

## 3-(Benzothiazol-2-yl)-1-Methyl Urea 誘導體의 合成과 生理活性에 關한 研究

洪茂基 · 鄭永浩 · 朴英善 · 吳世文

農村振興廳 農藥研究所

(1987년 7월 21일 수리)

## Synthesis of 3-(Benzothiazol-2-yl)-1-Methyl Urea Derivatives and Their Biological Activities

Moo-Ki Hong, Young-Ho Jeong, Young-Sun Park and Se-Mun Oh

Agricultural Chemicals Research Institute, Rural Development  
Administration, Suwon, Korea

### Abstract

Some derivatives of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea were synthesized by reaction of methyl isocyanate with 2-aminobenzothiazole derivatives prepared by thiocyanation of various substituted anilines. The compounds synthesized were identified by IR, NMR and mass spectra as 3-(5-methyl benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(5,6-dimethyl benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-ethyl benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-methoxy benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-chloro benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, and 3-(5,6-dichloro benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea. These compounds were subjected to the test for pre-emergence herbicidal activity in the pots with wettable powder formulation. All of these compounds showed pre-emergence herbicidal activity on the grasses (*Digitaria adscendens* HENR and *Setaria viridis* P. BEAUV) and broad-leaf weeds (*Portulaca oleraces* L. and *Chenopodium album* L.) at the dosage of 800g a.i. per 10a. Of the 6 compounds, 3-(6-ethyl benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea showed the highest herbicidal effect on both the grasses and broad-leaf weeds. Even at the rate of 50g a.i. per 10a, this compound inhibited the growth of grasses, selectively.

### 序 論

尿素系 除草劑는 1951年 美國의 Du Pont社에 依해 開發된 fenuron이 根幹이 되어 發展된 除草劑로서 그 以後 diuron(Du Pont), linuron(Hoeschst), siduron(Du Pont), karbutilate(FMC) 등 많은 尿素系 化合物이 除草劑로 實用化되었다. 特히 最近에는 sulfonyl 基를 尿素系 化合物에 導入하여 合成한 chloresulfuron(Du Pont), sulfometuron(Du Pont) 등은 그 生理活性이 매우 높아 極微量으로

도 卓越한 殺草效果를 보이며 他尿素系 除草劑와 마찬가지로 人畜에 對한 毒性이 낮고 土壤 殘留性 및 環境汚染을 最少化할 수 있는 새로운 型의 尿素系 除草劑로 發展되어 왔다.

尿素系 除草劑는 monuron, linuron, chlorbromuron, metoxuron 등의 phenyl urea 型과 tebutiuron, buthidazole 등의 複素環 置換 urea 型으로 크게 나눌 수 있다. 複素環 置換體로서 2-aminobenzothiazole은 1880年代 Hoffmann<sup>1)</sup>에 依해서 合成된 以來 이 化合物을 母核으로 하는 여러가지 誘導體들이 合成되었으며 이들 誘導體들의 抗菌作

用, 抗 virus 作用, 殺草作用 等에 關한 研究가 活潑하게 進行되어 왔다.

2-Aminobenzothiazole 및 2-alkylaminobenzothiazole의 6位에 alkyl 基를 置換한 誘導體는 抗菌作用을 發現한다고 報告하였으며<sup>2-4)</sup> 또한 2-aminobenzothiazole과 그의 各種 halogen 誘導體는 抗 virus 作用을 보이코<sup>5)</sup>, 2-aminobenzothiazole 및 2-methylaminobenzothiazole에 methylisocyanate의 附加反應 生成物인 benzthiazuron<sup>6,7)</sup> 및 methabenzthiazuron<sup>8-10)</sup>은 強力한 土壤處理用 除草劑로 實用化되어 2-aminobenzothiazole 誘導體의 높은 生物活性이 認定되어 많은 研究가 推進中에 있다.

따라서 著者들은 2-aminobenzothiazole을 基本骨格으로 한 尿素系 除草劑를 開發하기 爲하여 2-aminobenzothiazole의 새로운 誘導體를 合成하고 그 合成品의 生理活性에 對한 試驗 結果를 報告코져 한다.

### 材料 및 方法

#### 1. 尿素系 化合物의 合成

2-Aminobenzothiazole 誘導體는 Randvere<sup>10)</sup>, 徐<sup>11)</sup>등, 鄭等<sup>12)</sup>의 方法에 準하여 *p*-chloroaniline, *p*-ethylaniline, *p*-anisidine, *m*-methylaniline, 3,4-dimethylaniline, 3,4-dichloroaniline의 substituted aniline 各 0.01M와 potassium thiocyanate 0.05M을 acetic acid 20ml에 溶解시켜 20~30°C를 維持하여 攪拌시키면서 冷却 acetic acid 10ml

와 bromine 0.01M 混合液을 徐徐히 加하여 反應시킨다. 反應이 終了된 後 活性炭을 加하여 脫色시키고 濾過하여 濾液을 氷浴中에서 ammonia水로 徐徐히 中和시켜 合成한다. 이와같이 合成된 2-aminobenzothiazole의 各 誘導體 0.01M을 benzene 20~30ml에 溶解시키고 여기에 methylisocyanate 0.05M을 滴加하여 1時間 동안 攪拌하면서 reflux시켜 反應을 終了시킨 後 過量的 petroleum ether을 滴加하여 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea 誘導體를 合成하였다.

#### 2. 合成 化合物의 構造 確認

2-Aminobenzothiazole와 最終產物인 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea 誘導體의 構造 確認은 IR(Shimadzu IR-30)를 利用하여 各 原子團의 伸縮振動에 依한 吸收帶를 測定하고, NMR(Varian FT 80-A, 80MHz)을 利用한 proton의 化學的 移動測定 및 GC/MS(Howlett-Packard 5985 B)에 依한 各 誘導體 및 그 分解物의 質量測定值를 綜合하여 構造를 確認하였다.

#### 3. 合成品의 生物活性 測定

Plastic vat(7×16×7cm)內에 細土를 充填하여 禾本科 雜草인 바랭이(*Digitaria adscendens* HE-NR) 및 강아지풀(*Setaria viridis* P. BEAUV)와 廣葉 雜草인 쇠비름(*Portulaca oleracea* L.) 및 명아주(*Chenopodium album* L.)의 種子 各 30 粒式 播種하고 0.7cm 깊이로 覆土하였다. 播種 1日 後에 表 1의 製造處方에 따라 製劑한 水和劑를 물에

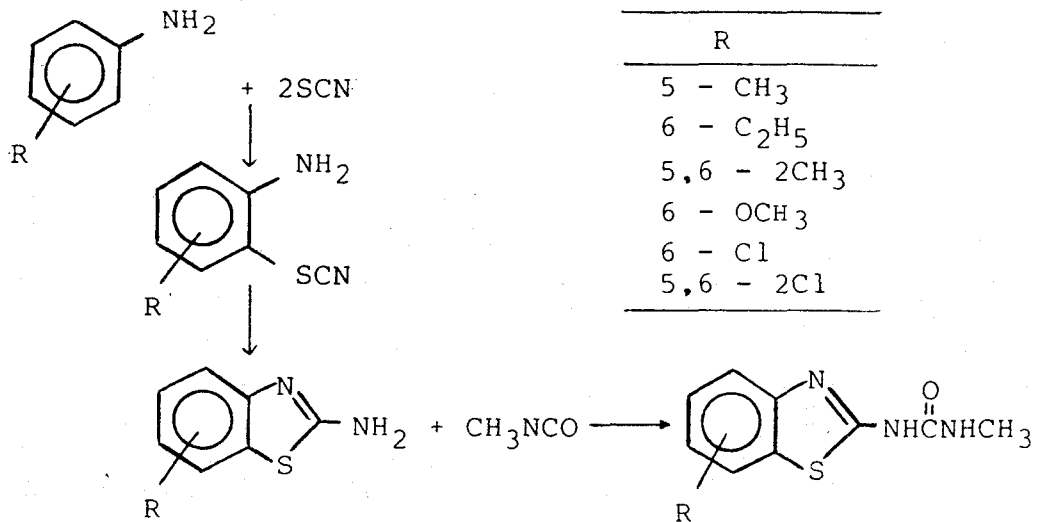


Fig. 1. Synthetic scheme of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea derivatives

**Table 1.** Recipe for wettable powder of chemicals

Materials	Composition (%)
Chemical	50
NK-NK-150	8
White carbon	2
Kaoline	40
Total	100

稀釋하여 10a當 主成分으로 50, 200 및 800g 되게 處理하고 無處理區를 設置하였다. 雜草種子를 播種하고 藥劑를 處理한 plastic vat는 下部로 부터 水分을 供給하여 圃場容水量으로 調節하여 20±2°C의 溫度에서 生育시켰다.

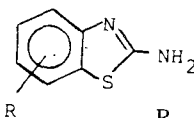
藥劑 處理效果는 播種 20日 後에 遠觀調査에 依해서 調査하였으며 그 基準은 殺草效果가 없는 것 을 0으로 하고 100% 殺草의 境遇에 10으로 하여 10 段階로 하였다.

### 結果 및 考察

#### 1. 合成 및 確認

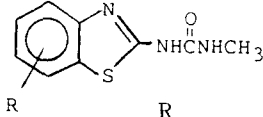
Aniline 誘導體들로부터 thiocyanation 反應에 依해 合成한 6種의 2-aminobenzothiazole 誘導體에 對한 녹는점, 外觀 및 收得率은 表 2에 表示하였으며 이어서 이들을 methylisocyanate 附加反應으로 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea 誘導體 6種을 合成하여 녹는점, 外觀 및 收得率을 表 3에 表示하였다. 最終 化合物인 methyl urea 誘導體들

**Table 2.** General properties of 2-amino benzothiazole derivatives

No.		Mp (°C)	Appearance	Yield (%)
ACRI-S-8416'	5-methyl	79	Colorless needle	81
ACRI-S-8414'	6-ethyl	103	Colorless needle	86
ACRI-S-8411'	5, 6-dimethyl	184~185	White powder	83
ACRI-S-8415'	6-methoxy	163	Colorless needle	83
ACRI-S-8413'	6-chloro	203~205	White power	85
ACRI-S-8412'	5, 6-dichloro	178	White power	82

Note : 1. Recrystallized with 80% methanol  
2. Mp's of the compounds were not corrected

**Table 3.** General properties of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea derivatives

No.		Mp (°C)	Appearance	Yield (%)
ACRI-S-8416	5-methyl	167	White powder	>95%
ACRI-S-8414	6-ethyl	208	White powder	>95%
ACRI-S-8411	5, 6-dimethyl	277*	White powder	>95%
ACRI-S-8415	6-methoxy	275*	White powder	>95%
ACRI-S-8413	6-chloro	285*	White powder	>95%
ACRI-S-8412	5, 6-dichloro	280*	White powder	>95%

\* Decomposition degree

Note : 1. Recrystallized with 70% acetone  
2. Mps of the compounds were not corrected

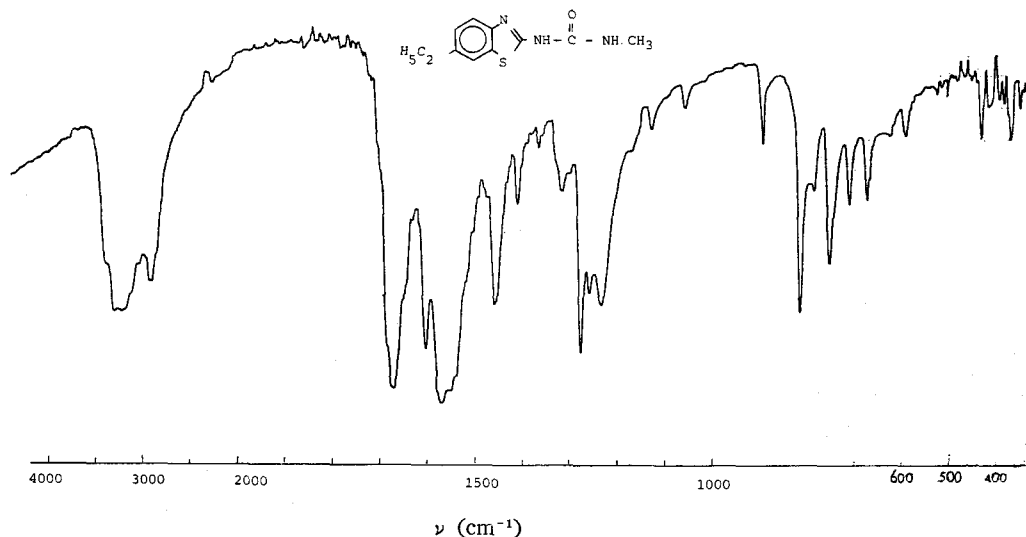


Fig. 2. IR spectrum of the chemical ACRI-S-8414

의 녹는점은 대체로 높았으며 몇가지 化合物은 分解點에 到達하였다. 첫 段階의 thiocyanation 反應에 依한 2-aminobenzothiazole 誘導體들의 收得率은 80% 以上으로 良好한 便이었으며, 두번째인 2-aminobenzothiazole 誘導體로부터 methylisocyanate의 附加反應에 依한 合成은 그 收得率이 95% 以上으로 아주 높았다.

그림 2는 3-(6-ethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea의 IR spectrum이며 6種의 最終 化合物인 methyl urea 誘導體들의 綜合 IR spectrum의 data를 表 4에 表示하였다. 그림 2 및 表 4를 보면 3-(6-ethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea는 —CONH—의 C=O 伸縮振動에 依한 吸收帶가 1685cm<sup>-1</sup>에, —NH— 伸縮振動에 依한 吸收帶가 3300cm<sup>-1</sup>, C=C는 1605cm<sup>-1</sup> 및 1585cm<sup>-1</sup>, 그리

고 C—N은 1460cm<sup>-1</sup>에서 그 peak를 볼 수 있다. 그림 3은 3-(5-methylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea를 CDCl<sub>3</sub>에 녹여서 測定한 NMR spectrum이며 表 5는 이들 誘導體들의 綜合 NMR spectra의 data들이다.

3-(5-Methylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea는 benzothiazole ring의 methyl 基의 proton이 2.45 ppm에서 singlet로, benzothiazole ring의 proton이 7.0~7.6ppm에서 multiplet로, N-CH<sub>3</sub>는 2.85 ppm에서 doublet로, methyl 基 隣接의 NH proton이 4.9ppm에서 넓은 띠 모양의 quartet로, 그리고 benzothiazole ring 隣接의 NH proton이 6.8 ppm에서 넓은 띠의 singlet로 各各 나타났다.

그림 4는 3-(6-methoxybenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea의 mass spectrum이며 表 6은 이들 誘導

Table 4. IR spectral data of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea derivatives

No.	R	R	ν(cm <sup>-1</sup> )				
			NH	C=O	C=C	C—N	C—Cl
ACRI-S-8416	5-methyl		3400	1650	1595 1540	1480	—
ACRI-S-8414	6-ethyl		3300	1685	1605 1585	1460	—
ACRI-S-8411	5,6-dimethyl		3350	1700	1600 1540	1455	—
ACRI-S-8415	6-methoxy		3350	1700	1600 1540	1460	—
ACRI-S-8413	6-chloro		3300	1660	1600 1540	1440	760
ACRI-S-8412	5,6-dichloro		3350	1700	1600 1540	1445	740

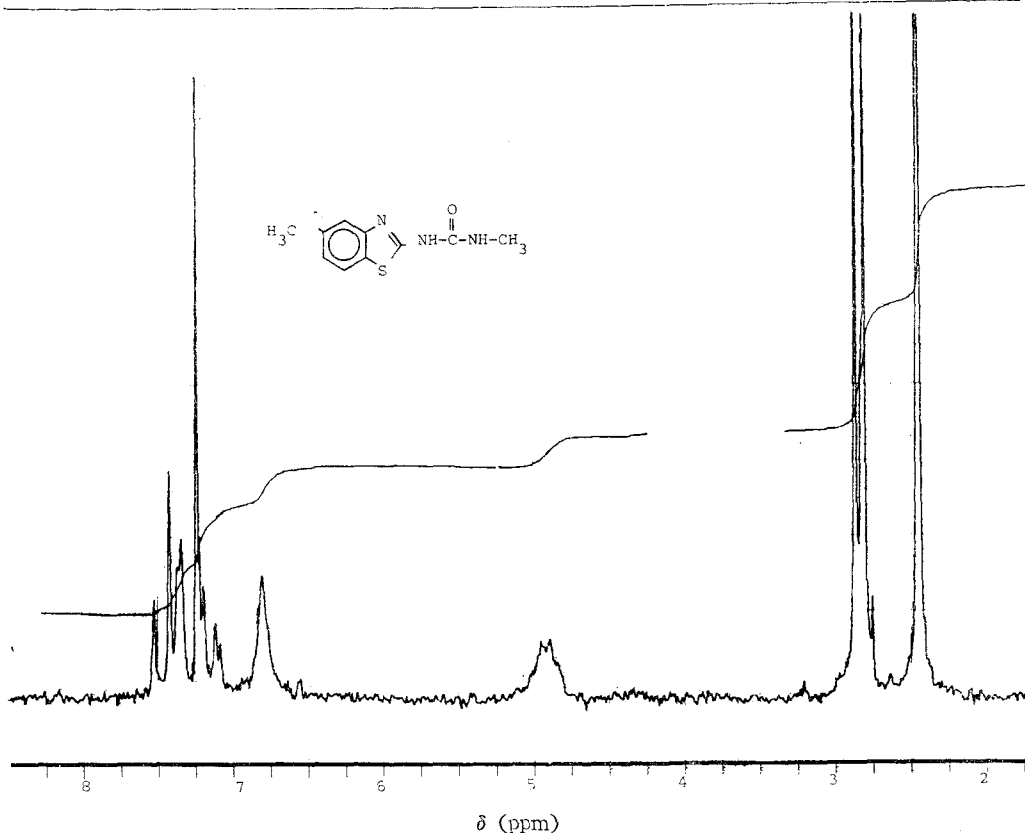


Fig. 3. NMR spectrum of the chemical ACRI-S-8416

體들의 綜合 mass spectra의 data들이다. 3-(6-methoxybenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea는 m/z 237의 分子이온 peak가 分明하였고 計算에 依한 推定 分子量과 同一하였으며, 여기에서 methyl 基가 떨어져 나가서 m/z 222, methoxy 基가 떨어져 나가서 m/z 206, methoxy 基 및 methyl 基가 떨어져 나가서 m/z 191, methyl isocyanate가 떨어져 나가서 m/z 165의 peak를 보였다. 또 表 6

을 보면 化合物 番號 ACRI-S-8412 및 ACRI-S-8413이 推定 分子量과 mass의 分子이온 結果가 相異한데 이는 鹽素의 同位元素인  $^{35}\text{Cl}$ 과  $^{37}\text{Cl}$ 이 3:1로 存在하기 때문에 思料된다.

한편 aniline 誘導體에 對한 thiocyanation 反應은 特異적으로 para 位置에 置換基가 存在할 境遇에는 ortho 位置에 thiocyanato 基가 導入되어 amino 基와 2次的으로 反應하여 보다 熱力學的으

Table 5. NMR spectral data of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea derivatives

No.	R	$\delta$ (ppm)			
		Ar-H	Ar-CH <sub>3</sub>	Ar-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N-CH <sub>3</sub>
ACRI-S-8416	5-methyl	7.0~7.6	2.45	—	2.85
ACRI-S-8414	6-ethyl	7.4~7.7	—	2.7, 1.25	2.95
ACRI-S-8411	5,6-dimethyl	7.3~7.6	2.25	—	2.75
ACRI-S-8415	6-methoxy	6.9~7.7	3.85	—	3.00
ACRI-S-8413	6-chloro	7.3~7.7	—	—	2.80
ACRI-S-8412	5,6-dichloro	7.3~7.7	—	—	2.75

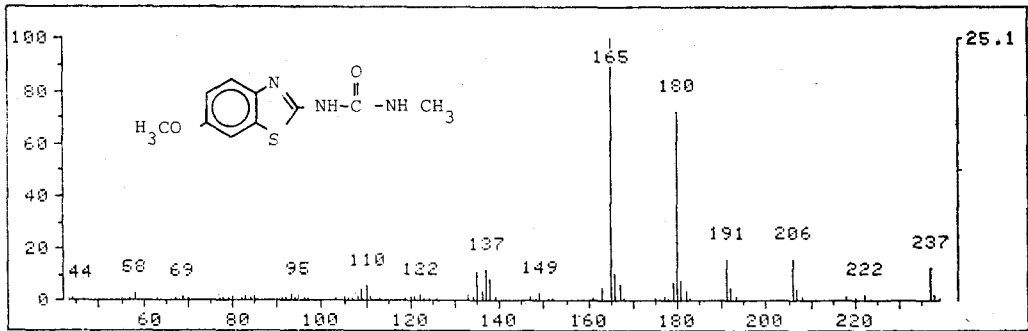


Fig. 4. Mass spectrum of the chemical ACRI-S-8415

Table 6. GC/MS Spectral data of 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea derivatives

No.		MW (g)	Molecular ion m/z	Major fragment ions m/z
ACRI-S-8416	5-methyl	221	221	164, 149, 131, 104, 77
ACRI-S-8414	6-ethyl	235	235	204, 189, 178, 163, 136, 118
ACRI-S-8415	6-methoxy	237	237	206, 191, 180, 165, 137, 110
ACRI-S-8411	5,6-dimethyl	235	235	204, 178, 163, 150, 136, 119
ACRI-S-8413	6-chloro	241.5	241	210, 184, 157, 130, 122
ACRI-S-8412	5,6-dichloro	276	275	244, 218, 191, 183, 164, 156, 120

로 安定한 2-aminobenzothiazole이 生成되는 것으로 알려져 있으며<sup>9-11)</sup>, 3,4-disubstituted aniline의 境遇 또한 置換基의 反對便에 thiocyanato 基가 거의 導入된다고 報告하였다.<sup>12)</sup> 따라서 이와 같은 結果 및 器機分析으로 보아 합

成된 化合物은 各各 3-(5-methylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-ethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-methoxybenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(5,6-dimethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea, 3-(6-chlorobenzothiazol-2-yl)-1-

Table 7. Effect of chemicals synthesized on pre-emergence herbicidal activity

No. of chemicals	Grasses*			Broad-leaf weeds**		
	50	200	800(g a.i./10a)	50	200	800(g a.i./10a)
ACRI-S-8416	0	0	0	0	0	4
ACRI-S-8414	6***	7	9	0	6	9
ACRI-S-8415	0	0	1	0	0	1
ACRI-S-8411	0	0	0	0	0	4
ACRI-S-8413	0	0	0	0	0	2
ACRI-S-8412	0	0	2	0	0	0
Control	0	0	0	0	0	0

\* : *Digitaria adscendens* and *Setaria viridis*  
 \*\* : *Portulaca oleraces* L. and *Chenopodium album* L.  
 \*\*\* : Degree of weeding effect(0~10)

methyl urea 및 3-(5,6-dichlorobenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea로 確認되었다.

## 2. 殺草力 檢定

合成한 化合物 6種의 殺草力 檢定結果는 表 7과 같다.

6種의 化合物 中 3-(6-ethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea는 廣葉 雜草에 強力한 殺草效果를 가진 化合物로서 50g a.i./10a에서 禾本科 雜草의 60% 以上 選擇의 殺草效果가 認定되었으 며, 撒布量이 增加할수록 選擇의 殺草效果는 認定 할 수 없었으나 200g a.i./10a 및 800g a.i./10a에서 各各 70% 및 90%의 殺草效果를 나타내었다.

合成化合物 番號 ACRI-S-8416은 benzothiazole ring에서 5 位置에 methyl 基가 붙은 것으로 800g a.i./10a에서 廣葉 雜草에 40%의 殺草效果, ACRI-S-8411 및 ACRI-S-8413이 800g a.i./10a에서 各各 廣葉 雜草에 40% 및 20% 그리고 ACRI-S-8412는 800g a.i./10a의 撒布量에서 禾本科에 20%의 選擇의 殺草效果가 認定되었다.

## 要 約

Aniline 誘導體로부터 thiocyanation에 의해 2-aminobenzothiazole 誘導體를 合成하였고, 이어서 methylisocyanate의 附加反應에 의하여 3-(benzothiazol-2-yl)-1-methyl urea 誘導體 6種을 合成하여 IR, NMR, GC/MS 등에 의하여 物質의 構造를 確認하였다. 合成한 化合物들의 바랭이, 강아지풀의 禾本科 雜草와 쇠비름, 명아주의 廣葉 雜草에 對하여 50g, 200g, 800g a.i./10a로 發芽前處理를 하여 殺草效果를 調査한 結果는 다음과 같다.

合成한 化合物 6種 모두 發芽前處理劑로서 800g a.i./10a의 撒布量에서 禾本科 또는 廣葉 雜草에 對

하여 殺草效果가 認定되었다. 化合物 番號 ACRI-S-8416, ACRI-S-8411 및 ACRI-S-8413은 800g a.i./10a의 撒布量에서 廣葉 雜草에 效果가 있었으 며 ACRI-S-8412는 禾本科 雜草에 選擇의 殺草效果가 認定되었다. 化合物 番號 ACRI-S-8414 即, 3-(6-ethylbenzothiazol-2-yl)-1-methyl urea는 6種의 化合物 中 가장 強力한 殺草效果를 나타내었 으며 50g a.i./10a의 撒布量에서도 禾本科 雜草에 60%의 選擇의 殺草效果가 認定되었다.

## 參 考 文 獻

1. Hoffmann.: Ber., 12 : 1129 (1880)
2. Davies, W.H. and Sexton, W.A.: J. Biochem., 40 : 331 (1946)
3. Grunberg, E., Soo-Hoo, G., Titsworth, E., Ressetar, D. and Schnitzer, R.T.: Trans. N.Y. Acad. Sci., 13 : 22 (1950)
4. Logemann, W., Almirante, L., Galimberti, S. and Carneri, I. De: Brit. J. Pharmacol., 17 : 286 (1961)
5. Akerfelt, S.: J. Med. Chem., 13 : 1012 (1970)
6. Searle, N.E.: U.S. Pat. 2,756,135 (1956)
7. Farbenfabriken Bayer A.G.: Neth. Appl. 6, 405,138 (1964)
8. Hack, H., Eue, L. and Schaefer, W.: Brit. Pat. 1,085,430 (1967)
9. Pohloudek-Fabini, R. and Lüß, K.D.: Arch. Pharm., 299 : 866 (1966)
10. Randvere, F.V.: Fr. Pat. 1,502,178 (1967).
11. 徐相韓, 李千洙 : 啓大産業研究論文報告集 3 : 101 (1981)
12. 鄭商憲, 鄭源根, 鄭必根, 李南馥 : J. Pharm. Soc. Korea, 20 : 19 (1976)