

새로운 2-Benzoylimino-1,3-oxathiole 유도체의 합성 및 살균활성

한호규* · 남기달 · 신선호¹ · 마혜덕¹ · 이선우² · 조광연²

한국과학기술연구원 생체과학연구부, ¹경기대학교, ²한국화학연구원 농약활성연구실

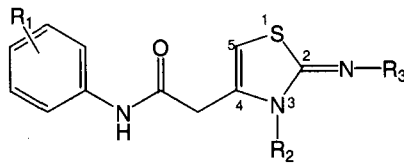
(2002년 1월 9일 접수, 2002년 6월 14일 수리)

새로운 살균제를 개발할 목적으로 새로운 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 유도체 3을 합성하고, 그들의 살균활성을 시험하였다. γ -Chloro- β -keto anilide 유도체 5를 potassium thiocyanate와 반응시킨 다음 산성 촉매로 처리하여 고리화된 2-imino-1,3-oxathiole 3을 얻었다. 새로운 화합물 3을 benzoyl chloride 유도체와 반응시켜 상응하는 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 유도체 7들을 얻었다. 합성된 화합물 7들의 대표적인 식물병원균인 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잿빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병 및 보리 흰가루병 등 6종에 대한 항균력(*in vivo*)을 시험하였다. 합성된 모든 화합물은 100 mg/l에서 특별한 살균력을 나타내지 않았다.

Key words: 2-imino-1,3-thiazole, 2-imino-1,3-oxathiole, 살균제, 농약

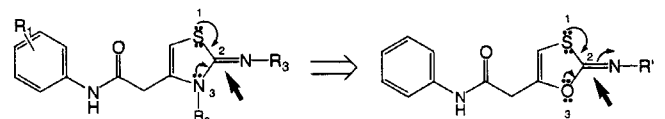
서 론

새로운 작용기작을 갖는 살균제의 발굴을 위한 연구개발은 농산물의 증산뿐만 아니라 농약의 환경에 대한 피해를 줄이고, 저항성 균 종의 출현에 대비하여 꾸준히 추진되어오고 있다. 2-Imino-1,3-thiazole 유도체는 비교적 연구가 많이 이루어지지 않은 분야이지만 최근에 살균제, 제초제, 살충제 등의 다양한 생물활성을 나타낸다고 보고된바 있다^{1,2}. 본 연구실에서는 벼도열병원균에 선택적인 항균력을 나타내는 2-imino-1,3-thiazole-4-acetanilide 유도체 1의 합성에 대하여 보고 한 바 있다^{3,4}. 2-Iminothiazole 유도체 1은 5각 고리 환의 1번 및 3번 위치에 황 및 질소원자가 포함되어 있고 2번 위치에 imino기가 붙어 있는 독특한 구조를 가지고 있다.



본 연구에서는 2-imino-1,3-thiazole 1을 분자 수정에 의하여 고안된 2-imino-1,3-oxathiole 유도체 2을 합성하고자 한다. 2-Imino-1,3-thiazole 유도체 1의 2번 위치의 탄소는 sp² 탄소로서 5각 고리내의 황 원자와 질소 원자의 비공유 전자쌍의 도움을 받아서 친핵체의 공격을 받기 쉬울 것으로 예상하였다. 분자 수정된 1,3-oxathiole 유도체 2는 화합물 1의 3번 위치의 질소 원자가 산소원자로 치환된 화합물로서 산소원자의 비공유 전자쌍도 화합물 1의 질소원자와 유사한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에서는 새로운 화합물인 2-imino-1,3-

oxathiole 2를 합성하여 이들의 살균활성을 화합물 1의 그것과 비교함으로써 화합물 1 및 2의 유도체의 구조-활성관계를 수립하는데 기여하고자 한다.



재료 및 방법

합성. 녹는점은 Thomas-Hoover Capillary melting point apparatus를 이용하여 측정하였다. ¹H NMR은 Varian Gemini 300(300 MHz)을 사용하였고 TMS를 표준물질로 δ 값으로 표기하였다. IR은 PERKIN ELMER 16F PC FT-IR을 사용하여 얻었다. 질량분석스펙트럼(MS)은 HEWLETT PACKARD 5890 GC/MSD를 사용하여 얻었다. 사용된 시약들은 Aldrich Chem. Co. 또는 TCI에서 구입하여 정제하지 않고 사용하였다.

γ -Thiocyanatoacetoacetanilide(6a)의 제조. γ -Chloroacetoacetanilide(5)(10 g, 47.3 mmol)를 녹인 에탄올 용액(130 ml)에 potassium thiocyanate(5.5 g, 56.7 mmol)를 첨가 후 2시간동안 가열 환류하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거한 다음 여액을 감압증발하여 용매를 제거하였다. 잔유물을 에틸아세테이트(50 ml)에 녹인 후 물로 2번 씻고 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여액을 감압 증발하여 생성된 갈색의 기름상의 액체를 에틸아세테이트와 에테르에서 재결정하여 노란색의 고체인 6a(7.61 g 69%)를 얻었다.

녹는점: 87~89°C; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74(s, 1.52H, COCH₂CO)^a, 3.93(s, 0.48H, enolic CH₂SCN)^b, 4.48(s, 1.52H, CH₂SCN)^a, 5.49(s, 0.24H, enolic vinyl H)^b, 7.07~7.61(m, 5H, ArH), 10.28(s, 0.76H, NH)^a, 10.37(s, 0.24H, enolic NH)^b, 13.84(br s, 0.24H, enolic OH)^b, a/b = keto/enol = 3.23/1; IR(KBr) 3428, 2158(C \equiv N), 1730(C = O),

*연락처

Phone: 82-2-958-5139; Fax: 82-2-958-5189

E-mail: hgahahn@kist.re.kr

1688(C=O), 1602, 1546, 1494, 1444 cm^{-1} .

2-Imino-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(3)의 제조. 4-Thiocyanato-3-oxo-N-phenylbutanamide(**6a**)(4 g, 17 mmol)를 녹인 acetone 용액(20 ml)에 진한 염산(14.24 ml, 170 mmol)를 첨가 후 24시간동안 실온에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤과 에테르로 씻어서 노란색의 고체인 **3a**(2.03 g, 76%)를 얻었다.

녹는점: 210~212°C; ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.48 (s, 2H, CH_2CO), 6.12(s, 1H, vinyl H), 7.03~7.61(m, 5H, ArH), 10.12(s, 1H, NH), 11.21(s, 1H, 2-NH); IR(KBr) 3424, 3234, 1686, 1656, 1596, 1546, 1498 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$; Calcd 234.0463, Found 234.0472.

2-Benzoylimino-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(7a)의 제조(일반적인 방법). 2-Imino-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**3**)(0.15 g, 6.41 mmol)의 methylene chloride(5 ml)에 현탁시킨 후 benzoyl chloride(0.074 ml, 6.41 mmol), triethylamine(0.18 ml, 7.1 mmol)을 차례로 첨가하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 후 methylene chloride(50 ml)를 더 첨가한 다음 반응혼합액을 물로 2번 씻었다. 이것을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 용매를 감압증발로 제거하여 2-benzoylimino-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7a**)(0.13 g, 54 %)를 얻었다.

수율: 54%; 녹는점: 152~156°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.30(s, 1H, vinyl H), 7.03~8.18(m, 10H, ArH), 10.20(s, 1H, NH); IR(KBr) 3446, 3334, 1742, 1678, 1600, 1538, 1498, 1438 cm^{-1} .

2-[(2,4-Difluorobenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7b**)(R = 2,4-di F)

수율: 16%; 녹는점: 137~140°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.75(s, 2H, CH_2CO), 7.31(s, 1H, vinyl H), 7.28~8.25(m, 8H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3305, 1732, 1662, 1614, 1540, 1501, 1438 cm^{-1} .

2-[(4-Cyanobenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7c**)(R = 4-CN)

수율: 39%; 녹는점: 165~168°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.76(s, 2H, 4- CH_2), 7.31(s, 1H, vinyl H), 7.02~8.30(m, 9H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3286, 2229, 1744, 1664, 1598, 1540 cm^{-1} .

2-[(3-Trifluoromethylbenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7d**)(R = 3- CF_3)

수율: 25%; 녹는점: 148~151°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.77(s, 2H, CH_2CO), 7.31(s, 1H, vinyl H), 7.02~8.45(m, 9H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR(KBr) 3445, 3328, 1744, 1672, 1608, 1544, 1501, 1442 cm^{-1} .

2-N-Phenyl-[(4-n-propylbenzoyl)imino]-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7e**)(R = 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

수율: 12%; 녹는점: 121~123°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 0.87~0.93(t, 3H, $J=8.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.60~1.67(m, 2H, $J=6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.65~2.70(t, 2H, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.29(s, 1H, vinyl H), 7.03~8.08(m, 9H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR

(KBr) 3448, 3292, 2962, 2857, 1736, 1664, 1604, 1540, 1481 cm^{-1} .

2-[(4-Ethylbenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7f**)(R = 4- CH_2CH_3)

수율: 33%; 녹는점: 158~160°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 1.19~1.24(t, 3H, $J=7.5$, CH_2CH_3), 2.69~2.76(q, 2H, $J=7.4$ Hz, CH_2CH_3), 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.28(s, 1H, vinyl H), 7.02~8.09(m, 9H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3286, 2967, 1740, 1668, 1606, 1540, 1474 cm^{-1} .

2-[(4-n-Butoxybenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7g**)(R = 4- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

수율: 27%; 녹는점: 120~122°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 0.94(t, 3H, $J=7.4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40~1.50 and 1.68~1.77(m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.75(s, 2H, CH_2CO), 4.10(t, 2H, $J=6.5$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.28(s, 1H, 5-vinyl H), 7.02~8.11(m, 9H, ArH), 10.22(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3335, 2985, 1734, 1672, 1606, 1540, 1511 cm^{-1} .

2-[(4-n-Butylbenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7h**)(R = 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

수율: 48%; 녹는점: 140~142°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 0.89(t, 3H, $J=6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27~1.34, 1.53~1.61, and 2.66~2.71(m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.75(s, 2H, CH_2CO), 7.28(s, 1H, 5-vinyl H), 7.02~8.07(m, 9H, ArH), 10.20(s, 1H, NH); IR(KBr) 3445, 3320, 2932, 1736, 1670, 1604, 1540 cm^{-1} .

2-[(2-Fluorobenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7i**)(R = 2-F)

수율: 16%; 녹는점: 158~161°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.31(s, 1H, 5-vinyl H), 7.02~8.01(m, 9H, ArH), 10.21(s, 1H, NH); IR(KBr) 3435, 3342, 1744, 1680, 1598, 1540, 1498 cm^{-1} .

2-[(4-Methoxybenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7j**)(R = 4- OCH_3)

수율: 58%; 녹는점: 181~184°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.75(s, 2H, 4- CH_2), 3.88(s, 3H, OCH_3), 7.31(s, 1H, 5-vinyl H), 6.99~8.12(m, 9H, ArH), 10.22(s, 1H, NH); IR(KBr) 3446, 3256, 1686, 1656, 1604, 1544 cm^{-1} .

2-[(3-Methylbenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7k**)(R = 3- CH_3)

수율: 71%; 녹는점: 156~159°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 2.42(s, 3H, CH_3), 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.29(s, 1H, 5-vinyl H), 7.05~8.08(m, 9H, ArH), 10.22(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3314, 1736, 1672, 1602, 1538, 1490 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$; Calcd 352.0882, Found 352.0883.

2-[(3-Chlorobenzoyl)imino]-N-phenyl-1,3-oxathiole-4-acetamide(**7l**)(R = 3-Cl)

수율: 72%; 녹는점: 169~171°C; ^1H NMR(300 MHz) (DMSO- d_6) δ 3.76(s, 2H, CH_2CO), 7.31(s, 1H, 5-vinyl H),

Table 1. A list of 2-benzoylimino-1,3-oxathiole-4-acetanilides 7 prepared, their melting points, the yields, and the screening result (100 mg/l, in vivo)

Compounds	R	M.P. (°C)	Yields ^a (%)	Control value (%) ^f					
				RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
7a	H	152~156	54	0	10	17	6	0	0
7b	2,4-di F	137~140	16	0	10	17	0	3	0
7c	4-CN	165~168	39	10	0	8	0	0	0
7d	3-CF3	148~151	25	65	0	8	0	0	0
7e	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	121~123	12	0	0	17	6	10	0
7f	4-CH ₂ CH ₃	158~160	33	0	0	0	0	0	0
7g	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	120~122	27	0	20	8	0	3	0
7h	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	140~142	48	0	0	42	0	10	0
7i	2-F	158~161	16	0	10	0	0	0	0
7j	4-OCH ₃	181~184	58	0	0	0	13	20	0
7k	3-CH ₃	156~159	71	0	0	0	0	0	0
7l	3-Cl	169~171	72	10	0	0	0	20	0
1 ^b	R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =Ph			88	34	84	33	0	20

^aThe reactions were not optimized to enhance the yields.

^bThis compound was prepared in previously from our laboratory.³⁾

^cAbbreviation: RCB: Rice blast, RSB: Rice sheath blast, TGM: Tomato grey mold, TLB: Tomato late blight, WLR: Wheat leaf rust, BPM: Barley powdery mildew.

7.03~8.12(m, 9H, ArH), 10.19(s, 1H, NH); IR(KBr) 3448, 3296, 1742, 1668, 1542 cm⁻¹.

항균활성 검증실험. 약제처리방법은 약제를 10% acetone에 녹여 250 µg/ml의 Tween20[®] 용액으로 일정 농도의 약액을 제조하고, 식물체에 분무 살포하여 1일 동안 온실에서 풍건시킨 후 병원균을 접종하여 발병시켰다. 또한 병에 대한 조사는 병반면적을 조사기준에 따라 병조사하여 방제가를 다음식에 따라 구하여 Table 1에 나타냈다.

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

1. 벼 도열병(Rice Blast: RCB)에 대한 시험

병원균인 *pyricuraria oryzae* Cavara KJ 301 균주를 쌀겨 한천배지(dextrose 10 g, agar 15 g, 증류수 1 l)에 접종하여 25°C 배양기에서 2주간 배양하였다. 병원균이 자란 배지를 rubber polishman으로 배지표면을 긁어 기증 균사를 제거하고, 형광등이 켜진 항온항습실(25-28°C, 80% 이상)에서 48시간 동안 포자를 형성 시켰다. 벼도열병에 감수성인 낙동벼(2-3엽기)에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨후, 병균접종은 형성시킨 분생포자를 살균증류수를 이용하여 일정농도의 포자현탁액(10⁶ 포자/ml)을 만든 뒤 유묘에 흘러내릴 정도로 충분히 분무하였다. 접종된 벼는 습실상태에서 암상태로 24시간 놓아둔 뒤 상대습도는 80% 이상이며 온도가 26°C인 항온항습실에서 5일간 둔 뒤 병반 면적을 조사하였다. 병조사는 3-4엽기 벼의 최상위엽 바로 밑의 완전 전개된 잎에 형성된 병반 면적을 대비표에 준하여 조사하였다.

2. 벼 잎집무늬마름병(Rice Sheath Blight: RSB)에 대한 시험
적당량의 밀기울을 1 l 배양병에 넣고 멸균한 후 *Rhizoctonia*

solani AG-1 균을 접종한 후 25°C 배양기에서 7일간 배양하였다. 낙동벼(3-4엽기)에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨후, 병접종은 배양된 균사덩어리를 적당하게 잘게 마쇄하여 벼가 자란 포트에 거르게 접종하여 습실상에서 1일간 배양후 상대 습도 80% 이상인 항온항습실에서 4일간 둔 뒤 병생을 조사하였다. 발병조사는 유묘의 잎집에 발병된 병반 면적을 잎집 면적에 대한 병반 면적이 차지하는 비율을 기준으로 하여 작성한 이병면적을 대비표에 준하여 조사하였다.

3. 오이 잿빛곰팡이병(Cucumber Gray Mold: CGM)에 대한 시험

잿빛곰팡이병 병원균인 *Botrytis cinerea*를 감자한천배지에 접종하여 25°C 암상태의 항온기에서 7일간 배양한 후 하루에 12시간 씩 광암을 교차하면서 다시 6일 동안 배양하여 포자를 형성시켰다. 본엽 1엽기의 오이 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨후, 병 접종은 배지에 형성된 포자를 potato dextrose broth로 수확하여 혈구계를 사용하여 포자농도를 10⁶ spore/ml로 만든 후 약제 처리된 오이 유묘(1엽기)에 분무 접종하였다. 접종된 오이 유묘는 20°C 습실상(상대습도 95% 이상)에 넣어 5일간 발병을 유도시킨 후 병반 면적을 조사하였다.

4. 토마토 역병(Tomato Late Blight: TLB)에 대한 시험

병원균인 *Phytophthora infestans* KA2 균주를 V-8 juice agar배지에 접종하여 20°C 암상태의 항온기에서 7일 동안 배양한 후 광을 하루에 16시간 씩 조사하면서 다시 7일 동안 배양하여 유주 자낭을 형성시켰다. 2-3엽기의 토마토 유묘에 약제 처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 병균 접종은 형성된 유주 낭자를 살균증류수를 첨가하여 수확하고 광학 현미경에서 혈구 계로 포자농도를 조사하여 10⁵ sporangia/ml의 포자현탁액을 만들어 13°C에서 2.5시간 동안 저온 처리하여 유주자를 유출시킨 후 약제 처리된 토마토 유묘(2엽기)에 분무 접종하였다. 병

균을 접종한 토마토 유묘는 20°C 습실 상에서 48시간 동안 습실 처리한 후 20°C 항온 항습실(상대습도 95% 이상)로 옮겨 3일간 발병시킨 후 병반 면적율을 조사하였다.

5. 밀 붉은녹병(Wheat Leaf Rust: WLR)에 대한 시험

병원균인 *Puccinia recondita*는 활물기생균이므로, 실험실에서 식물체에 직접 계대 배양하면서 밀 유묘기에 형성된 하포자를 접종원으로 사용하였다. 균주의 약효조사를 위하여 일회용 포트(직경: 6.5 cm)에 5립씩의 밀 종자(품종: 조광)를 파종하여 온실에서 8일간 재배한 일엽기 밀 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 포자현탁액(포자 0.67 g/l)을 분무 접종하였다. 접종된 밀유묘는 20°C의 습실 상에서 1일간 습식 처리한 후 20°C 항온 항습실로 옮겨서 발병을 유도하고 접종한지 7일 후에 병반 면적률을 조사하였다.

6. 보리 흰가루병(Barley Powdery Mildew: BPM)에 대한 실험

병원균인 *Erysiphe graminis f. sp. hordei*는 활물 기생균이므로, 실험실에서 보리 유묘로 계대 배양하면서 보리 유묘에 형성된 포자를 접종원으로 사용하였다. 균주의 약효조사를 위하여 일회용 포트(직경: 6.5 cm)에 5립씩의 보리종자(품종: 동보리)를 파종하여 온실에서 8일간 재배한 일엽기 보리유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 약제 처리된 보리에 흰가루병 포자를 털어 접종하였다. 접종된 보리 유묘는 20-23°C, 상대습도 50% 정도의 항온 항습실에 두어 7일간 발병시킨 후 병반면적율을 조사하였다.

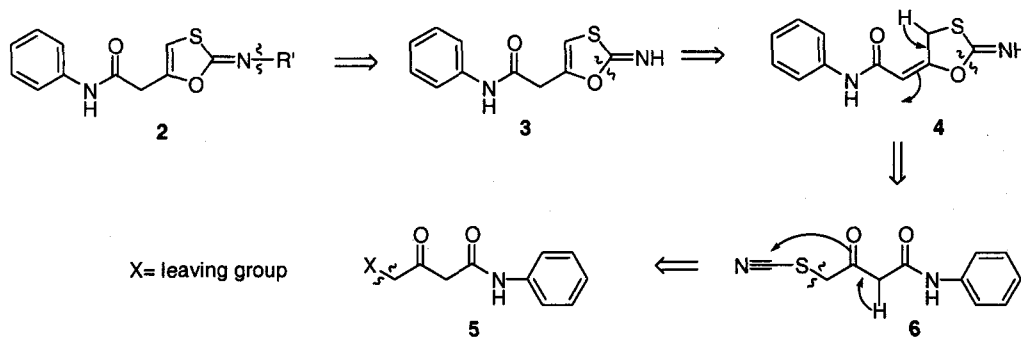
결과 및 고찰

2-Imino-1,3-oxathiole 유도체 **3**의 역합성(retrosynthetic analysis)을 알아보았다(Scheme 1).

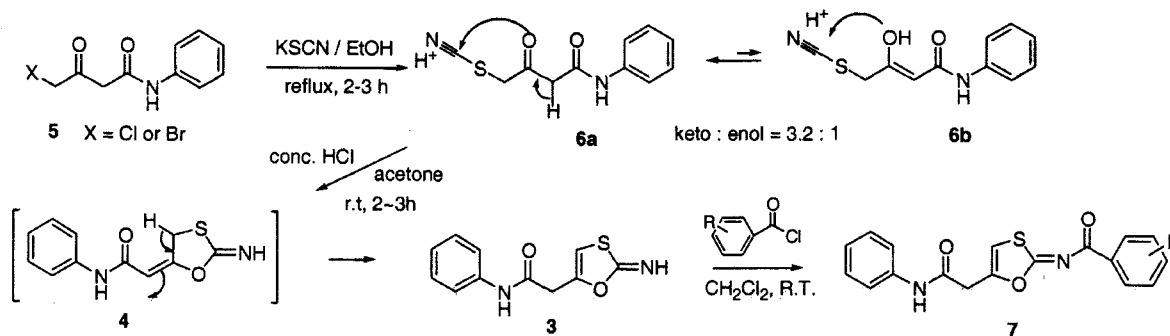
Imino기의 질소원자의 친핵적 성질을 이용하여 **3**로부터 **2**를 합성할 수 있을 것으로 기대되었다. Imino-1,3-oxathiole **3**은 γ -thiocyanate 유도체 **6**의 분자내 전위에 의하여 중간체 **4**를 통하여 생성 가능하다. γ -Thiocyanate 유도체 **6**은 구조식 **5**에서 X가 이탈기인 할로겐이 치환되어 있는 화합물, 즉 γ -halo 유도체 **5**(X는 염소 또는 브롬)를 thiocyanate로 치환 반응하여 합성할 수 있을 것으로 기대되었다.

출발물질 γ -bromoacetoacetanilide 또는 γ -chloroacetoacetanilide는 알려진 방법^{5,6)}에 의하여 합성하였으며 ¹H NMR에 의하면 keto형과 enol형의 혼합물이었다(재료 및 방법 참조). γ -Chloroacetoacetanilide(**5**)를 에탄올 용액 중에서 과량(1.2 molar 당량)의 potassium thiocyanate와 가열 환류하여⁷⁾ γ -thiocyanatoacetoacetanilide(**6a**)를 69%의 수율로 얻었다(Scheme 2). 이 반응은 S_N2 반응으로 thiocyanate 음이온의 친전자체가 γ 위치의 탄소를 공격하여 염소이온이 이탈되면서 치환된 것으로 여겨진다. 생성된 γ -thiocyanatoacetoacetanilide는 실제로 keto형 **6a**와 그것의 enol형 **6b**가 약 3.2:1로 존재하는 평형 상태의 혼합물이었다(¹H NMR에 의함).

γ -Thiocyanatoacetoacetanilide(**6a**)의 2-imino-1,3-oxathiole **3**으로의 고리화는 산 촉매 존재 하에서 진행되었다. Tetrahydrofuran 또는 acetone 용액 중에서 **6a**를 진한 염산으로 처리하여 고체로 석출되는 화합물 **3**을 여과하여 분리하였다. 이 반응은 상온에서도 서서히 진행되었으며 γ -thiocyanatoacetoacetanilide의 케톤기의 산소가 분자 내 nitrile group을 공격함⁸⁾으로써 oxathiole 고리가 형성된 것이다. 이때 중간체 **4**를 거쳐 2-imino-1,3-oxathiole **3**이 생성된 것으로 믿어지는데 중간체 **4**를 분리할 수는 없었다. 2-Imino-1,3-oxathiole **3**의 생성 수율이 비교적 낮았는데 이것은 아마도 **3**의 염산염이 반응용매 중에 녹아 있어서 여과과정에서 손실되었기 때문인 것으로 생각된다. 생성된 화합물 **3**의 구조는 ¹H NMR, 고성능 질량분석스펙트럼(HRMS), 그리고 적외선 스펙트럼(IR) 등으로 확인하였다. ¹H NMR 스펙트럼에서 아릴리드기의 NH proton은 10.12 ppm에서, 2번 위치의 imino 기의 NH proton은 11.21 ppm에서 각각 단일선으로 나타났으며 중수소치환반응에 의하여 모두 중수소로 치환되었다. Methylene proton과 vinyl proton은 3.48 ppm과 6.12 ppm에서 각각 단일선을 나타냈으며 이것은 생성된 화합물이 **4**가 아니고 **3**라는 것을 증명하는 것이기도 하다. 다시 말하면, 분리한 생성물의 구조식이 **4**라면 oxathiole 고리내의 두 개의 methylene proton은 각각 이중선(doublet)을 나타내어 AB quartet의 형태를 나타내야할 것으로 생각되었다. 그러나 전술한 바처럼, 생성물의 methylene proton은 단일선을 나타냈기 때문에 생성물의 구조는 **3**이라고 결정하였다. HRMS에서 분자식 C₁₁H₁₀N₂O₂S를 만족하는 m/e 234.0472(계산치 m/e 234.0463)을 나타냈다. 2-Imino-1,3-oxathiole **3**을 triethylamine 존재하에



Scheme 1.



Scheme 2.

서 친전자체인 benzoyl chloride와 반응시켜 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 7을 얻었다. 이때 triethylamine등의 염기성 촉매 없이 반응은 진행되지 않았는데 이것은 imine기의 질소 원자의 친핵적 성질이 낮기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서 합성된 새로운 화합물 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 7의 대표적인 6가지 식물병원균(벼 도열병, 벼 잎집 무늬마름병, 오이잿빛 곰팡이병, 토마토 역병, 밀붉은 녹병, 보리 흰가루병)에 대한 항균력을 시험(in vivo)하였으며 그 결과를 Table 1에 나타냈다.

합성된 화합물 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 7의 대표적인 식물병원균 6 종에 대한 항균력은 화합물 1의 그것에 비하여 아주 낮았기 때문에 본 연구의 2-benzoylimino-1,3-oxathiole 7의 구조는 살균활성을 나타내는 pharmacophore가 아님을 알 수 있었으며 이들 유도체의 구조 수정에 의한 최적활성 화합물의 시도는 불가능하였다.

참고문헌

- Kasmi, S., Hamelin, J. and Benhaoua, H. (1998) Microwave-Assisted solvent-free synthesis of iminothiazolines. *Tetrahedron Lett.* **39**, 8093-8096.
- Hirashima, A., Tarui, H., Taniguchi, E. and Eto, M. (1994) Structure-activity Studies of some putative octopaminergic agonists in ventral nerve cord of *Periplaneta americana* L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **50**, 83-91.
- Hahn, H.-G., Nam, K. D., Kim, B. S. and Cho, K. Y. (1997) A synthesis of new 2-iminothiazolines and their antifungal activities (I). *J. Korean Soc. Agri. Chem. Biotechnol.* **40**, 139-143.
- Hahn, H.-G., Nam, K. D., Choi, G. J. and Cho, K. Y. (1998) A synthesis of new 2-iminothiazolines and their antifungal activities (II). *J. Korean Soc. Agri. Chem. Biotechnol.* **41**, 471-476.
- Lee, W. S., Hahn, H. G., and Kim, I. K. (1989) A study on the rearrangement of 1,3-oxathiolane sulfoxides. *J. Korean Chem. Soc.* **33**, 238-246.
- Hahn, H. G., Nam, K. D., Shin, S. H. and Mah, H. (2001) Synthesis of 2-phenylimino-1,3-thiazoline hydrochloride salts. *Korean J. Pestic. Sci.* **5**, 13-17.
- Perrone, E., Alpegiani, M., Giudici, F., Bedeschi, A., Pellizzato, R. and Nannini, G. (1984) Ring nitrogen functionalization of 2-aminothiazol-4-acetic acid derivatives. I. synthesis and properties of novel 2-aminothiazole N-oxides. *J. Heterocyclic Chem.* **21**, 1097-1111.
- Tamelen, E. E. (1951) The formation and ring-opening of alkene sulfides. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3444-3448

A Synthesis of New Benzylimino-1,3-oxathioles and Their Fungicidal Activity

Hoh-Gyu Hahn*, Kee Dal Nam, Sun-Ho Shin¹, Heduck Mah¹, Seon-Woo Lee² and Kwang Yun Cho² (*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, 136-791, Seoul, Korea; ¹Division of Natural Sciences, Kyonggi University, Suwon 440-270, Seoul, Korea; ²Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-600, Korea*)

Abstract: New 2-benzoylimino-1,3-oxathiole derivatives **3** were synthesized and tested their fungicidal activities for the development of new agrochemical fungicide. Reaction of γ -chloro- β -keto anilide derivative **5** with potassium thiocyanate followed by the treatment of acid catalyst gave cyclized 2-imino-1,3-oxathiole **3**. New compound **3** reacted with benzoyl chlorides to afford the corresponding 2-benzoylimino-1,3-oxathiole derivatives **7**. Antifungal screening (in vivo) of the synthesized compounds against typical plant diseases, which include rice blast, rice sheath blight, cucumber gray mold, tomato late blight, wheat leaf rust, and barley powdery mildew, was carried out. No significant fungicidal activities were shown of the synthesized compounds at 100 mg/l.

Key words: 2-imino-1,3-thiazole, 2-imino-1,3-oxathiole, fungicide, agrochemicals

*Corresponding author