

Isosterism을 이용한 새로운 1,3-thiazoline 유도체의 디자인 및 신규 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 유도체의 살균 활성

한호규* · 남기달 · 임철수 · 마혜덕¹ · 김진철² · 조광연²

한국과학기술연구원 생체과학연구부, ¹경기대학교 화학과, ²한국화학연구원 농약활성연구실

요약 : 신농약 개발을 목적으로 isosterism 이론을 근거로 하여 선도화합물인 2-imino-1,3-thiazoline의 분자 수정을 통하여 분자내에 1,3-thiazoline과 urea기가 포함된 새로운 화합물 4를 디자인하였다. N-Alkylthiourea 5와 bromoacetonitrile을 에탄올 용액 중에서 반응시켜 위치 선택적으로 생성된 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 브롬산염 6을 isocyanate 유도체와 반응하여 화합물 4의 tautomer인 화합물 8을 얻었다. 합성된 화합물 13종을 대표적인 6종의 식물병원균, 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잭빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병 등에 대한 *in vivo* 항균력 시험을 하였다. 합성된 화합물 8의 벼 도열병원균에 대한 항균력은 2-phenylimino-1,3-thiazoline 1과 비교할 때 매우 낮았으며, 일부 화합물에서 밀붉은녹병에 대한 미약한 항균력을 나타냈다.(2003년 1월 10일 접수, 2003년 3월 14일 수리)

Key word : 살균제 농약, isosterism, 2,4-diimino-1,3-thiazolidine.

서 론

1,3-Thiazoline 유도체 1은 본 연구팀에 의해서 최초로 보고된 새로운 scaffold를 가진 화합물이며 벼도열병균(*Magnaporthe grisea*, RCB)에 대한 선택적인 항균력이 우수하다(Hahn 등, 1997). 본 저자는 선도화합물(lead compound) 1의 구조-활성 관계를 알아보기 위하여 1의 카르복시아닐리드기의 페닐기와 질소원자 사이에 메틸렌기가 포함된 2, 및 1의 이미노기의 질소원자와 페닐기 사이에 메틸렌기가 포함된 3의 합성을 보고한 바 있다(Hahn 등, 2001a; Hahn 등, 2001b). 본 연구에서는 1의 분자 수정(molecular modification)을 통해 생물활성 증대를 도모하기 위하여 isosterism의 개념(Patani와 Lavoie, 1996)을 이용한 새로운 화학 구조를 가진 화합물을 디자인하였다. Isostere는 같은 원자가 (또는 최외각 전자수)를 가지고 있는 원자 또는 원자단을 말하는 것으로서, (Patrick, 2001) 이러한 isosteric 변환은 화합물의 크기, 모양, 전자 분포, 친지성, 화학 반응성, 수소 결합의 세기 등을 변화시킬 수

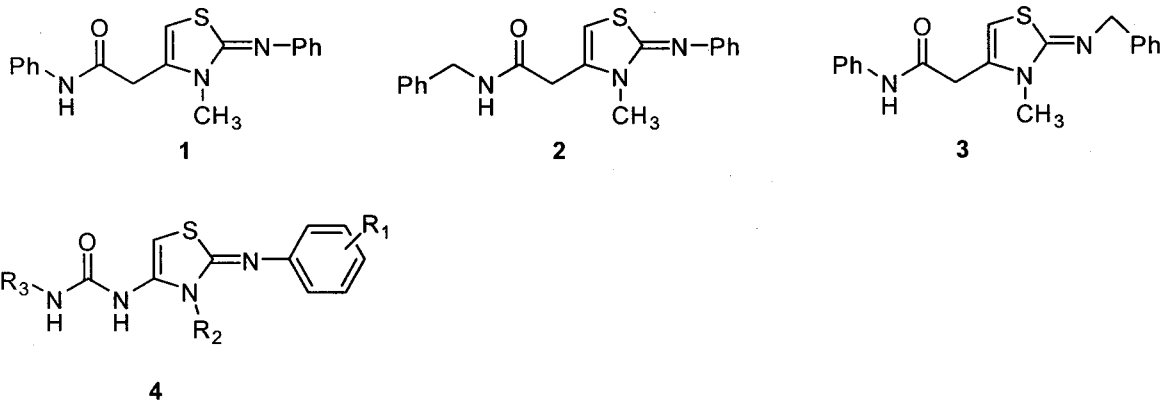
있어서 생물활성에 영향을 미칠 수 있다. 그 예로 OH를 SH, NH₂, CH₃ 또는 O를 S, NH, CH₂로 치환하는 것이 있다. 본 연구에서는 화합물 1의 CH₂가 NH로 치환된 화합물 4를 합성하고, 대표적인 식물병원균, 벼 도열병, 벼 잎집무늬마름병, 오이 잭빛곰팡이병, 토마토 역병, 밀 붉은녹병, 보리 흰가루병 등 6종에 대한 항균력(*in vivo*)을 시험하여 이들로부터 1,3-thiazoline 유도체의 구조-활성 관계를 수립하는데 도움을 주고자 한다. 화합물 4는 2-imino-1,3-thiazoline scaffold를 갖고 있을 뿐 만 아니라 같은 분자내에 urea기능기를 갖고 있어서 다양한 생물활성이 기대된다.

재료 및 방법

합성

녹는점은 Thomas Hoover Capillary melting point apparatus를 이용하여 측정하였다. 수소 핵자기공명스펙트럼(¹H NMR, 300 MHz)은 Varian Gemini 300 또는 Varian Unity Plus 300을 사용하였으며, tetramethylsilane을 표준물질로 하여 δ 값으로 표기하였다. 용매

*연락처



는 일급시약을 사용하였으며, 시약은 Aldrich Chem. Co.와 Tokyo Chem. Industry Co.에서 구입하여 사용하였다.

3-Methyl-4-[(N-(2-methoxyphenyl)carbamoyl)imino-2-(4-methoxyphenyl)imino-1,3-thiazolidine (8a)의 합성 (일반적인 방법).

N-(4-methoxyphenyl)-N'-methylthiourea (5)(1.96 g 0.01 mol)의 에탄올 (50 mL) 용액에 bromoacetonitrile (0.70 mL, 0.01 mmol)을 첨가시킨 후 7시간동안 상온에서 교반하여 생성된 하얀색 침전물을 여과한 후 에틸 에테르로 씻고 건조하여 4-imino-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)imino-1,3-thiazolidine hydrobromide (6)(2.02 g, 64%)을 얻었다. 이 브롬산염 6 (1.48 g, 4.7 mmol)을 1N 가성소다수에 녹인 후 메틸렌클로라이드 용액으로 추출한 다음 건조(무수황산마그네슘) 하였다. 용매를 감압증발로 제거한 다음 생성된 잔여물을 N,N-dimethylformamide (10 mL) 용액에 녹인 다음 2-methoxyphenyl isocyanate (0.63 mL, 4.7 mmol)를 가하여 2시간 동안 상온에서 교반하여 생성된 고체를 여과하였다. 이것을 에탄올에서 재결정하여 백색 고체인 8a (1.17 g, 65%)를 얻었다.

항균활성 검증실험

약제처리방법은 약제를 10% acetone에 녹여 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 다음식에 따라 구하였다.

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

1. 벼 도열병(Rice Blast : RCB)에 대한 시험

병원균인 *Magnaporthe grisea* KJ 301 균주를 잘려한 천배지(rice polish 20 g, dextrose 10 g, agar 15 g, 증류수 1 L)에 접종하여 25°C 배양기에서 2주간 배양하였다. 병원균이 자란 배지를 rubber polishman으로 배지 표면을 긁어 기중 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 풍건시킨 후, 병균접종은 형성시킨 분생포자를 살균증류수를 이용하여 일정농도의 포자현탁액(10⁶ 포자/mL)을 만든 뒤 유묘에 흘려내릴 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 1L 배양병에 넣고 멸균한 후 *Rhizoctonia solani* AG-1 균을 접종한 후 25°C 배양기에서 7일간 배양하였다. 낙동벼(3-4엽기)에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후, 병접종은 배양된 균사덩어리를 적당하게 잘게 마쇄하여 벼가 자란 뜻드에 고르게 접종하여 습실상에서 1일간 배양후 상대습도 80% 이상인 항온항습실에서 4일간 둔 뒤 병발생

을 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 감자한천 배지에 접종하여 25°C 암상태의 항온기에서 7일간 배양한 후 하루에 12시간 썩 광암을 교차하면서 다시 6일 동안 배양하여 포자를 형성시켰다. 본엽 1엽기의 오이 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후, 병 접종은 배지에 형성된 포자를 potato dextrose broth로 수확하여 혈구계를 사용하여 포자농도를 10⁶ 포자/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 썩 조사하면서 다시 7일 동안 배양하여 유주자낭을 형성시켰다. 2-3엽기의 토마토 유묘에 약제 처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 병균 접종은 형성된 유주자낭을 살균증류수를 첨가하여 수확하고 광학 현미경에서 혈구계로 유주자낭을 조사하여 10⁵ 유주자낭/mL의 현탁액을 만들어 13°C에서 2.5시간 동안 저온 처리하여 유주자를 유출시킨 후 약제 처리된 토마토 유묘(2엽기)에 분무 접종하였다. 병균을 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 면적을 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 5립씩

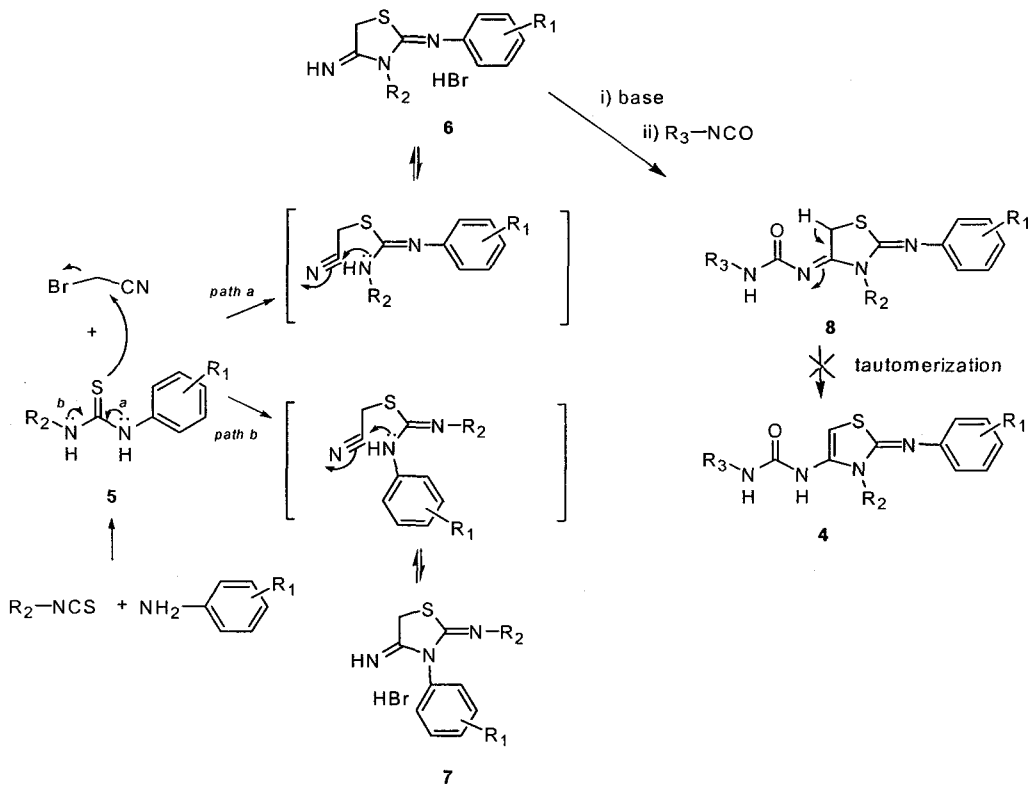
의 밀 종자(품종:조광)를 파종하여 온실에서 8일간 재배한 일엽기 밀 유묘에 약제처리를 하고 1일 동안 풍건시킨 후 포자현탁액(포자 0.67 g/L)을 접종하였다. 접종된 밀유묘는 20°C의 습실 상에서 1일간 습식 처리한 후 20°C 항온 항습실로 옮겨서 발병을 유도하고 접종한지 7일 후에 병반 면적을 조사하였다.

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

병원균인 *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*는 활물기생균이므로, 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 병반면적을 조사하였다.

결과 및 고찰

본 연구의 전체적인 합성 반응을 Scheme 1에 나타내었다. *N*-alkyl thiourea 유도체 5는 알려진 방법인, alkyl isothiocyanate와 aniline 유도체를 에탄올 용액 중에서 가열 환류하여 얻었다(Kavalek 등, 1985). Thiourea 5와 bromoacetonitrile의 반응에 의하여 2가지의 구조 이성질체의 생성이 가능하다. 즉, 화합물 5의 페닐기에 인접한 질소 원자의 도움으로 황 원자의 친핵적 공격이 진행된 경우(path a)에는 화합물 6이 생성되고, 알킬기에 인접한 질소 원자의 도움으로 황 원자의 친핵적 공격이 이루어질 경우(path b) 화합물 7이 생성될 수 있다. 실제로 이 반응을 아세트나이트릴, 메틸렌클로라이드, 테트라하이드로퓨란 또는 아세톤 등의 용액 중에서 반응시켜 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 6과 이것의 구조이성질체인 7의 혼합물(약 1:1)을 얻었다. 화합물 6과 7의 구조는 이들 화합물의 ¹H NMR에서 나타난 *N*-CH₃기의 각각의 chemical shift의 차이에 의하여 구분하였다(Hahn 등, 2001b). 즉, 화합물 6의 *N*-CH₃기는 3.4ppm에서, 화합물 7의 *N*-CH₃기는 3.0ppm에서 각각 단일선을 나타내었다. 생성물 6의 ¹H-NMR에서는 C-5위치의 methylene proton은



Scheme 1. Overall reaction

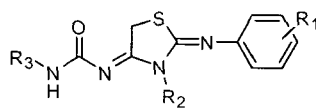
4.5ppm에서 단일선으로 나타난 것으로 보아 이들은 자기적으로 동등(magnetically equivalent)함을 알 수 있었다. 한편, 반응 용매로 에탄올을 사용함으로써 화합물 6이 정량적으로 생성되는 성공적인 위치 선택성(regioselectivity)의 결과를 얻을 수 있었다.

앞에서 기술한 것처럼, 본 연구에서 합성하고자 디자인한 화합물 2-imino-1,3-thiazolidine 4는 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 8의 구조이성질체이며 토토머(tautomer)이다. Thiourea 5와 bromoacetonitrile의 반응에서 생성된 실제 화합물은 브롬산염의 형태 6으로 생성되었기 때문에 이것을 염기(1N 가성소다수 또는 triethylamine)로 처리한 다음 isocyanate 유도체와 반응시켜 상응하는 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 유도체 8을 얻었다. 이것의 ¹H NMR에서 C-5 위치의 methylene proton은 4.5ppm에서 단일선을 나타내는 특징을 나타냈다. 토토머화(tautomerization)반응을 진행시키기 위하여 화합물 8을 산 촉매(*p*-toluenesulfonic acid) 또는 염기 촉매(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 존재 하의 에탄올 용액 중에서 환류하였으나 원하는 화합물 4로 전환되지 않았다. 즉, 예상과 달리 이 반응 조건하에서는 8이 안정하기 때문에 원했던 화합물 4를 얻지 못하였

다. Table 1에 본 연구에서 합성한 2,4-diimino-1,3-thiazolidine 유도체 8의 녹는점, 수율 및 ¹H NMR 데이터를 표기하였다.

본 연구에서 합성한 새로운 화합물 8의 대표적인 6가지 식물병원균, 벼 도열병(*Magnaporthe grisea*, RCB), 벼 잎집무늬마름병(*Rhizoctonia solani*, RSB), 오이 잿빛곰팡이병(*Botrytis cinerea*, CGM), 토마토 역병(*Phytophthora infestans*, TLB), 밀 붉은녹병(*Puccinia recondita*, WLR), 보리 흰가루병(*Erysiphe graminis*, BPM)에 대한 항균활성을 시험(*in vivo*) 하였다. Table 2에 나타낸 바와 같이, 본 연구에서 합성된 화합물 8의 도열병원균에 대한 항균력은 2-phenylimino-1,3-thiazolidine 1 (entry n)의 그것과 비교할 때 매우 낮았으며, 일부 화합물 (entry f, i, j)에서 WLR에 대한 미약한 항균력을 나타냈다. 이 결과로부터 2-phenylimino-1,3-thiazolidine 유도체의 벼 도열병원균에 대한 항균력을 나타내는 데는 2-imino-1,3-thiazolidine moiety가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다. 현재 이 계열의 화합물의 구조-활성 관계에 대한 연구는 진행 중에 있다.

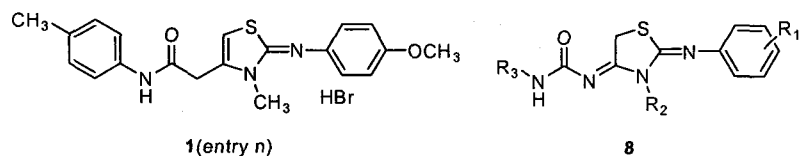
Table 1. The melting points, yield and ¹H NMR data of 2-phenylimino-1,3-thiazolidines **8**



8

entry	R ₁	R ₂	R ₃	m.p.(°C)	yield(%) ^{a)}	¹ H NMR(in DMSO-d ₆)
a	4-OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	160.5~161.5	42	3.32(s, 3H, N-CH ₃) 3.75(s, 3H, 4-OCH ₃) 3.85(s, 3H, 2-OCH ₃) 4.55(s, 2H, 5-CH ₂) 6.89~8.05(m, 8H, ArH) 8.27 (s, 1H, NH)
b	4-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	172.5~173.5	42	0.82~0.87(t, 3H, J=7.0Hz, p-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃) 1.25~1.27(d, 3H, J=7.0Hz, p-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃) 1.56~1.66(m, 2H, p-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃) 2.57~2.64(t, 3H, J=7.0Hz, p-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃) 3.50(s, 3H, N-CH ₃) 3.93(s, 3H, OCH ₃) 4.61(s, 2H, 5-CH ₂) 6.90~8.43(m, 8H, ArH) 7.90(s, 1H, NH)
c	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	192.7~193.8	15	2.30(s, 3H, p-CH ₃) 3.39(s, 3H, N-CH ₃) 4.59(s, 2H, 5-CH ₂) 6.85~7.68(m, 9H, ArH) 9.77(s, 1H, NH)
d	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₆ H ₅	143.4~144.0	36	0.87~0.92(t, 3H, J=7.5Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1.24~1.36(m, 2H, J=7.5Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1.50~1.60(m, 2H, J=7.5Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 2.53~2.58 (t, 2H, J=7.5Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 3.38(s, 3H, N-CH ₃) 4.57(s, 2H, 5-CH ₂) 6.85~7.67(m, 9H, ArH) 9.76(s, 1H, NH)
e	4-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	158.4~161.4	15	3.48(s, 3H, N-CH ₃) 4.64(s, 2H, 5-CH ₂) 6.92~7.56 (m, 10H, ArH and NH)
f	4-CH ₃	CH ₃	t-butyl	oily	19	1.27(s, 9H (CH ₃) ₃) 2.27(s, 3H, p-CH ₃) 3.24(s, 3H, N-CH ₃) 4.31(s, 2H, 5-CH ₂) 6.78~7.15(m, 4H, ArH) 7.04(s, 1H, NH)
g	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-F)	191.1~192.6	26	2.28(s, 3H, p-CH ₃) 3.37(s, 3H, N-CH ₃) 4.57(s, 2H, 5-CH ₂) 6.83~7.69(m, 8H, ArH) 9.82(s, 1H, NH)
h	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-CF ₃)	186.7~189.4	22	2.36(s, 3H, p-CH ₃) 3.49(s, 3H, N-CH ₃) 4.63(s, 2H, 5-CH ₂) 6.89~7.68(m, 8H, ArH) 7.48(s, 1H, NH)
j	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-Cl)	201.1~202.1	42	2.36(s, 3H, p-CH ₃) 3.48(s, 3H, N-CH ₃) 4.61(s, 2H, 5-CH ₂) 6.89~7.51(m, 8H, ArH)
j	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	195.8~198.1	40	2.28(s, 3H, p-CH ₃) 3.35(s, 3H, N-CH ₃) 3.85(s, 3H, OCH ₃) 4.55(s, 2H, 5-CH ₂) 6.83~8.04(m, 8H, ArH) 8.28(s, 1H, NH)
k	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-CH ₃ O)	166.8~170.0	38	2.36(s, 3H, p-CH ₃) 3.48(s, 3H, N-CH ₃) 3.81(s, 3H, OCH ₃) 4.61(s, 2H, 5-CH ₂) 6.88~7.47(m, 9H, ArH)
l	4-OCH ₃	CH(CH ₃)C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	186.4~187.0	40	0.80~0.84(t, 3H, CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH) 1.08~1.10(t, 3H, CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH) 1.43~1.48(m, 2H, CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH) 3.09~3.15(m, 1H, CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH) 3.86(s, 3H, OCH ₃) 4.73(s, 2H, 5-CH ₂) 6.97~7.45(m, 10H, ArH and NH)
m	4-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	190.5~191.9	60	1.02~1.04(d, 6H, CH(CH ₃) ₂) 3.32~3.35(m, 1H, CH(CH ₃) ₂) 3.80(s, 3H, OCH ₃) 4.64(s, 2H, 5-CH ₂) 6.93~7.61(m, 9H, ArH) 9.35 (s, 1H, NH)

^{a)}obtained yields from the compound **6**.

Table 2. Control value of phenylimino-1,3-thiazolidines **8** against major plant pathogenic fungi

entry	R ₁	R ₂	R ₃	Inhibition Activity(% , <i>in vivo</i> , 100 ppm)					
				RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
a	4-OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	0	0	0	0	0	0
b	4-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	0	0	0	0	3	0
c	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	0	0	0	0	3	0
d	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₆ H ₅	0	0	0	0	20	0
e	4-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	0	0	0	0	20	0
f	4-CH ₃	CH ₃	t-butyl	0	0	0	0	53	0
g	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-F)	10	0	0	0	0	0
h	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-CF ₃)	0	0	0	0	0	0
i	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-Cl)	20	0	6	0	60	0
j	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (2-CH ₃ O)	0	0	0	0	53	0
k	4-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ (4-CH ₃ O)	10	5	6	0	20	0
l	4-OCH ₃	CH(CH ₃)C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	0	0	0	0	3	8
m	4-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	0	5	0	0	0	0
n	3-Methyl-4-[N-(4-methylphenyl)carbamoylmethyl]-2-(4-methoxyphenyl)imino-1,3-thiazolidine (1)			100	50	7	0	0	0

RCB: *Magnaporthe grisea*; RSB: *Rhizoctonia solani*; CGM: *Botrytis cinerea*; TLB: *Phytophthora infestans*; WLR: *Puccinia recondita*; BPM: *Erysiphe graminis*.

인용문헌

- Hahn, H.-G., K. D. Nam, B. S. Kim and K. Y. Cho (1997) Synthesis of New 2-Iminothiazolines and Their Antifungal Activities (I) *Agri. Chem. and Biotechnol.* 40:139~143.
- Hahn, H.-G., K. D. Nam, H. Mah and S.-H. Shin (2001a) Synthesis of 2-phenylimino-1,3-thiazolidine hydrochloride salt. *Korean J. Pesticide. Sci.* 5:13~17.
- Hahn, H.-G., S.-H. Shin and H. Mah (2001b) Synthesis of 2-Benzylimino-1,3-thiazolines and Their Structure Determination. *J. Korean Chem. Soc.* 45: 612-615.
- Kavalek, J., J. Jirman and V. Sterba (1985) Kinetic and Mechanism of Rearrangement and Methanolysis of Acylphenylthiourea. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 50:766~778.
- Patani, G. A. and E. J. LaVoie (1996) Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* 96:3147~3176.
- Patrick G. L. (2001) An Introduction to Medicinal Chemistry, 2nd Ed., pp176~177, Oxford University Press, Oxford.

Design of new 1,3-thiazoline derivatives by isosterism and antifungal activity of new 2,4-diimino-1,3-thiazolidines

Hoh-Gyu Hahn^{*}, Kee Dal Nam, Chul-Soo Lim, Heduck Mah¹, Jin-Cheol Kim² and Kwang Yun Cho²(*Organic Chemistry Lab, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea.* ¹*Department of Chemistry, Kyonggi University, Suwon 440-270, Korea, Screening Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong Taejon 305-600, Korea*)

Abstract : For the purpose of a development of new agrochemical fungicides, new compound **4** in which 1,3-thiazoline scaffold as well as urea moiety in the structure was designed through molecular modification of lead compound, 2-imino-1,3-thiazoline based on isosterism. The reaction of *N*-alkylthiourea **5** and bromoacetonitrile in ethanol gave 2,4-diimino-1,3-thiazolidine hydrobromide **6** regioselectively, which was treated with isocyanates gave the corresponding **8** which is tautomer of **4**. Antifungal screening (*in vivo*) of the synthesized compound **8** 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. Antifungal activities against rice blast of the compound **8** were weaker than those of 2-phenylimino-1,3-thiazoline **1**. Some compounds showed weak antifungal activities against wheat leaf rust.

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