물을 실내 온도에서 24시간 동안 방치하여 용매 및 물을 증발시킨 뒤, 다음에 설명하는 방법에 따라 각 병원균을 접종하였다. 모든 실험은 2회 반복으로 실시하였다. 각 병원균 접종 3~7일 후에 대조구와 처리구 식물의 병반면적율을 조사하였으며, 병반면적율은 한국화학연구원의 “식물병 병반면적율 조사기준표”에 의해서 조사하였다(한 등, 2002). 방제 효과는 사용한 화합물 각각의 식물 병원균에 대한 방제가(control value, %) 로서 나타내었고, 방제가는 다음과 같은 수식에 따라 구하였다.

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

## 결과 및 고찰

### 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 2의 합성

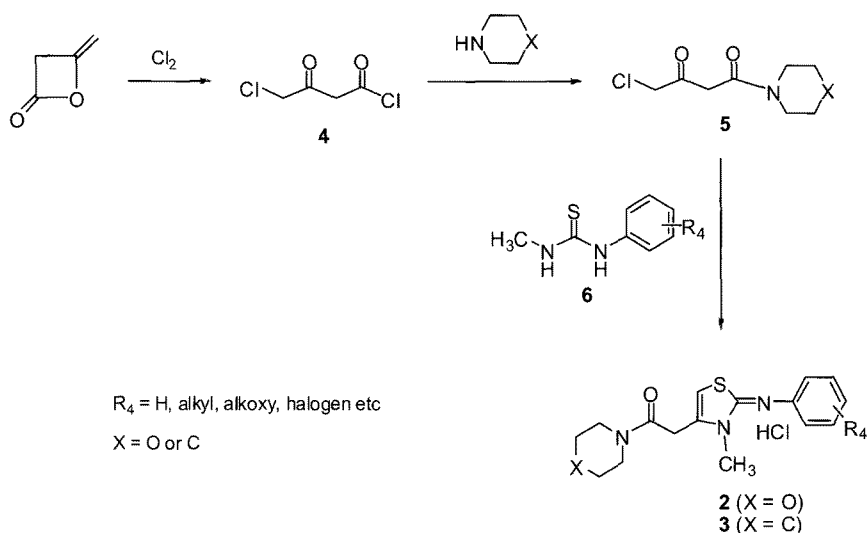
Scheme 1에 표시한 바처럼, 키텐 이합체를 염소로 -78°C에서 처리한 후 같은 온도에서 이것을 모르포린 또는 피페리

딘과 반응시켜 감마-클로로-베타-케토 유도체 5를 얻었다. 이때 중간체 감마-클로로아세트아세틸클로라이드 중간체 4는 공기 중의 습기에 민감하게 반응하여 미지의 불순물로 쉽게 변화했기 때문에 분리하지 않고 과량(약 2당량)의 모르포린 또는 피페라진과 반응시켰다. 생성된 감마-클로로-베타-케토 유도체 5는 기름상의 액체로 생성되었으며 비교적 순수하여 (<sup>1</sup>H NMR에 의함) 정제하지 않고 다음 반응을 수행하였다.

티오우레아 6은 이미 보고한 방법에 의해서 메틸이소티오시아네이트와 아닐린 유도체를 반응시켜 높은 수율로 얻었다(한 등, 2004). 감마-클로로-베타-케토 유도체 5와 티오우레아 6을 에탄올 중에서 가열 환류하여 비교적 높은 수율(27-98%)로 원하는 화합물 2 및 3을 얻었다. 합성된 화합물 2 및 3의 수율, 녹는점, 그리고 <sup>1</sup>H NMR 데이터를 Table 1에 나타냈다.

### 5-알킬-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체 2의 생물활성

본 연구에서 합성된 새로운 화합물의 생물활성을 조사하기 위하여 한국화학연구원 스크리닝센터 농약활성 연구실에서 대표적인 식물병원균 6종, 벼도열병(RCB, *Pyricularia oryzae*, Rice blast), 벼잎집무늬마름병(RSB *Rhizoctonia solani*, Rice sheath blight), 토마토 잿빛곰팡이병(TGM, *Botrytis cinerea*, Tomato gray mold), 토마토 역병(TLB, *Phytophthora infestans*, Tomato late blight), 밀붉은 녹병(WLR, *Puccinia recondita*, Wheat leaf rust), 그리고 보리



Scheme 1

**Table 1.** A list of synthesised 2-phenylimino-1,3-thiazoline derivatives **1** and the yields, melting points and <sup>1</sup>H NMR data

compounds	X	R <sub>4</sub>	yields (%)	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR data in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
<b>2a</b>	O	4-Cl	45	198-199	3.40-3.64 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.64 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.83 (s, 1H, vinyl-H), 7.54 (m, 4H, J=21.83, 8.76 Hz, ArH)
<b>2b</b>	O	4-Br	43	210-211	3.42-3.63 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.63 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.83 (s, 1H, vinyl-H), 7.44 (d, 2H, J=8.52 Hz, ArH), 7.71 (d, 2H, J=8.70 Hz, ArH)
<b>2c</b>	O	4-CN	71	176-178	3.43-3.66 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.61 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.02 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.77 (s, 1H, vinyl-H), 7.58 (d, 2H, J=8.33 Hz, ArH), 7.90 (m, 2H, J=8.64 Hz, ArH)
<b>2d</b>	O	4-CF <sub>3</sub>	27	218-219	3.46-3.63 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.63 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.81 (s, 1H, vinyl-H), 7.65 (d, 2H, J=8.08 Hz, ArH), 7.84 (d, 2H, J=8.55 Hz, ArH)
<b>2e</b>	O	4-CH <sub>3</sub>	61	209-210	2.35 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.46-3.63 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.65 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.86 (s, 1H, vinyl-H), 7.35 (quartet, 4H, J=16.05, 8.51 Hz, ArH)
<b>2f</b>	O	4-OCF <sub>3</sub>	64	209-210	3.47-3.59 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.65 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.83 (s, 1H, vinyl-H), 7.52 (d, 2H, J=8.58 Hz, ArH), 7.61 (d, 2H, J=8.70 Hz, ArH)
<b>2g</b>	O	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	71	212-213	3.47-3.65 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.67 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.05 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.86 (s, 1H, vinyl-H), 7.07-7.22 (m, 5H, ArH), 7.42-7.53 (m, 4H, ArH)
<b>2g</b>	O	4-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75	213-214	1.33 (t, 3H, J=7.07 Hz, -COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.41-3.61 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.65 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 4.32 (q, 2H, J=14.06, 6.72 Hz, -COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6.84 (s, 1H, vinyl-H), 7.58 (d, 2H, J=8.28 Hz, ArH), 8.05 (d, 2H, J=8.42 Hz, ArH)
<b>2h</b>	O	4-CH <sub>2</sub> CN	77	224-227	3.40-3.62 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.62 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.03 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 4.10 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 6.82 (s, 1H, vinyl-H), 7.49 (s, 4H, ArH)
<b>2i</b>	O	3-F	93	75-77	3.47-3.60 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.64 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.04 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.83 (s, 1H, vinyl-H), 7.15-7.59 (m, 4H, ArH)
<b>2j</b>	O	2,4-di F	98	202-203	3.47-3.79 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.54 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.96 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.62 (s, 1H, vinyl-H), 7.19-7.24 (m, 1H, ArH), 7.46-7.51 (m, 2H, ArH)
<b>2k</b>	O	2,5-di F	61	414-216	3.44 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.47-3.64 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.92 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.46 (s, 1H, vinyl-H), 7.03-7.44 (m, 3H, ArH)
<b>2l</b>	O	2-F, 4-Cl	82	211-212	3.48 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.50-3.64 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.93 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.52 (s, 1H, vinyl-H), 7.33-7.62 (m, 3H, ArH)
<b>2m</b>	O	2-F, 4-Br	61	210-212	3.47-3.64 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.50 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.95 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.57 (s, 1H, vinyl-H), 7.37 (t, 1H, J=8.55 Hz, ArH), 7.50 (m, 1H, J=8.54 Hz, ArH), 7.72 (m, 3H, J=10.14, 2.02 Hz, ArH)
<b>2n</b>	O	2-F, 5-CH <sub>3</sub>	91	248-249	2.32 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.48-3.64 (m, 8H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 3.62 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.02 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.76 (s, 1H, vinyl-H), 7.24-7.36 (m, 3H, ArH)
<b>3a</b>	C	4-Cl	23	203-206	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.63 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.02 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.84 (s, 1H, vinyl-H), 7.55 (quartet, 4H, J=19.58, 8.74 Hz, ArH)
<b>3b</b>	C	4-Br	35	205-206	1.45-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.62 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.01 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.82 (s, 1H, vinyl-H), 7.44 (d, 2H, J=8.58 Hz, ArH), 7.70 (d, 2H, J=8.68 Hz, ArH)
<b>3c</b>	C	4-CN	64	192-194	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.58 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.73 (s, 1H, vinyl-H), 7.55 (d, 2H, J=8.16 Hz, ArH), 7.89 (d, 2H, J=8.58 Hz, ArH)
<b>3d</b>	C	4-OCF <sub>3</sub>	48	220-221	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.62 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.00 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.77 (s, 1H, vinyl-H), 7.54 (quartet, 4H, J=23.44, 8.69 Hz, ArH)

**Table 1.** A list of synthesised 2-phenylimino-1,3-thiazoline derivatives **1** and the yields, melting points and <sup>1</sup>H NMR data (Continued)

compounds	X	R <sub>4</sub>	yields (%)	m.p. (°C)	<sup>1</sup> H NMR data in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>3e</b>	C	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	82	209-210	1.20 (t, 3H, J=7.57 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2.64 (quartet, 2H, J=7.48 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.40-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.64 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.02 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.84 (s, 1H, vinyl-H), 7.39 (m, 4H, J=14.25, 8.58 Hz, ArH)
<b>3f</b>	C	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73	196-198	1.46-1.59 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.61 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.01 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.82 (s, 1H, vinyl-H), 7.07-7.22 (m, 5H, ArH), 7.41-7.50 (m, 4H, ArH)
<b>3g</b>	C	4-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	198-199	1.32 (t, 3H, J=7.08 Hz, -COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.43-3.46 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.56 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 4.32 (quartet, 2H, J=14.04, 7.08 Hz, -COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6.72 (s, 1H, vinyl-H), 7.50 (d, 2H, J=7.94 Hz, ArH), 8.03 (d, 2H, J=8.58 Hz, ArH)
<b>3h</b>	C	4-CH <sub>2</sub> CN	97	254-256	1.45-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.40-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.57 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.96 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> CN), 4.08 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.67 (s, 1H, vinyl-H), 7.44 (m, 4H, ArH)
<b>3i</b>	C	3-F	27	194-196	1.46-1.59 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.46 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.63 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4.02 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.83 (s, 1H, vinyl-H), 7.16-7.59 (m, 4H, ArH)
<b>3j</b>	C	2,4-di F	73	190-194	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.42-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.59 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.72 (s, 1H, vinyl-H), 7.22-7.62 (m, 3H, ArH)
<b>3k</b>	C	2,5-di F	66	189-191	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.47 (m, 7H, -NCH <sub>3</sub> , -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.90 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.50 (s, 1H, vinyl-H), 7.07-7.44 (m, 3H, ArH)
<b>3l</b>	C	2-F, 4-Cl	65	197-198	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.43-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.51 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.93 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.59 (s, 1H, vinyl-H), 7.38 (dd, 1H, J=8.60, 1.80 Hz, ArH), 7.46 (t, 1H, J=8.48 Hz, ArH), 7.64 (dd, 1H, J=10.36, 1.91 Hz, ArH)
<b>3m</b>	C	2-F, 4-Br	94	202-203	1.45-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.44-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.50 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.92 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.58 (s, 1H, vinyl-H), 7.38 (t, 1H, J=8.53, Hz, ArH), 7.50 (dd, 1H, J=8.58, 1.24 Hz, ArH), 7.73 (dd, 1H, J=10.12, 1.89 Hz, ArH)
<b>3n</b>	C	2-F, 5-CH <sub>3</sub>	95	228-229	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2.30 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.42-3.48 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.52 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.94 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.60 (s, 1H, vinyl-H), 7.15-7.30 (m, 3H, ArH)
<b>3o</b>	C	3-Cl, 4-F	60	212-216	1.46-1.58 (m, 6H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.45-3.47 (m, 4H, -NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3.58 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.99 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 6.75 (s, 1H, vinyl-H), 7.48-7.72 (m, 3H, ArH)

흰가루병(BPM, *Erysiphe graminis*, Barley powdery mildew)에 대한 항균력을 보고된 방법과 동일한 방법으로 시험하였다(한 등, 2002). 대표적인 식물병원균 6종에 대한 항균력 시험(100 ppm, *in vivo*) 결과를 Table 2에 나타냈다.

Table 3에 표기한 생물활성시험 결과를 2-페닐이미노-1,3-티아졸린-2-아세트아닐리드 유도체 **1**(Fig. 1 참조)의 그것과 비교하기 위하여 선택된 3종의 화합물 **1**의 대표적인 식물병원균에 대한 항균력 생물활성 결과를 Table 3에 나타냈다.

Table 2에서 모르포리닐 기능기가 포함된 화합물 **2a-2n**는 모든 시험균에서 70% 이하의 미약한 생물활성을 나타냈다. 반면에 피페리디닐 기능기가 포함된 화합물 **3**의 생물활성은 R<sub>4</sub>의 치환체에 따라서 서로 달랐다. 즉, R<sub>4</sub>가 2,4-di F 인 경

우(**3j**)와 3-F 인 경우(**3i**)에는 벼도열병에 대하여 선택적으로 각각 90%와 81%의 높은 활성을 나타냈다. 일반적으로 R<sub>4</sub>에 전자끌기기인 할로젠 원자가 치환되어 있는 경우에 벼도열병균에 대한 항균력을 나타내는 경향이 있었다. 한편, Table 3에서 나타난 바처럼, 2-페닐이미노의 페닐기의 2 및 4 위치에 각각 불소가 포함된 화합물(**1b** 및 **1c**)의 벼도열병균에 대한 항균생물활성(95%, 및 98%)도 **3j**의 그것과 유사(90%) 하였다. 본 연구에서 합성된 화합물 중에서 벼도열병균에 대한 항균력이 가장 높은 화합물 **3j**와 Table 3에 나타낸 화합물 3종(**1a**, **1b**, **1c**)의 저농도(10 ppm 및 2 ppm)에서의 활성을 비교해 보면 다음과 같다(Table 4).

저농도(10 ppm 및 2 ppm)에서 본 연구의 화합물 **3j**는 2-

**Table 2.** Antifungal activity (control value, %) of the compounds **2** and **3** against typical agrochemical fungi (*in vivo*) at 100 ppm

Compounds	R <sub>4</sub>	RCB	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
<b>2a</b>	4-Cl	0	5	0	0	0	0
<b>2b</b>	4-Br	38	0	7	0	0	0
<b>2c</b>	4-CN	0	0	29	0	0	0
<b>2d</b>	4-CF <sub>3</sub>	0	0	0	4	0	0
<b>2e</b>	4-CH <sub>3</sub>	56	0	0	0	0	0
<b>2f</b>	4-OCF <sub>3</sub>	25	0	4	4	3	8
<b>2g</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	0	4	4	0	0
<b>2g</b>	4-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	0	0	0
<b>2h</b>	4-CH <sub>2</sub> CN	0	0	4	14	0	0
<b>2i</b>	3-F	0	0	0	7	3	0
<b>2j</b>	2,4-di F	0	0	21	0	0	0
<b>2k</b>	2,5-di F	13	0	0	7	3	0
<b>2l</b>	2-F, 4-Cl	69	0	7	7	33	8
<b>2m</b>	2-F, 4-Br	13	0	0	7	13	0
<b>2n</b>	2-F, 5-CH <sub>3</sub>	38	0	7	0	0	0
<b>3a</b>	4-Cl	56	0	14	7	0	0
<b>3b</b>	4-Br	13	0	7	0	0	0
<b>3c</b>	4-CN	38	0	14	0	0	0
<b>3d</b>	4-OCF <sub>3</sub>	25	0	7	0	0	0
<b>3e</b>	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	0	0	0	0	0
<b>3f</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	13	0	7	7	0	17
<b>3g</b>	4-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	38	0	0	7	0	0
<b>3h</b>	4-CH <sub>2</sub> CN	13	0	14	0	0	0
<b>3i</b>	3-F	81	0	7	0	13	0
<b>3j</b>	2,4-di F	90	0	0	7	0	0
<b>3k</b>	2,5-di F	69	0	0	7	20	17
<b>3l</b>	2-F, 4-Cl	56	0	8	0	0	0
<b>3m</b>	2-F, 4-Br	63	5	17	7	13	0
<b>3n</b>	2-F, 5-CH <sub>3</sub>	50	0	0	21	0	0
<b>3o</b>	3-Cl, 4-F	13	0	8	0	0	0

RCB, *Pycularia oryzae*, Rice blast; RSB *Rhizoctonia solani*, Rice sheath blight; TGM, *Botrytis cinerea*, Tomato gray mold; TLB, *Phytophthora infestans*, Tomato late blight; WLR, *Puccinia recondita*, Wheat leaf rust; BPM, *Erysiphe graminis*, Barley powdery mildew

**Table 3.** Antifungal activity (control value, %) of the compounds **1** against typical agrochemical fungi (*in vivo*) at 100 ppm

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	RCB	RSB	TGM	TLB	WLR	BPM
<b>1a</b>	NHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (4-Cl, 2-F)	CH <sub>3</sub>	4-Cl	93	0	0	0	0	0
<b>1b</b>	NHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (4-Cl, 2-F)	CH <sub>3</sub>	2,4-di F	95	0	0	6	0	0
<b>1c</b>	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Me)	CH <sub>3</sub>	2,4-di F	98	0	13	0	0	0

페닐이미노-1,3-티아졸린-4-아세트아닐리드 유도체 **1a**, **1b**, **1c**의 그것보다 벼 도열병균에 대한 항균력은 미약하였다.

위의 결과로 미루어볼 때, 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 화

합물의 C-4 위치의 치환체는 이 계열의 화합물의 벼도열병에 대한 항균력을 나타내는데 보조적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 따라서 이 계열 화합물의 선도물질 최적화 과정에서

**Table 4.** Antifungal activity of the compounds **1a**, **1b**, **1c**, and **3j** against rice blast typical agrochemical fungi (*in vivo*) at 100, 10, and 2 ppm

Compounds	100 ppm	10 ppm	2 ppm
<b>3j</b>	90	38	13
<b>1a</b>	93	90	63
<b>1b</b>	95	95	25
<b>1c</b>	98	98	75

C-4에 적절한 기능기를 도입함으로써 활성을 극대화시킬 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

2-페닐이미노-1,3-티아졸린의 C-4 위치에 모르포리닐 또는 피페리디닐 기능기가 포함된 화합물 **2** 및 **3**의 항균력은 벼도열병균에 대한 항균력을 제외하고 대표적인 식물병원균 5종에 대한 미약하였다. 화합물 **2** 및 **3**의 벼도열병균에 대한 항균력을 C-4 위치에 아닐리드기가 포함된 화합물 **1**의 그것과 비교, 분석한 결과, 2-페닐이미노-1,3-티아졸린의 C-4 위치의 치환기는 이 계열의 화합물의 벼도열병에 대한 항균력을 나타내는데 보조적인 역할을 하는 것으로 생각된다.

## >> 인 / 용 / 문 / 헌

- Dolle, R. E. (2004) Comprehensive Survey of Combinatorial Library Synthesis. *J. Comb. Chem.* 7(6):739~798.
- Günther, J. (1999) Combinatorial Chemistry. pp.15~24, Hit Identification in Combinatorial Libraries by High-Throughput Screening (ed. D. Tiebes), Wiley-VCH., U.K.
- Patrick, G. L. (2005) An introduction to medicinal chemistry. 3rd ed. pp.197-376, Oxford University Press, U.S.A.
- 박익규, 한호규 (2006) 3-아미노-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체에 대한 Lipinski 법칙의 적용 및 그들의 합성. *한국농약과학회지* 10(2):69~75.
- 한호규, 남기달, 김병섭, 조광연 (1997) 새로운 2-이미노티아졸린 유도체의 합성과 항균 활성(I). *한국농약과학회지* 40(2):139~143.
- 한호규, 남기달, 신선호, 마혜덕, 이선우, 조광연 (2002) 새로운 2-Benzylimino-1,3-oxathile 유도체의 합성 및 살균활성. *한국농약과학회지* 45(3):157~161.
- 한호규, 남기달 (2003) 새로운 hydroxyethyl 2-iminothiazoline 유도체의 모델링 및 합성. *한국농약과학회지* 7(2):117~122.
- 한호규, 남기달, 배수열, 박익규 (2004) 2-이미노-1,3-티아졸린 유도체의 최적화 및 벼도열병에 대한 방제활성(1). *한국농약과학회지* 8(3):168~174.

## 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 유도체의 C-4 치환체가 벼도열병에 대한 항균활성에 미치는 영향

임정섭 · 한민수 · 남기달 · 최경자<sup>1</sup> · 한호규\*

한국과학기술연구원 유기화학연구소, <sup>1</sup>한국화학연구원 산업바이오화학연구센터

**요 약** 벼도열병균에 대하여 2-페닐이미노-1,3-티아졸린-4-아세트아닐리드 유도체의 NH 수소가 항균력에 미치는 영향을 조사하기 위하여 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 골격의 C-4 결가지에 모르포리닐, 피페리디닐 등의 기능기가 도입된 4-모르포리닐카르보닐메틸-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 **2**(X=O), 피페리디닐카르보닐메틸-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 **3**(X=C) 등의 새로운 화합물을 합성하였다. 합성된 30종 화합물의 대표적인 식물병원균 6종에 대한 항균력 시험을 수행하였다. 키턴 이합체를 염소로 처리한 다음 생성된 중간체, 아세트아세틸클로라이드의 분리없이 모르폴린 또는 피페리딘과 반응시켜 각각 상응하는 감마-클로로-베타-케토 유도체를 얻었다. 이들을 각각 티오우레아 유도체와 반응시켜 4-모르포리닐카르보닐메틸-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 **2**, 피페리디닐카르보닐메틸-2-페닐이미노-1,3-티아졸린 **3**을 좋은 수율(27-98%)로 합성하였다. 화합물 **3**의 벼도열병균에 대한 항균력은 피페리디닐기가 C-4 위치에 치환되어 있고 2-페닐이미노기의 페닐기의 ortho 및 para 위치에 불소가 포함된 화합물의 경우(**3j**)에 가장 높았다 (100 ppm, 90%). 이것으로 미루어보아 2-페닐이미노-1,3-티아졸린 계열의 C-4 위치의 치환체는 이 계열 화합물의 벼도열병균에 대한 항균활성을 나타내는데 보조적인 역할을 하는 것으로 생각된다.

**색인어** 2-페닐이미노-1,3-티아졸린, 구조-활성관계, 신농약 개발, 살균제, 벼도열병