

2-Acylaminobenzothiazole 및 Benzothiazolylurea 誘導體의 合成과 生理活性에 관한 研究

李 千 洙·李 正 用·洪 鍾 旭*

啓明大學校 工科大學 化學工學科 *慶北大學校 農科大學 農化學科

(1986년 6월 24일 접수)

Synthesis of 2-Acylaminobenzothiazole and Benzothiazolylurea Derivatives and Their Biological Activities

Chun-Soo Lee, Jung-Yong Lee and Jong-Uck Hong*

Department of Chemical Engineering, College of Engineering, Keimyung University, and

*Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture,

Kyungpook National University, Taegu, Korea

Abstract

2-Acylaminobenzothiazole derivatives were synthesized from 2-aminobenzothiazole and acylchloride. Benzothiazolylurea derivatives were synthesized from 2-aminobenzothiazole and phenylisocyanate.

The products were identified by UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectra with 2-acetamidobenzothiazole(I), 2-propionamidobenzothiazole(II), 2-butamidobenzothiazole(III), 2-benzamidobenzothiazole(IV). The compounds were tested for their phytotoxicity on the germination and seedling growth of rice, radish and green pea plants. It was found that treatment of 500ppm concentration each of 2-acetamidobenzothiazole, 2-propionamidobenzothiazole and 2-butamidobenzothiazole strongly inhibited of seedling growth of the radish and green pea.

序 論

지금까지 研究되어온 生理活性을 갖는 benzothiazole 誘導體는 amide系와 urea系 benzothiazole 로 나누어 볼 수 있다.

Urea系 benzothiazole 誘導體는 주로 herbicide 로 研究開發되었고, amide系 benzothiazole 誘導體는 抗菌性 化學療法劑로 研究開發되었다.

예로서 Jarczyky¹⁾에 의하여 합성된 methylbenz-

othiazuron은 선택성 除草作用⁴⁻⁶⁾을 갖는 urea系 化學的 구조를 가지는 benzothiazolylurea系이다.

Amide系 benzothiazole의 예로서 高取와 上田²⁾은 2-benzamidobenzothiazole과 2-benzoylamino-6-methylbenzothiazole을 合成한 바 있다. 任³⁾은 furamidobenzothiazole 誘導體가 β -streptococcus에 강력한 抗菌作用⁸⁻¹⁰⁾을 가진다고 報告하였으며, 5-chloro-4-methyl-2-propionamido-1,3-thiazole⁷⁾은 amide系 구조를 가진 化合物이나 非호르몬 接觸性 除草作用을 가진 除草劑로 사용되고 있다.

著者は 이 論文으로 常春洪鍾旭博士님 回甲을 紀念하고 學德을 尊敬하는 뜻을 表합니다.

따라서 본 연구실에서는 이미 2-acylamino-6-substituted benzothiazole¹¹⁾과 2-amino-6-substituted benzothiazole¹²⁾을 합성하고 生理活成을 조사한 바 있다.

이에 본 研究는 低毒性인 生理活性 物質을 얻은 目的으로 2-aminobenzothiazole로부터 2-acylamino-benzothiazole 및 benzothiazolylurea류 化合物을 串中 合成하였으며 이 化合物을 벼, 무우, 녹두作物에 대하여 種子의 發芽와 生育에 미치는 影響을 조사하였다.

實驗方法

1. 分析機器

1) 赤外線 吸收 spectrum : shimadzu IR-430 infrared spectrophotometer (Japan)를 使用하여 KBr 錠劑法으로 測定하였다.

2) 紫外線 吸收 spectrum : Beckman (Model-26) ultraviolet spectrophotometer (U. S. A)를 使用하여 測定하였다.

3) 核磁氣共鳴 spectra : ¹H-NMR과 ¹³C-NMR은 Bruker model Wp 80_{sy} FT NMR을 使用하였다.

2. 合成方法

1) 2-Acetamidobenzothiazole (I)의 合成
2-Aminobenzothiazole의 0.005M (0.751g)과 5ml의 pyridine을 20ml의 THF에 加하여 완전히 녹인 다음 여기에 acetyl chloride을 0°C를 維持하면서 천천히 가한다. 그리고 실온에서 1時間 攪拌한 다음 65°C에서 4時間 reflux시킨다. 反應이 完結되면 反應混合物를 氷水 300ml에 서서히 가하여 析出된 生成物을 여취하고 數回 冷水로 洗滌한 다음 실온에서 건조시킨다. 미색의 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶하여 흰색의 針狀結晶을 얻었다.

수획량 : 0.69g (72%) mp : 198°C

IR_{Max}^{KBr} cm⁻¹ : 3280(-NH-), 3150(Ar-H),

1620(C=O), 1590(C=C)

NMR_{TMS}^{DMSD-d₆} ppm : ¹H : 7.2-8.1(4H Ar-H),

2.2(3H-CH₃),

12.2(IH-NH)

¹³C : 22.5(-CH₃), 170(C=O),

158.5(-C=N),

121-149(Ar-C)

UV_{Max}^{EtOH} nm : 273 (logε=4.64)

2) 2-Propionamidobenzothiazole (II)의 合成
2-Aminobenzothiazole 0.005M (0.751g)과 propionyl chloride을 1)와 동일한 方法으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 흰색의 prism 結晶을 얻었다.

수획량 : 0.641g (62%) mp=193°C

IR_{Max}^{KBr} cm⁻¹ : 3250 (-NH-), 3100(Ar-H),

1690, 1540(C=O) 1270(C-N),

1600(C=C)

NMR_{TMS}^{CDCl₃} ppm : ¹H : 8.1-8.9(4H Ar-H),

2.2((2H-CH₂) 3.5(3H-CH₃),

12.2(IH-NH)

¹³C : 9.1(-CH₃), 28.5(-CH₂),

173(C=O) 158(-C=N),

121-149(Ar-C)

UV_{Max}^{EtOH} nm : 273.3 (logε=4.7)

3) 2-Butamidobenzothiazole (III)의 合成
2-Aminobenzothiazole 0.005M (0.751g)과 butyl chloride를 1)와 동일한 方法으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 흰색의 針狀結晶을 얻었다.

수획량 : 0.81g (73%) mp : 210°C

IR_{Max}^{KBr} cm⁻¹ : 3160(Ar-H), 3400(-NH-),

1650(C=O), 1570(C=C),

1300(C-N)

NMR_{TMS}^{DMSO-d₆} ppm : ¹H : 7.2-8.1(4H Ar-H),

1.6(2H-CH₂)

2.5(2H-CH₂),

0.9(3H-CH₃)

UV_{Max}^{EtOH} nm : 273 (logε=4.83)

4) 2-Benzamidobenzothiazole (IV)의 合成
2-Aminobenzothiazole 0.005M (0.751g)과 benzoyl chloride를 1)와 동일한 方法으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 흰색의 prism 結晶을 얻었다.

수획량 : 0.92g (72%) mp : 267°C

IR_{Max}^{KBr} cm⁻¹ : 3100(Ar-H), 3250(-NH-),

1670(C=O), 1550(C=C),

1290(C-N)

NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$ ppm : 7.2~8.3(9H Ar-H)

12.9(IH-NH-)

5) 1-Phenyl-3-(2-benzothiazolyl)-Urea (V)의
합성

2-Aminobenzothiazole 0.005M(0.751g)과 phenyl isocyanate를 1)와 동일한 방법으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 흰색의 prism 結晶을 얻었다.

수획량 : 0.92g(68%) mp : 278°C

6) 1-o-Phenyl-3-(2-benzothiazolyl)-Urea (VI)의
합성

0.005M의 2-aminobenzothiazole과 o-phenyl isocyanate를 1)와 동일한 방법으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 흰색의 prism 結晶을 얻었다.

수획량 : 1.02g(67%) mp : 255°C

7) 1-m-Phenyl-3-(2-benzothiazolyl)-Urea(VII)의
합성

2-Aminobenzothiazole 0.005M과 m-phenyl isocyanate를 1)와 동일한 방법으로 反應시켜 얻은 結晶體를 ethylalcohol에서 再結晶시켜 미색의 prism 結晶을 얻었다.

수획량 : 0.92g(72%) mp : 120°C

3. 生理活性 實驗

1) 種子發芽 實驗

Filterpaper를 petri dish(直徑9cm)에 깔고 健全하고 充實한 種子 20個씩을 넣고 各 濃度別로 (100ppm, 300ppm, 500ppm) 處理하며 (30°C유지) 恒溫槽에서 6는 4일간, 무우와 녹두는 各 3일간 發芽시켰다. 발아기간에는 마르지 않을 정도의 蒸溜水를 주었으며 control區에는 蒸溜水 만으로 處理하였다.

發芽阻害 活性의 評價는 control區의 發芽된 種子에 대한 百分率로 表示하였다. 生理活性에 使用한 種子는 市販 무우種子, (品種 : 진주대평무우) 버種子, (品種 : 밀양 13호), 녹두種子(品種 : 재래종)를 使用하였다.

2) 種子生育 實驗

各 植物種子를 發芽시킨 다음 各 濃度別로 處理된 petridish에서 6는 4일간, 무우, 녹두는 3일간 1)과 동일한 조건으로 生育시켰다.

生育阻害 活性의 評價는 줄기와 뿌리部分의 長이를 測定한 control區의 平均値에 대한 百分率로 表示하였다.

結果 및 考察

1. 合成 및 確認

2-Aminobenzothiazole과 acylchloride류 化合物로부터 4種의 化合物(I~W)을 얻었다.

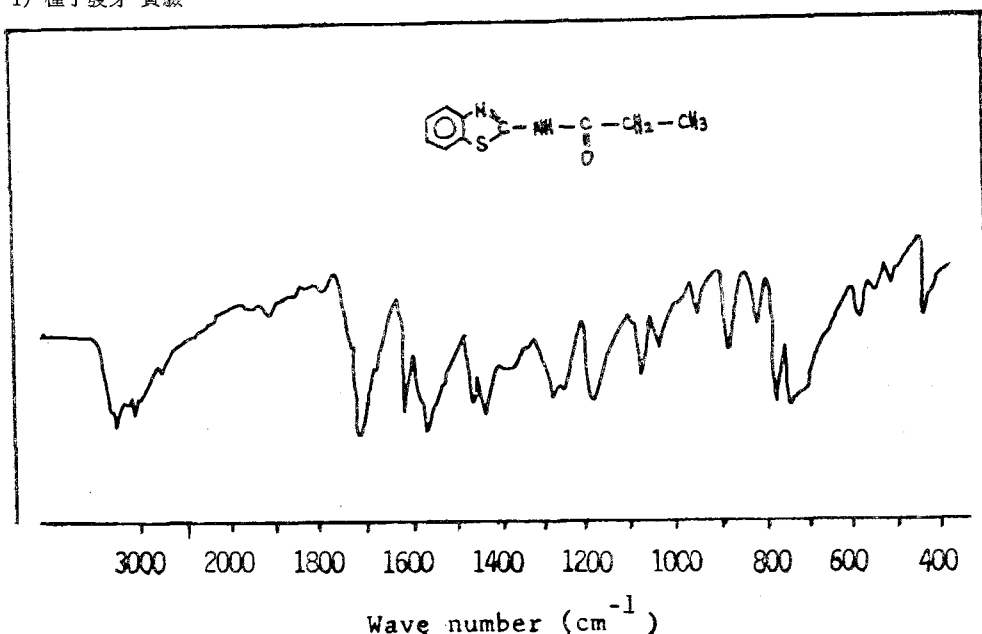
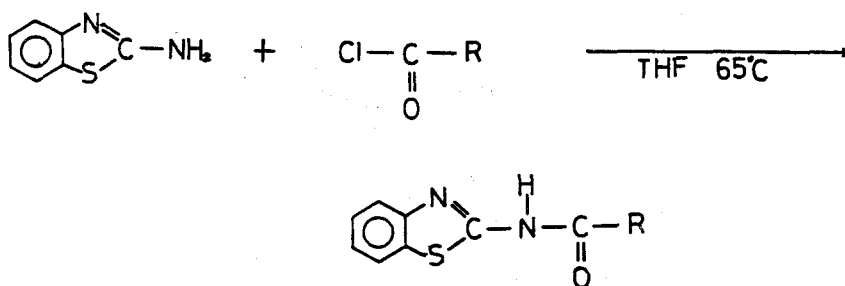


Fig. 1. IR spectrum of 2-propionamidobenzothiazole

그 合成經路는 다음과 같다.



R : CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, C₆H₅

그리고 2-aminobenzothiazole과 phenyl isocyanate류로 부터 3種의 化合物(V~VII)을 얻었다.

그 合成經路는 다음과 같다.

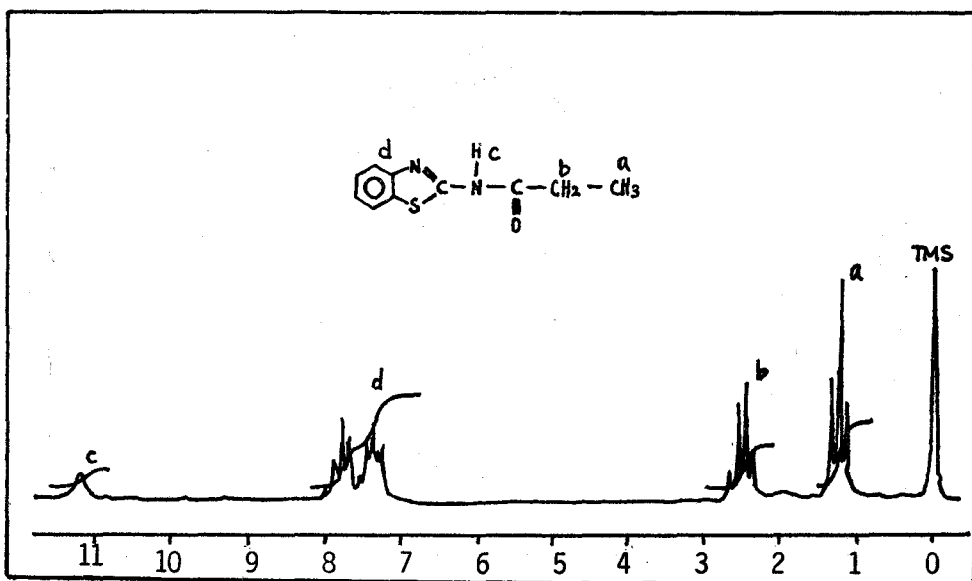
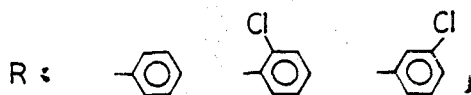
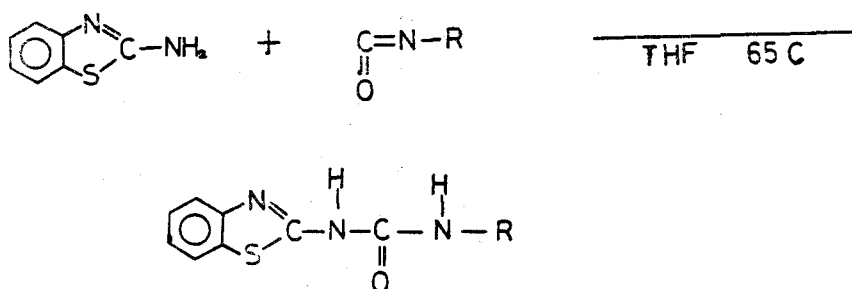


Fig. 2. NMR spectrum of 2-propionamidobenzothiazole

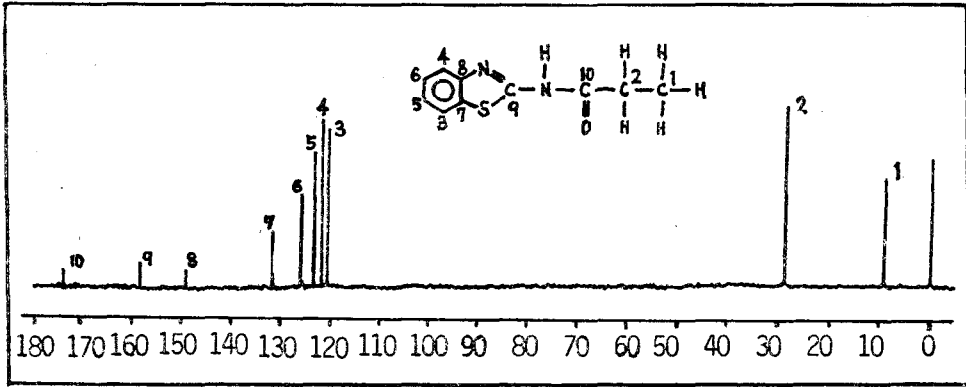


Fig. 3. ^{13}C -NMR spectrum of 2-propionamidobenzothiazole

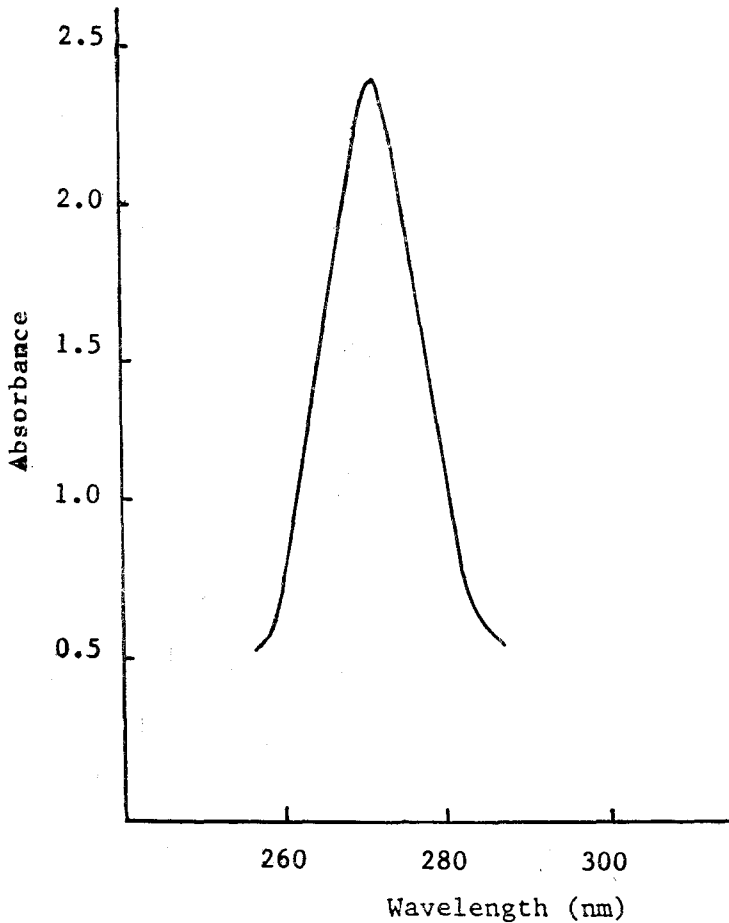


Fig. 4. UV spectrum of propionamidobenzothiazole

Fig. 1은 2-propionamidobenzothiazole의 IR spectrum이다. $-\text{CONH}-$ 의 $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動에 의한 吸光帶가 1680cm^{-1} 에, $-\text{NH}-$ 伸縮振動에 의한 吸光帶

가 3350cm^{-1} 에서, $\text{Ar}-\text{H}$ 의 吸光帶가 3150cm^{-1} 그리고 $\text{C}=\text{C}$ 는 1600cm^{-1} 에서 그 peak를 볼 수 있다.

Fig. 2는 2-propionamidobenzothiazole 誘導體를

CDCl₃에 녹여 TMS를 internal standard로서測定한 NMR spectrum이다. -CH₂-CH₃의 methyl group의 proton은 2.3ppm에서 triplet로, methylene group의 proton은 3.5ppm에서 quartet로 나타났고, benzothiazole의 proton은 8.2~9.1ppm에서 multiplet로 나타났다.

Fig. 3은 2-propionamidobenzothiazole을 CDCl₃에 녹여 TMS를 internal standard로서測定한 ¹³C-NMR spectrum이다. -CH₂-CH₃의 methyl group의 carbon은 8.9ppm에서, methylene group의 carbon은 28ppm에서 그 peak가 나타났으며 다른 carbon은 Fig. 3에서 보는바와 같다.

Fig. 4는 2-propionamidobenzothiazole을 ethyl alcohol에 녹여 調査한 UV spectrum이다. 最大吸光帶가 273.3nm 부근에 나타나는 것을 볼 수 있다.

以上の 機器分析 結果로부터 合成된 化合物은 각각 2-acetamidobenzothiazole (I), 2-propiona-

midobenzothiazole (II), 2-butamidobenzothiazole (III), 2-benzamidobenzothiazole (IV) 등으로 確認되었다.

2. 生理活性

합성한 化合物(I~VII)을 濃度別로 植物種子의 發芽 및 生育活性 實驗을 한 結果는 다음과 같다.

Table 1은 2-acylamino benzothiazole 및 benzothiazolyl urea 誘導體가 벼, 무우, 녹두種子의 發芽에 미치는 影響을 濃度別로(100ppm, 300ppm, 500ppm) 調査한 結果이다.

벼, 무우, 녹두種子에 대하여는 影響이 적었으나 濃度가 증가함에 따라 發芽抑制율이 증가하였다.

Table 2는 2-acylamino benzothiazole 및 benzothiazolyl urea 誘導體가 各 植物種子의 生育(줄기部分)에 미치는 影響을 濃度別로 (100ppm, 300ppm, 500ppm) 調査한 結果이다.

Table 1. Inhibiting rate of germination(%)

No.	Chemical Structure	Concentration (ppm)	Plant		
			Rice	Radish	Green pea
I	-CH ₃	100	11	12	11
		300	16	22	12
		500	22	27	17
II	-CH ₂ CH ₃	100	11	11	12
		300	16	16	23
		500	16	16	27
III	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	100	16	11	12
		300	22	22	12
		500	22	27	23
IV	-C ₆ H ₅	100	16	11	12
		300	22	16	17
		500	22	22	23
V		100	6	6	6
		300	6	6	11
		500	12	17	11
VI		100	6	6	6
		300	6	12	11
		500	12	17	16
VII		100	6	6	6
		300	12	12	16
		500	12	17	16

Table 2. Inhibiting rate of plant growth(%)

No.	Chemical Structure	Concentration (ppm)	Stem		
			Rice	Radish	Green pea
I		100	14	46	50
		300	20	64	80
		500	20	82	90
II		100	7	64	30
		300	14	65	80
		500	27	82	80
III		100	20	65	20
		300	20	65	50
		500	27	93	80
IV		100	14	46	30
		300	20	65	60
		500	27	73	80
V		100	3	25	19
		300	16	34	28
		500	22	34	46
VI		100	4	29	19
		300	12	32	28
		500	22	34	30
VII		100	6	25	28
		300	12	34	28
		500	24	50	46

各化合物은 벼에는 크게 影響을 주지 않았고 무우와 녹두에 강한 生育抑制 現象을 나타내었다. 특히 2-acetamidobenzothiazole, 2-propionamidobenzothiazole 그리고 2-butamidobenzothiazole의 各 500ppm에서 무우와 녹두에 선택적인 生理活性을 나타내었다.

Table 3은 2-acylaminobenzothiazole 및 benzothiazolyl urea 誘導體가 各 植物種子의 生育(뿌리部分)에 미치는 影響을 濃度別로 (100ppm, 300ppm, 500ppm)로 調査한 結果이다.

줄기에서와 마찬가지로 벼에는 크게 影響을 주지 않았고 무우와 녹두에 선택적 生理活性을 나타내었다.

結 論

2-Aminobenzothiazole과 acylchloride 류 또는 phenyl isocyanate류로부터 각각 2-acylaminoben-

zothiazole 誘導體와 benzothiazolyl urea류 誘導體를 合成하였다.

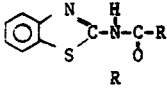
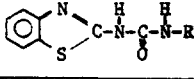



이 化合物들을 IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR 등의 機器分析에 의하여 物質의 構造를 確認하였다.

合成한 化合物들의 벼, 무우, 녹두作物에 대한 發芽 및 生育抑制 效果를 調査한 結果는 아래와 같다.

全般的으로 發芽에 있어서는 影響이 적었으나 濃度가 증가함에 따라 발아억제율이 증가하였고 生育에 있어서 各 化合物은 벼에 크게 影響을 주지 않았으나 무우와 녹두에는 강한 生育抑制 現象을 나타내었다.

특히 2-acetamidobenzothiazole 500ppm과 2-propionamidobenzothiazole 500ppm 그리고 2-butamidobenzothiazole 500ppm에서 무우와 녹두에 선택적인 강한 生理活性을 나타내었다.

Table 3. Inhibiting rate of plant growth(%)

No.		Concentration (ppm)	Root		
			Rice	Radish	Green Pea
I	-CH ₃	100	23	69	66
		300	23	87	84
		500	24	95	88
II	-CH ₂ CH ₃	100	12	82	66
		300	23	88	67
		500	23	91	88
III	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	100	12	78	66
		300	23	78	67
		500	23	94	87
IV	-C ₆ H ₅	100	12	73	45
		300	23	78	66
		500	34	87	67
					
V		100	6	39	17
		300	12	62	34
		500	22	62	50
VI		100	2	31	9
		300	12	54	17
		500	18	62	34
VII		100	3	39	17
		300	12	60	34
		500	18	63	50

參考文獻

1. H. J. Jarczyk, Pflanzenschutz-Nachrichten 22 (1972).
2. 高取, 上田: 藥學, 71: 1373(1951).
3. C. B. Yim: 中央醫學, 24: 2(1973).
4. Noguchi, Teruhisa, et al., Brit. Pat 1, 309, 336.
5. Bayer. A. G. Fr.: Pat: 2, 150, 183(1973); C. A 79, 78783h(1973).
6. Kano, Saburo, et al. (Nippon Soda Co Ltd): Jap. Pat 73, 20, 549(1973). C. A 80, 3497e

(1974).

7. 松中昭一, 中材拓: 雜草研究, 13: 29(1972).
8. Mayer R. L., P. C. Eisma, T. Gisi, et al.: Proc. Soc. Exptl. Biol Med, 82: 769(1953).
9. Mousseron, et al.: Brit., Pat, 1, 123, 2447 (1968).
10. Y. Shigetaka, Aokimotoi, et al: Yaku gaku zasshi, 91: 141, 467(1971).
11. 李千洙, 金政培: 啓大產業技術研究論文報告集, 4: 1(1983).
12. 待相韓, 李千洙: 啓大產業技術研究論文報告集, 3: 101(1981).