

새로운 2-이미노티아졸린 유도체의 합성과 항균 활성(I)

한호규* · 남기달 · 김병섭¹ · 조광연¹

한국과학기술연구원, ¹한국화학연구소

초록 : 새로운 살균제를 개발할 목적으로 2-이미노티아졸린 유도체를 합성하여 그 생물활성을 시험하였다. 1차아민과 이소티오시아네이트를 결합시켜 티오우레아 유도체를 제조한 다음 이것을 클로로아세트알데히드 또는 알파-할로케토산과 반응시켜 새로운 36종의 2-이미노티아졸린 유도체를 합성하였으며 이들의 6가지 중요한 식물병원균에 대한 항균력을 조사한 결과 티아졸린의 C-2 위치에 페닐이미노기, C-3 위치에 메틸, C-4 위치에 페닐카바모일메틸기, 그리고 C-5 위치에 수소원자가 있을 때 벼 도열병균(*Pyricularia oryzae*, rice blast)에 대한 항균활성이 가장 높았다.(1997년 1월 7일 접수, 1997년 2월 14일 수리)

서 론

환경 및 안전성 문제로 인하여 농약이 마치 공해의 대명사로 왜곡된 인식이 있으나 농약의 사용없이 농산물의 증대를 기대할 수 없으며, 세계인류의 폭발적인 증가로 인한 식량의 부족문제를 해결하기 위해 농약의 사용은 필수적이다. 현재까지 많은 농약이 사용되고 있으나 환경, 안전성 나아가서 저항성에 관한 문제로 인하여 저독성이면서 고효성의 새로운 농약의 개발이 여전히 요구되고 있다. 티아졸린은 황과 질소를 가진 5각환으로 구성되어 있으며 이들의 비공유 전자쌍과 고리 안 또는 밖에 있는 이중 결합사이의 분자 기능화에 의해 분자의 성질이 다양해질 수 있어서 이 유도체로부터 많은 다른 활성이 가능한 화합물을 제조할 수도 있다. 이러한 구조적 특성이 있음에도 불구하고 티아졸린 계열의 농약에는 티아베다졸(thiabendazole),¹⁾ 티플루자미드(thifluzamide)²⁾ 그리고 플루벤지민(flubenzimine)^{3,4)} 등 극히 제한된 화합물만 소개되어 있어서 앞으로 이 화합물의 기능화를 통하여 새로운 물질의 탄생 가능성이 높다. 본 연구실에서는 꿀벌에 기생하는 진드기 구제용인 시미아졸(cymiazole)⁵⁻⁸⁾의 경제적인 합성방법을 보고한 바 있다.⁹⁾ 고효성이면서 저독성의 새로운 농약을 개발하기 위한 시도로서 시미아졸의 분자수정을 통하여 새로운 화합물의 2-이미노티아졸린을 합성하여 대표적인 식물병원균에 대한 항균력을 시험하는 것은 흥미로운 일이며 신농약개발에 기여할 수 있다. 본 연구는 2-이미노티아졸린

계열의 정량적 구조활성관계(Quantitative Structure-Activity Relationship)연구를 통한 신농약개발에 도움이 될 것으로 생각된다.

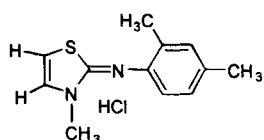
재료 및 방법

신물질 합성 및 규명방법

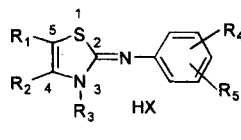
녹는점은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를 이용하여 측정하였다. 수소핵자기공명스펙트럼(¹H NMR)은 Varian model EM 360(60 MHz) 또는 Varian Gemini 300(300 MHz) spectrometer를 사용하여 얻었으며 TMS(tetramethylsilane)를 표준물질로 δ 값으로 표기하였다. 적외선 흡수스펙트럼(IR)은 Nicolet Magna 750을 사용하여 얻었다. 질량분석스펙트럼은 직접주입장치(Direct injection port)를 장치한 Hewlett Packard 5972 GC/MSD를 사용하여 ionization voltage 70 eV, ion source temperature, 70°C에서 얻었다. 대롱크로마토그래피(column chromatography)는 silical gel 60(GF 254, 230~400 mesh)와 유리관을 사용하여 얻었다. 아세트아세트아닐리드, 아닐린, 알데히드, 이소티오시아네이트 등의 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였고 아세톤, 에틸 에테르 등의 용매는 일급시약을 사용하였다.

알파-클로로아세트아세트아닐리드(II)의 합성¹⁰⁻¹²⁾

아세트아세트아닐리드(8.86 g, 50 mmol)의 벤젠(45 ml) 용액을 잘 교반하면서, 얼음물 욕조로 냉각시키면서 20~25°C로 유지시키는 가운데 술폰릴클로라이드(55 mmol)의 벤젠(6 ml)용액을 30분간에 걸쳐서 적가하였다. 얼음중탕을 제거한 다음 상온에서 3시간 더 교반하여 생성된 고체를 여과하고 찬 증류수로 씻었다. 여과물을 공기중에서 건조한 후 메탄올에서 재결정하여 흰색 침상 결정의 알파-클로로아세트아세트아닐리드 (II)(11.9 g, 83.7%)를 얻었다.



Cymiazole



2-Iminothiazoline

X = Cl, Br

찾는말 : 2-iminothiazoline, fungicidal activity

*연락처자

감마-브로모아세트아닐리드(III)의 합성¹³⁾

아세트아세트아닐리드(8.86 g, 50 mmol)의 벤젠(45 ml) 용액을 잘 교반하면서 반응 혼합액의 온도가 50°C로 유지 되도록 기름욕조에서 가온하면서 브롬(2.71 ml, 52.5 mmol)의 벤젠(6 ml)용액을 20분간에 걸쳐서 적가하였다. 같은 온도에서 30분간 더 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고 찬 증류수로 씻었다. 여과물을 공기중에서 5시간, 진공데시케이터에서 24시간 동안 건조시킨 후 메탄올에서 재결정하여 흰색 판상 결정의 감마-브로모아세트아닐리드(7.98 g, 62.3%)를 얻었다.

티오우레아 유도체(I)의 일반적인 합성방법

이소티오시안산 메틸에스테르(isothiocyanic acid methyl ester, 15.56 g, 210 mmol)의 아세톤(200 ml)용액에 2,4-디메틸아닐린(24.73 g, 200 mmol)의 아세톤(200 ml)용액을 10분 동안에 걸쳐서 적가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 얼음 중탕에서 냉각시킨 다음 에틸에테르(80 ml)를 적가하고 같은 온도에서 1시간 동안 더 교반하였다.

생성된 흰색 고체를 여과하여 N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸티오우레아(30 g, 77.3%)를 얻었다.

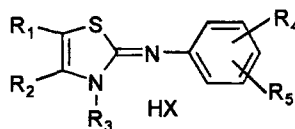
녹는점 150~152°C

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 2.26 and 2.36 (2s, 6H, Ar-CH₃), 3.11 (d, J=5.0 Hz, 3H, N-CH₃), 5.73 (br. s, 1H, NH), 7.10~7.30 (m, 3H, ArH), 7.89 (br. s, 1H, NH).

티아졸린 유도체(VIII 과 IX)의 일반적인 합성 방법

티오우레아(20 mmol)의 아세톤(30 ml) 현탁액에 알파-클로로아세트아세트 아닐리드(II)(20 mmol)의 아세톤(30 ml)용액을 가한 다음 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응혼합물을 천천히 교반하면서 상온으로 냉각하여 생성된 고체를 여과하고 공기중에서 건조하여 2-(2,4-디메틸페닐이미노)-3,4-디메틸-N-페닐-1,3-티아졸린-5-카르복스아미드의 염산염을 얻었다. 수율 85%; 녹는점 231~233°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.37 and 2.40 (2s, 6H, Ar-CH₃), 2.70 (s, 3H, 4-CH₃), 4.00 (s, 3H, N-CH₃), 7.18~7.83 (m, 8H, ArH), 11.30 (br. s, 1H, NH).

Table 1. Structures and melting points of 2-phenyliminothiazolines.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	HX	mp (°C)
1	H	H	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	214-215
2	H	H	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	164-166
3	H	H	CH ₃	2-Cl	5-Cl	HCl	219-221
4	H	H	C ₆ H ₅	H	H	HCl	105-106
5	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	oil
6	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	186-187
7	CONHC ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	231-233
8	CONHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	231-234
9	CONHC ₆ H ₄ (4-F)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	219-221
10	CONHC ₆ H ₃ (2,6-Cl)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	221-222
11	CONHC ₆ H ₃ (2,5-Cl)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	220-221
12	CONHC ₆ H ₄ (2-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	225-226
13	CONHC ₆ H ₄ (4-CN)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	202-203
14	CONHC ₆ H ₄ (4-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	191-192
15	CONHC ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	183-186
16	CONHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	227-228
17	CONHC ₆ H ₄ (4-Cl)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	242-244
18	phthalimidyl	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	202-205
19	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-CN	4-CH ₃	HCl	oil
20	CH ₃	CONHC ₆ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl	199-201
21	CH ₃	CONHC ₆ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HCl	213-214
22	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	176-178
23	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	2-Cl	5-Cl	HBr	90-92
24	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HBr	58-59
25	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	170-172
26	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	152-154
27	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	155-156
28	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	HBr	230-232
29	H	CH ₂ CO	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	226-228
30	H	phthalimidyl	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HBr	182-184

Table 2. Structures and melting points of 2-alkyliminothiazolines.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	HX	mp (°C)
31	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	HBr	198-199
32	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	C(CH ₃) ₃	HBr	156-157
33	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	HBr	200
34	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	Piperidinyl	HBr	239-240
35	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	morpholino	HBr	245-247
36	H	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	CH ₃	morpholinopropyl	HBr	197-199

본 연구에서 합성된 새로운 화합물질 2-이미노티아졸린 유도체의 각 위치의 기능기와 녹는점을 Table 1과 2에 나타냈으며, 티오우레아유도체 및 2-이미노티아졸린 유도체의 구체적인 합성법 및 물리적 성질은 앞으로 게재할 예정이다.

항균활성 검정실험

벼도열병균 (*Pyricularia oryzae*, RCB), 벼잎집무늬마름병균 (*Rhizoctonia solani*, RSB), 오이잣빛곰팡이병균 (*Botrytis cinerea*, CGM), 토마토 역병균 (*Phytophthora infestans*, TLB), 밀붉은녹병 (*Puccinia recondita*, WLR) 및 보리흰가루병 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*, BPM)에 대한 항균활성 검정을 다음과 같이 수행하였다.

벼도열병균 및 벼잎집무늬마름병균에 대한 항균활성은 낙동벼(2~3엽기)에 검정하고자 하는 약제를 살포하여 24시간 풍건시킨 후 병원균을 접종하였다. 벼도열병균은 병원균의 포자 현탁액(1×10^5 conidia/ml)을 분무접종하였고, 벼잎집무늬마름병균은 병원균을 밀기울에 배양된 병원균을 잘게 마쇄하여 콧트의 지제부의 토양에 접종하였다. 접종된 벼는 습실상에서 암상태로 24시간 놓아둔 뒤에 상대습도 80% 이상이며 온도가 26°C인 항온항습실에서 5일간 둔 뒤 병반면적을 조사하였다. 오이잣빛곰팡이병은 약제 처리된 본엽 1엽기의 오이 (품종; 백다다기)에 병원균의 포자현탁액(1×10^6 spores/ml)을 분무접종하여 20°C 습실상(상대습도 90% 이상)에 넣어 5일간 발병을 유도시킨 후 병반면적율을 조사하였다. 토마토역병은 약제 처리된 본엽 2~3엽기의 토마토(품종; 서광)에 포자현탁액(1×10^5 sporangia/ml)을 분무접종하여 20°C 습실상에서 48시간 습실 처리한 후 20°C 항온항습실(상대습도 95% 이상)로 옮겨 3일간 발병시킨 후 병반면적율을 조사하였다. 활물기생균인 밀녹병균은 실험실에서 식물체에 직접 계대배양하면서 밀유묘에 형성된 하포자를 접종원으로 사용하였다. 항균활성은 1엽기밀 (품종; 조광)에 약제를 살포하고 1일 동안 풍건시킨 후 포자현탁액(포자 0.67 g/L)을 분무접종하였다. 접종된 밀유묘는 20°C 습실상에서 1일간 습실처리한 후에 상대습도가 70%인 20°C의 항온항습실로 옮겨서 발병을 유도하고 접종한지 7일 후에 병반면적율을 조사하였다. 보리흰가루병균도 활

Table 3. Disease control effects of 2-phenyliminothiazolines against rice blast(RCB), rice sheath blight(RSB), cucumber gray mold(CGM), tomato late blight(TLB), wheat leaf rust(WLR) and barley powdery mildew (BPM) (250 ppm, *in vivo*)

Comp. No.	Control value (%)					
	RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
1	14	8	0	36	17	0
2	6	14	0	20	0	27
3	0	0	0	25	33	30
4	19	21	45	33	0	30
5	44	26	33	7	19	0
6	0	17	3	21	37	50
7	0	0	10	7	19	0
8	0	0	0	20	0	17
9	0	6	26	20	0	17
10	0	29	0	44	0	0
11	0	6	14	36	0	33
12	0	0	20	28	0	0
13	7	24	0	28	0	50
14	7	18	0	36	0	0
15	19	0	14	36	0	33
16	0	0	20	28	0	50
17	0	24	37	20	0	17
18	7	29	20	28	0	0
20	89	29	3	36	67	25
21	52	16	14	25	0	20
22	14	0	21	0	57	22
23	41	11	36	40	0	0
24	33	18	45	25	27	10
25	41	10	0	25	0	20
26	52	11	27	33	73	10
27	33	16	45	25	27	10
28	88	34	84	33	0	20
29	0	6	14	36	0	33
30	99	12	86	36	0	33

$$^a \text{Control value} = \frac{\text{Disease severity of treatment} - \text{Disease severity of control}}{\text{Disease severity control}} \times 100$$

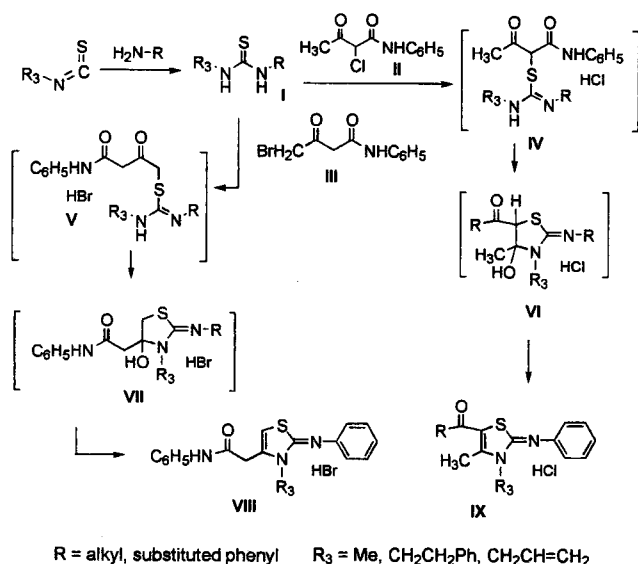
Table 4. Disease Control Effects of 2-Alkyliminothiazolines (125 ppm, *in vivo*)

Comp. No.	Control value (%)					
	RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
31	0	5	12	21	0	10
32	40	15	28	14	0	0
33	20	40	4	0	0	0
34	50	15	20	7	0	10
35	10	15	20	0	0	10
36	40	10	12	0	0	0

물기생균이므로 실험실에서 보리유묘로 병원균을 계대배양하면서 보리에 형성된 포자를 접종원으로 사용하였다. 항균활성은 1엽기 보리(품종; 동보리)에 약제를 살포하고 1일 동안 풍건시킨후 약제처리된 보리에 흰가루병 포자를 털어 접종하였다. 접종된 유묘보리는 20~23°C, 상대습도 50% 정도의 항온항습실에 두어 7일간 발병시킨후 병반면적율을 조사하였다. 방제가(control value)는 다음 Table 3과 4에 각각 나타났다.

결과 및 고찰

본 연구에서 합성한 2-이미노티아졸린 유도체(VIII과 IX)는 알파-할로케톤유도체(II과 III)를 이소티오시안산 유도체(I)와 아민과의 반응에 의해서 생성된 티오우레아를 결합시켜 제조하였다. 아세트아세트아닐리드를 염화 및 브롬화하여 각각 생성된 알파-클로로아세트아세트아닐리드(II)와 감마-브로모아세트아세트아닐리드로(III)부터 2-이미노티아졸린의 합성과정을 그림으로 Scheme 1에 나타냈다.



Scheme 1. Typical synthetic route of 2-iminothiazolines

티오우레아 유도체(I)의 합성

이소티안산메틸에스테르와 아민유도체를 아세톤 용액에서 가열하면 티오우레아 유도체(I)가 정량적으로 생성되었다. 이것은 아민의 질소원자가 이소티안산메틸에스테르에 친핵적 공격(nucleophilic attack)의 결과이다. 이 반응은 발열반응이지만 반응을 완결시키기 위해서 반응혼합물을 환류하는 것이 좋았다. 생성된 백색 고체는 아세톤에 약간 녹지만 에틸에테르에 잘 녹지 않으므로 반응이 완결된 다음 에틸에테르를 가하여 생성된 티오우레아(I)를 분리하였다. 합성된 티오우레아(I) (R₃=메틸, R=2,4-디메틸페닐)의 수소핵자기공명스펙트럼에 의하면 C=S기를 중심으로 양쪽에 하나씩 위치한 N-H기의 수소가 각각 δ 5.73 ppm과 δ 7.89 ppm에서 넓은 단일선을 나타냈으며 예상되었던 바처럼 중수소수에 의해 중수소로 쉽게 치환되었다.

아세트아세트아닐리드의 할로겐화 반응

알파-클로로아세트아세트아닐리드(α-chloroacetoacetanilide)(II)는 알려진 방법¹⁰⁻¹²⁾에 의하여 합성하였다. 즉 아세트아세트아닐리드의 벤젠부유액에 과량(5%)의 술폰릴 클로라이드(SO₂Cl₂)를 25~30°C의 온도를 유지하면서 적가한 다음 3시간 동안 교반하여 생성된 백색의 고체를 에탄올에서 재결정하여 합성하였다. 한편 아세트아세트아닐리드를 벤젠 용액에 현탁시키고 50~60°C의 기름 증탕에서 가열

하면서 당량의 브롬을 적가하면 브롬화수소가 유리되면서 감마-브로모아세트아세트아닐리드(γ-bromoacetoacetanilide)(III)가 생성(수율, 62.3%)되었으며, 에탄올에서 재결정하여 얻었다.

2-이미노티아졸린염 유도체(VIII 및 IX)의 합성

티오우레아 유도체(I)를 할로케톤 유도체(II) 또는 (III)과 아세톤 용액중에서 가열 환류하면 높은 수율의 각각 상응하는 2-이미노티아졸린 유도체(VIII) 및 (IX)가 생성되었다. 이것은 티오우레아의 질소원자의 비공유전자쌍이 관여된 황원자의 친핵적 공격과 이어서 이민(imine) 중간체(IV) 및 (V)의 분자내 케톤기와 아민기와의 결합에 의해서 분리하지 못한 중간체(VI) 및 (VII)의 물이 제거되는 축합반응에 의해서 각각 상응하는 2-이미노티아졸린 유도체(VIII) 및 (IX)가 생성된 것으로 생각된다. 이때 황원자의 공격에 관여되는 반응에서 티오우레아(I)의 두 개의 질소원자중, 페닐기에 인접한 질소원자가 메틸기에 붙어 있는 질소원자보다 반응성이 높은 것은 페닐기의 풍부한 전자가 질소원자의 back-donation을 도와주기 때문이라고 생각된다. 티오우레아(I)의 친핵적공격에 의해 생성된 염화수소 또는 브롬화수소는 2-이미노티아졸린의 3차 아민과 염(salt)을 형성하였다. 치환체의 탄소수가 증가할수록 녹는 점이 증가되는 경향이 있었다(Table 1). 생성된 2-(2,4-디메틸페닐이미노)-3,4-디메틸-N-페닐-4-티아졸린-5-카르복사미드 염산염(Comp. 7)은 백색의 고체로 아세톤 용액중에서 석출되지만 이 염산염을 염기로 처리하여 염산이 유리된 2-(2,4-디메틸페닐이미노)-3,4-디메틸-N-페닐-4-티아졸린-5-카르복사미드는 점도가 높은 연갈색 기름상의 액체였다. 2-이미노티아졸린 염산염(Comp. 7)의 구조는 수소핵자기공명스펙트럼으로 확인할 수 있었다. 즉 C-4위치의 메틸기, N-메틸기의 proton은 각각 δ 2.70과 δ 4.00 ppm에서 단일선을 나타냈고, 아미드의 NH proton은 δ 11.30 ppm의 낮은 장에서 넓은 단일선으로 나타났으며 중수소수에 의해 쉽게 중수소로 치환되었다. 유사한 방법으로 감마-브로모아세트아세트아닐리드(III)와 티오우레아(I)를 반응시켜 C-4위치에 카바모일메틸기가 도입된 2-이미노티아졸린(Comp. 30)을 얻었다. 수소핵자기공명스펙트럼에 의하면 C-3위치의 메틸 proton이 δ 4.20 ppm, C-4의 메틸렌 proton이 δ 4.22 ppm, 그리고 C-5위치의 비닐 proton이 δ 7.07 ppm에서 각각 단일선을 나타냈다.

2-이미노티아졸린염의 구조와 항균활성

본 연구에서 합성된 새로운 2-이미노티아졸린 유도체를 살충 및 제초제로서 사용 가능성을 타진하기 위하여 1차스 크리닝하였으나 그 활성이 매우 미약하였다. 그러나 이들 유도체를 대표적인 6개의 식물병원균에 대한 항균력을 시험(in vivo)한 결과 예상외로 살균 효과가 높았다(Table 3, 4). 추정했던 바 처럼 진드기 구제용 살충제인 시미아졸(Comp. 1)의 식물병원균(fungi)에 대한 항균력은 낮았다. 대부분의 화합물은 250 ppm에서 RSB, CGM, WLR, BPM

에 대한 항균력은 미약하였으며 일부의 화합물들은 TLB에 대하여 약간의 항균력을 나타냈다. 그러나 RCB에 대한 항균력은 치환기에 따라서 상당히 달랐다. R₁ 및 R₂가 수소원자일 때 (Comp. 1-4)의 항균력은 모든 병원균에 대하여 큰 차이가 없었다. R₃기에 알킬기 (Comp. 1-4, 27) 또는 아릴기 (Comp. 4, 25, 26)가 치환되었을때의 항균력에는 특별한 특징의 차이가 없었다. R₁에 에스테르기 (Comp. 5, 6) 또는 카르복시아닐리드 (Comp. 7-27)가 치환된 동시에 R₂에 알킬기 또는 아릴기가 치환된 경우에 대부분 RCB 및 WLR에 대한 항균력이 낮았다. R₂에 카르복시아닐리드기가 치환된 경우 (Comp. 20)에 RCB에 대한 항균력이 비교적 높았다. 특히 R₂에 메틸렌기(CH₂)에 이어서 카르복시아닐리드가 존재할 때 (Comp. 28, 30) RCB와 CGM에 대한 항균력이 높았다. 그러나 카르복시아닐리드 대신 포탈이미딜카르보닐기가 치환되어 있으면 (Comp. 29) 항균력은 극히 낮았다. 2-이미노기에 알킬기가 치환된 경우 (Comp 31-36)보다는 전자가 풍부한 평면의 구조를 가진 페닐기가 치환된 경우(Comp. 20, 28, 30)에 특히 RCB 및 CGM에 대한 항균력이 선택적으로 높았다. 상술한 연구 결과에 따르면 R₁에 수소원자, R₂에 페닐카바모일메틸기, R₃에 메틸기 그리고 R₄에 페닐이미노기가 치환된 경우(Comp. 30)에 특히 RCB에 대한 항균력 선택적으로 높았다. 특히 이 화합물의 농도를 50 ppm으로 낮추어도 RCB에 대한 방제가가 96%로 나타났으나, R₂에 메틸렌카르복시아닐리드기가 치환되어 있어도 2-이미노기에 아릴기 대신 알킬기(Comp. 31-36)가 있으면 125 ppm에서도 항균력은 낮았다. 본 연구를 토대로 R₂에 페닐카바모일메틸기가 포함된 다른 유도체의 합성, 항균력시험 그리고 정량적구조활성관계(QSAR) 연구는 현재 진행중이다. 항균력이 90% 이상인 경우의 화합물에 대해서 보다 낮은 농도에서의 항균력 시험이 진행중이다.

참 고 문 헌

1. Tomlin, C. (1994) In 'The Pesticide Manual', 10th Ed., p. 972-973, Crop Pro. Publications, Surrey, U.K.
2. Tomlin, C. (1994) In 'The Pesticide Manual', 10th Ed., p. 978-979, Crop Pro. Publications, Surrey, U.K.
3. Tomlin, C. (1994) In 'The Pesticide Manual', 10th Ed., p. 1093, Crop Pro. Publications, Surrey, U.K.
4. Scholl, H. J. (1972) Preparation of Flubenzimine. U. S. Patent 3,895,020.
5. Eischen, F. A., D. Cardoso-Tamez, A. Dietz and G. O. Ware (1989) Cymiazole, systemic acaricide that controls *Acarapis woodi* infesting honey bees. *Apidologie*, **20**(1), 41-51.
6. Bottmingen, D. D. and T. R. Walter (1978) Phenyliminothiazolines and their use as acaricides. U. S. Patent 4,079,144.
7. Nishida, S. and M. Sanemitsu (1995) Preparation of 2-iminothiazoline derivatives. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 07, 291,952.
8. Bartoszewski, J. (1969) Condensation of symmetrical diarythioureas with chloroacetone. *Rocz. Chem.*, **43**(2), 319-324.
9. 한호규, 남기달 (1996) 1,3-티아졸 유도체의 합성. *한국양봉학회지* **11**(1), 21-26.
10. Ogata, Y., T. Harada, K. Matsuyama and T. Ikejiri (1975) Chlorination of aliphatic acids by molecular chlorine. *J. Org. Chem.* **40**(20), 2960-2962.
11. Frgala, J. and D. Rudolf (1977) Preparation of a α -Chloroacetoacetanilide. *Czech* 170,709.
12. von Schmeling, B., H. Conn, M. Kulka, D. S. Thiara and W. A. Harrison (1977) Control of plant diseases. U.S. Patent 3,249,499.
13. Seifert, P., E. Vogel, A. Rossi and H. Schinz (1950) Several reactions on derivatives of α -ketoacids and α -keto acid esters. *Helvetica Chimica Acta*. 725-736.

Synthesis of New 2-Iminothiazolines and Their Antifungal Activities.

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Byung Sup Kim¹ and Kwang Yun Cho¹ (*Organic Chemistry Laboratory, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131 Cheongryang, Seoul 136-791, Korea; ¹KRICT, P. O. Box 9 Daedog-danji, Taejeon 305-606, Korea*)

Abstract : This research aims at developing a new pesticide by means of synthesizing new 2-iminothiazoline derivatives and testing their biological activity. In an effort to prepare 2-iminothiazolines, primary amines were treated to have reaction with isothiocyanate, followed by a treatment of α -halo ketone derivatives. Their antifungal activity was tested against six different plant diseases. A compound that has a phenylimino group at C-2, methyl at C-3, phenylcarbamoylmethyl at C-4, and hydrogen at C-5 on the thiazoline skeleton was found to be most active.

Key words : 2-iminothiazoline, fungicidal activity

*Corresponding author