DAEHAN HWAHAK HWOEJEE
(*Journal of the Korean Chemical Society*)
Vol. 31, No. 5, 1987
Printed in the Republic of Korea

Phenazine 유도체의 합성과 항균성에 관한 연구(제 1 보)

金鍾大† · 金浩植* · 韓盛旭**
영남대학교 이과대학 화학과
*효성여자대학교 사범대학 화학과
**대구전문대학 식품영양과
(1987. 4. 13 접수)

Synthesis and Antimicrobial Activity of Phenazine Derivatives (I)

Jong Dae Kim†, Ho Sik Kim*, and Sung Wook Han**
Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyungsan 632, Korea
**Department of Chemistry, Teacher's College, Hyosung Women's University, Taegu 634, Korea*
***Department of Food and Nutrition, Taegu Junior College, Taegu 630-51, Korea*
(Received April 13, 1987)

요 약. 파라위치에 메톡시, 메틸, 아세틸 및 니트로기를 가진 아닐린유도체를 출발물질로 하여 6-substituted benzofuroxan 유도체를 합성하고, 이들과 4-아미노페놀을 반응시켜 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 류를 합성하였다. 그리고 benzofuroxan 과 4-아미노페놀을 반응시켜 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 도 합성하였다. 이들 phenazine 유도체의 항균성을 희석법에 의하여 최소 발육저지 농도로서 조사하였는데, 전자를 주는 치환기를 가진 phenazine dioxide 유도체들이 전자를 당기는 치환기를 가진 phenazine dioxide 유도체들 보다 항균성이 더 강하였다. 이 사실로부터 phenazine dioxide 유도체에서 치환기의 전자효과와 항균성사이에는 직접적인 연관성이 있다는 것을 알았다.

ABSTRACT. 7-Substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxides were synthesized by the reaction of 4-aminophenol with 6-substituted benzofuroxan derivatives which had been obtained from aniline derivatives bearing methoxy, methyl, acetyl, and nitro group at the para position. 2-Aminophenazine-5, 10-dioxide was also prepared by the reaction of 4-aminophenol with benzofuroxan. The antimicrobial activities of these phenazine dioxide derivatives were investigated in terms of minimum inhibitory concentration by the common twofold dilution technique. It was observed that the antimicrobial activity of the phenazine dioxides bearing electron releasing substituents was stronger than that of those bearing electron withdrawing substituents. From this result, it was concluded that the antimicrobial activity of phenazine dioxide derivative has a direct relationship with the electronic effect of the substituents.

서 론

Psedomonas aeruginosa 의 푸른 색소인 pyocyanine 의 구조가 Wrede[1] 등 에 의해서 처음 보고된 이래 *Pseudomonas* 속에 의해 생산되는 치환된 phenazine 색소들이 많이 알려졌다. Kögl

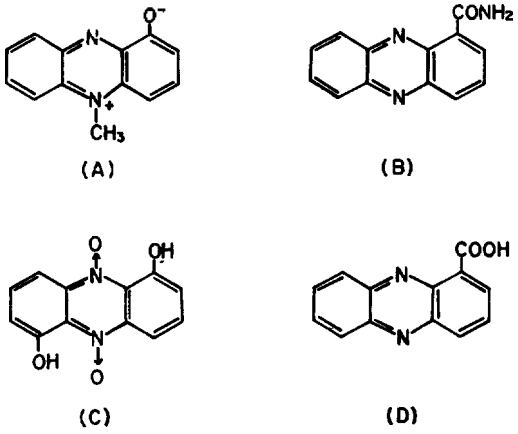


Fig. 1. Structures of (A) pyocyanine, (B) oxychlororaphine, (C) iodinin, and (D) phenazine-1-carboxylic acid.

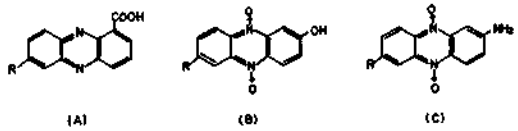
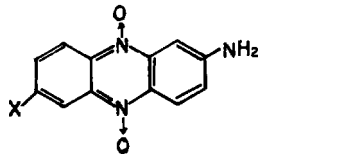


Fig. 2. Structures of (A) 7-alkyl-1-carboxyphenazine, (B) 7-alkyl-2-hydroxyphenazine-5, 10-dioxide, and (C) 7-alkyl-2-aminophenazine-5, 10-dioxide.



(X; OCH_3 , CH_3 , H , $COCH_3$, NO_2)

Fig. 3. Structures of 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide.

등[3]은 *Pseudomonas chlororaphis*에 의해 생산되는 노란 색소인 oxychlororaphine의 구조가 phenazine-1-carboxamide임을 알았으며, Clemo 등[3]은 *Pseudomonas iodina*의 자주색 색소인 iodinin이 1, 6-dihydroxyphenazine-5, 10-dioxide인 것을 알았다. 그리고 Haynes 등[4]은 *Pseudomonas aureofaciens*의 노란색 색소는 phenazine-1-carboxylic acid라는 것을 알았다(*Fig.* 1).

*Pseudomonas*속에 의해 생산되는 치환된 phenazine류는 미생물의 생화학에 흥미롭기 때문에 저자들은 phenazine 고리를 가진 유도체들을 합성해 보려고 시도하였다.

저자들은 3-nitroalkylbenzene류를 anthranilic acid와 반응시켜서 7-alkyl-1-carboxyphenazine을 합성하여 계면활성과 항균성간의 상관관계를 조사하여 본지에 보고[5]한 바 있으며, 일반적으로 3차 아민은 항균성이 거의 없는데 반하여 4차 암모늄염은 항균성이 있다는 사실에 착안하여 phenazine 고리에 있는 질소원자를 4차 암모늄염과 같은 구조의 화합물로 합성하면 보다 강력한 항균성을 가질 것으로 예상하여 7-alkyl-2-hydroxyphenazine-5, 10-dioxide와 7-alkyl-2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 합성하여 알킬기의 종류에 따른 물리적인 성질과 항균성간의 관계를 조사하여 본지에 각각 보고[6]한 바 있다 (*Fig.* 2).

이들 보고에서 저자들은 phenazine dioxide는 일반적인 phenazine 고리를 갖는 유도체보다도 더 강한 항균력을 나타내었고, phenazine 유도체의 항균성은 계면활성과 직접적인 연관성이 없다는 것을 알았다.

본 연구에서는 위의 보고[5,6]들의 경험을 토대로 아닐린유도체들을 출발물질로 하여 아세틸화반응, 니트로화반응, 가수분해 및 디아조화반응을 거쳐 benzofuroxan 유도체들을 합성한 다음 4-아미노페놀과 반응시켜 여러가지 치환기가 도입된 새로운 phenazine dioxide 유도체인 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 합성하였으며, 또한 benzofuroxan과 4-아미노페놀을 반응시켜 2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 합성하였다(*Fig.* 3).

그리고 합성한 phenazine dioxide 유도체에서 치환기의 종류에 따른 항균성을 조사하여 치환기의 전자효과와 항균성간의 상관 관계를 비교 검토하고자 하였다.

실 험

시약 및 기기. 본 실험에서 사용한 시약중 4-메톡시아닐린, 4-메틸아닐린, 4-아세틸아닐린, 4-니트로아닐린, 염산, 초산, 초산무수물, 발연

질산(비중1.5), 아질산 나트륨, 아지드화 나트륨, 실리카겔(Wakogel C-200)등은 Wako, Shinyo, Junsei(일본)제 특급품을 사용하였으며, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 클로로포름등은 Rots(벨기에)제 특급품을 사용하였다. 그리고 4-아미노페놀, 메톡시화 나트륨, benzofuroxan 은 Aldrich(미국)제 특급품을 사용하였다.

합성한 화합물을 확인하는데 사용한 기기는 Melting point apparatus(Haake Buchler Co.), IR spectrophotometer(Perkin-Elmer 753 B), NMR spectrometer(Varian EM 360 L) 및 Elemental analyzer(Perkin-Elmer Model 283)를 사용하였다.

화합물의 합성. 아닐린유도체를 출발물질로 하여 5단계를 거쳐 benzofuroxan 유도체들을 합성하고, 이들 유도체와 4-아미노페놀을 반응시켜 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 류를 합성하였다. 합성한 phenazine dioxide 유도체들의 치환기는 메톡시기, 메틸기, 아세틸기 및 니트로기를 각각 가지고 있는데, 본 논문에서는 4-메톡시아닐린으로 합성한 것을 대표적으로 서술하였다. 그리고 4-메틸아닐린, 4-아세틸아닐린 및 4-니트로아닐린을 사용할 때도 4-메톡시아닐린의 경우와 같은 당량비로 하였으며, 합성법도 이에 준하여 행하였다. 또한 benzofuroxan 과 4-아미노페놀을 반응시켜서 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 도 합성하였다.

(1) 4-Acetylaminomethoxybenzene 의 합성 : Fanta 등[7]이 제안한 방법으로 합성하였는데 그 과정은 다음과 같다.

교반장치와 온도계를 구비한 300m*l* 플라스크에 4-메톡시아닐린 24.6g(0.2mole), 초산 60m*l* (1.05mole)와 증류수 43.4m*l* 를 가하고 저으면서 4-메톡시아닐린이 용해될 때 70g 의 얼음을 첨가시켰다. 반응물의 온도가 0~5°C 될때 초산무수물 20.6m*l*(0.22mole)를 가하여 저어주니 연한 회색의 고체가 석출되었다. 석출된 고체를 흡인여과한 후 에탄올로 재결정하여 4-acetylaminomethoxybenzene 27g(수득률 88%)을 얻었으며, m.p.는 126~127°C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3240, 1650, 1460, 820; NMR ($CDCl_3$, δ): 2.06 (s, 3H), 3.75(s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.88(b, 1H).

(2) 3-Nitro-4-acetylaminomethoxybenzene 의 합성 : Lothrop[8]이 제안한 방법으로 합성하였다.

교반장치, 온도계 및 적하깔때기를 구비한 300m*l* 플라스크에 앞에서 합성한 4-acetylaminomethoxybenzene 25g(0.152mole)에 초산 55m*l* (0.96mole), 초산무수물 18.8m*l*(0.2mole), 그리고 증류수 86.2m*l* 를 가하고 반응물의 온도를 45°C 로 유지하면서 발연질산 15.2m*l*(0.34mole)를 적하깔때기로 서서히 가하였다. 발연질산을 가한 후 45°C 를 유지하면서 1시간동안 반응시킨 다음 실온으로 식히니 노란색의 고체가 석출되었다. 석출된 고체를 흡인여과하고 얼음물로 몇차례 씻은 후 에탄올로 재결정하여 3-nitro-4-acetylaminomethoxybenzene 23.9g(수득률 75%)을 얻었으며, m.p.는 116~117°C 였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3360, 1695, 1520, 1315, 855; NMR($CDCl_3$, δ): 2.25(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.45(d, 1H), 7.90(s, 1H), 8.87(d, 1H), 10.45(b, 1H).

(3) 3-Nitro-4-aminomethoxybenzene 의 합성 : Fanta 등[7]이 제안한 방법으로 합성하였다.

환류냉각기, 온도계 및 교반장치를 구비한 200m*l* 플라스크에 앞에서 합성한 3-nitro-4-acetylaminomethoxybenzene 22g(0.11mole)에 Claisen's alkali 34.4m*l* 를 가하여 저어주니 붉은색 고체가 석출되었다. 이 고체를 흡인여과로 분리하고 얼음물로 씻은 다음 메탄올로 재결정하여 3-nitro-4-aminomethoxybenzene 16.8g(수득률 95%)을 얻었으며, m.p.는 123~124°C 였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3475, 3355, 1600, 1510, 1320, 840; NMR($CDCl_3$, δ): 4.02(s, 3H), 5.85(b, 2H), 6.92(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.72(s, 1H).

(4) 4-Methoxy-2-nitrophenylazide 의 합성 : Smith 등[9]이 제안한 방법으로 합성하였다.

교반장치, 온도계 및 적하깔때기를 구비한 200m*l* 플라스크에 앞에서 합성한 3-nitro-4-aminomethoxybenxene 15g(0.09mole)에 증류수 36m*l*, 진한염산(35%) 20.1m*l* 를 가하고 얼음중

탕에서 저으면서 0~5°C를 유지하였다. 또한 별도로 준비한 비이커에 아질산 나트륨 6.21g에 증류수 21.4m*l*를 넣어서 만든 수용액을 위의 용액에 저으면서 적하깔때기로 소량씩 가하여 0~5°C에서 1시간동안 저어주면서 디아조화반응을 시켰다. 반응물을 흡인여과한 후 여액을 1*l* 비이커에 넣고 얼음물로서 비이커의 외부를 냉각시키면서 아지드화 나트륨 5.85g을 증류수 22.5m*l*에 용해시킨 수용액을 가해주니 담홍색 고체의 석출과 더불어 질소기체가 발생하였다. 질소기체의 발생이 끝난 후 고체를 흡인여과하고 메탄올로 재결정하여 4-methoxy-2-nitrophenylazide 10.74g(수득률 72%)을 얻었으며, m.p.는 74~75°C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 2125, 1520, 1325; NMR($CDCl_3$, δ): 4.21(s, 3H), 7.42(s, 2H), 7.60(s, 1H).

(5) 6-Methoxybenzofuroxan의 합성 : Smith 등[9]이 제안한 방법으로 합성하였다.

환류냉각기, gas trap 및 교반장치를 구비한 100m*l* 플라스크에 앞에서 합성한 4-methoxy-2-nitrophenylazide 10g(0.052mole)에 톨루엔 15.6m*l*(0.15mole)을 가하여 저으면서 20시간 환류시키니 질소기체의 발생이 중지되었다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 톨루엔을 증발제거하니 황색의 고체가 생성되었다. 흡인여과한 후 메탄올로서 재결정하여 6-methoxybenzofuroxan 6.9g(수득률 80%)을 얻었으며, m.p.는 116~117°C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1615, 1320, 1002; NMR ($CDCl_3$, δ): 4.42(s. 3H), 7.94(m, 3H).

(6) 7-Methoxy-2-aminophenazine-5, 10-dioxide의 합성 : 환류냉각기, 교반장치 및 온도계를 구비한 300m*l* 플라스크에 앞에서 합성한 6-methoxybenzofuroxan 16.6g(0.1mole)과 4-아미노페놀 10.9g(0.1mole)을 에탄올 120m*l*에 녹인 다음 0.25*M* NaOH 용액 75m*l*를 가하고 저으면서 실온에서 24시간 반응시켰다. 이 반응물을 300m*l* 얼음물속에 저으면서 가해주니 침전물이 석출되었다. 석출된 고체에 6*M* HCl 용액을 가하여 흡인여과한 다음 여액에 6*M* NaOH 용액을 가하여 중화시키니 고체가 석출되었다. 흡인여과한 다음 관 크로마토그래피(전개용매, EtOH: $CHCl_3$=1 : 20)로 정제하여 진한 자주색의 7-methoxy-2-aminophenazine-5, 10-dioxide 10.3g (수득률 48%)을 얻었으며, m.p.는 172~174°C (dec.)였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3395, 3305, 2910, 1615, 1478, 1340, 1080, 835; NMR(DMSO-d_6, δ): 3.92(s, 3H), 6.74(b, 2H), 6.96~7.80(m, 2H), 7.92~8.66(m, 4H); Anal. Calcd. for $C_{13}H_{11}N_3O_3$: C, 60.70; H, 4.28; N, 16.34. Found: C, 60.94; H, 4.31; N, 16.28.

(7) 2-Aminophenazine-5, 10-dioxide의 합성 : 냉각기와 교반장치를 구비한 200m*l* 플라스크에 benzofuroxan 3.26g(0.024mole)과 4-아미노페놀 2.62g(0.024mole)을 테트라히드로푸란 30m*l*와 메탄올 30m*l*의 혼합용매에 녹인 다음 메톡시화 나트륨 1.3g(0.024mole)을 가하고 저으면서 실온에서 24시간 반응시켰다. 용매를 감압증발시킨 후 내용물을 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름을 증발 제거시킨 후 에탄올로 재결정하여 갈색고체인 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 3.42g(수득률 62.8%)을 얻었으며, m.p.는 220~221°C(dec.)였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3310, 3170, 1608, 1340, 1078, 824; NMR(DMSO-d_6, δ): 6.72(b, 2H), 7.10~8.53(m, 7H); Anal. Calcd. for $C_{12}H_9N_3O_2$: C, 63.44; H, 3.96; N, 18.50. Found: C, 63.53; H, 3.98; N, 18.32.

항균성 시험. 항균성 실험은 다음 5종의 균주 즉, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29853을 사용하였으며, 균접종 18시간 전에 Brain heart infusion broth에 배양하였다. 합성한 phenazine dioxide 유도체들이 이들 균주에 대한 항균작용을 관찰하기 위하여 Brain heart infusion broth 38g을 증류수 1*l*에 용해시켜 기본배지로 사용하였다. 그리고 phenazine dioxide 유도체들은 물에 불용이므로 각 1mg을 에탄올 1m*l*에 용해시켜 Brain heart infusion broth 수용액으로 배수희석을 하였다.

항균성 시험은 시험관희석법에 준하였는데, 시험관에 배수희석으로 Brain heart infusion broth 수용액 1ml에 화합물의 농도가 각각 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78μg/ml되게 하고 여기에 Brain heart infusion broth에서 배양한 배양균액을 1 loop씩 접종하여 37°C에서 18시간 배양시킨 다음 육안으로 균의 발육을 인지할 수 없는 최소의 농도 즉, 최소 발육저지 농도(minimum inhibitory concentration; MIC)를 관찰하였다.

결과 및 고찰

합성. 각 단계별 합성경로는 *Scheme* 1에 나타내었다.

Scheme 1에 의하면 4-substituted 2-nitroaniline으로 부터 benzofuroxan 유도체의 합성에서는 아미노기를 디아조화시키고, 아지드화 나트륨을 사용한 Sandmeyer 반응으로서 아지드화시킨 다음 톨루엔용매하에서 열분해하는 방법을 택하였다. 그러나 이 방법외에도 하이포염소산나트륨으로 산화하는 방법[10]이 있으나 이 방법을 피한 이유는 유독한 염소가스의 취급에 대한 위험뿐만 아니라 벤젠핵에 결합된 치환기들이 산화될 가능성을 우려하였기 때문이었다.

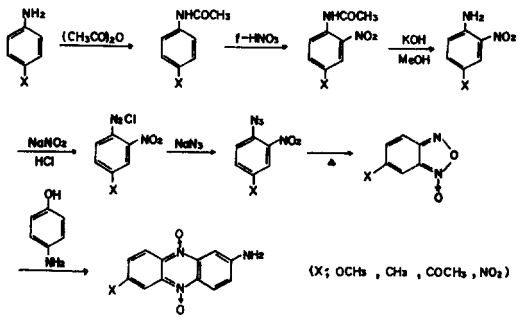
benzofuroxan 유도체들은 적외선 스펙트럼에서 N→O 신축진동띠[3,11]를 1300~1350cm^{-1} 및 1002~1015cm^{-1} 부근에서 볼 수 있었다.

phenazine dioxide 유도체의 합성은 benzofuroxan 유도체와 4-아미노페놀을 실온에서 반응시켜서 합성하였다. 이때 생성물의 분리는 우선 반응물을 흡인여과하면 미반응한 4-아미노페놀은 염으로 되어 여액속에 녹아 있으므로 제거된다. 그리고 흡인여과된 고체를 6*M* HCl 용액 200ml에 가하면 phenazine dioxide 유도체는 염으로 되어 용액속에 녹아있게 되고, 염산용액에 녹지않은 미반응물인 benzofuroxan 유도체는 흡인여과로 제거할 수 있었다. 그래서 이 여액을 6*M* NaOH 용액으로 중화시켜 고체를 얻은 다음 관 크로마토그래피로 정제하여 최종생성물인 phenazine dioxide 유도체를 얻었다.

phenazine dioxide 유도체의 적외선 스펙트럼에서는 3390~3430 및 3305~3340cm^{-1} 부근에서 2개의 N-H 신축진동띠와 1340~1360cm^{-1} 및 1060~1090cm^{-1} 부근에서 N→O 신축진동띠를 볼 수 있었으며, 813~835cm^{-1} 부근에서 phenazine 고리계의 골격진동에 해당하는 띠[12]를 확인할 수 있었다.

항균성. 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide 및 2-aminophenazine-5, 10-dioxide의 그람양성균과 그람음성균에 대한 MIC를 *Table* 1에 나타내었다.

Table 1에 의하면 phenazine dioxide 유도체에서 치환기가 메톡시, 메틸, 아세틸 및 니트로기로 됨에 따라 이들의 MIC는 그람양성균인 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923에 대해서는 12.5, 25, 50 및 100μg/ml이고, *Bacillus subtilis*에 대해서는 6.25, 25, 50 및 50μg/ml로 나타



Scheme 1. Overll scheme for synthesis of 7-substituted 2-aminophenazine - 5,10-dioxide.

Table 1. Minimum inhibitory concentrations(μg/ml) of 7-substituted 2-aminophenazine-5, 10-dioxide

sample / organisms	7-Sub. 2-aminophenazine-5, 10-dioxide				
	OCH_3	CH_3	H	$COCH_3$	NO_2
St. aureus ATCC 25923(+)[a]	12.5	25	50	50	100
B. subtils(+)	6.25	25	25	50	50
E. coli ATCC 25922(−)[b]	12.5	50	50	50	100
Sal. typhi(−)	12.5	50	50	50	100
P. aeruginosa ATCC 29853(−)	25	25	50	50	>200

[a]Gram positive. [b]Gram negative.

났다. 그리고 그람음성균인 *Escherichia coli* ATCC 25922와 *Salmonella typhi*에 대해서는 각각 12.5, 50, 50 및 100μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29853에 대해서는 25, 25, 50 및 >200μg/ml로 나타났다.

치환기가 있는 phenazine dioxide 유도체들의 MIC를 치환기가 없는 2-aminophenazine-5, 10-dioxide의 MIC와 비교할 때 전자를 주는 치환기는 치환기가 없는 경우보다 항균력이 강하게 나타났으며, 전자를 당기는 치환기는 치환기가 없는 경우보다 항균력이 약하게 나타났다. 그리고 *Staphylococcus aureus*에 대한 1-aminophenazine의 MIC가 78μg/ml인 경우[13]와 본 실험에서 합성한 2-aminophenazine-5, 10-dioxide의 MIC가 50μg/ml인 경우를 비교할 때 phenazine 고리의 질소원자에 산소원자가 배위되어 4차 암모늄염과 같은 구조를 갖는 phenazine dioxide 유도체는 일반적인 phenazine 고리를 갖는 유도체보다 항균력이 더 강하다는 사실도 알 수 있었다. 또한 이것은 1,6-dihydroxyphenazine과 1,6-dihydroxyphenazine-5, 10-dioxide의 경우 *Escherichia coli*에 대한 MIC가 >75 및 >2μg/ml인 보고[14]와도 잘 일치하였다. 이러한 사실로 미루어 볼때 phenazine dioxide 유도체의 경우 N→O 결합부분이 항균성에 큰 역할을 한다고 생각되었다.[6b] 따라서 합성한 phenazine dioxide 유도체들의 항균성 시험에서는 그람음성균보다 그람양성균에 항균력이 더 강하게 나타났으며, 치환기가 없는 2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 기준으로 할때 전자를 주는 치환기가 치환된 경우가 항균력이 더 강하였으며, 전자를 당기는 치환기가 치환된 경우에는 항균력이 약하게 나타났다. 그리고 치환기가 메톡시, 메틸기인 경우에서 전자를 더 많이 주는 메톡시유도체가 강한 항균력을 가졌고, 아세틸, 니트로기인 경우에서는 전자를 더 많이 당기는 니트로유도체가 약한 항균력을 지니고 있음도 알았다. 그러므로 phenazine dioxide 유도체의 경우 치환기에 따른 전자효과와 항균성과의 관계에서는 가장 전자를 많이 주는 메톡시기가 치환되었을 경우가 항균력이 가장 강하며, 가장 전자를 많이 당기는 니트로기가 치환되었을 경우가 항균력이 가장 약하다는 사실을 알았다. 이상의 실험결과에서 phenazine dioxide 유도체는 N→O 결합부분의 산소원자의 전자밀도가 크면 클수록 항균성이 더 강하다고 생각되었다.

결 론

아닐린유도체들을 출발물질로 하여 6단계를 거쳐 7-methoxy-2-aminophenazine-5, 10-dioxide, 7-methyl-2-aminophenazine-5, 10-dioxide, 7-acetyl-2-aminophenazine-5, 10-dioxide 및 7-nitro-2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 각각 합성하고, benzofuroxan과 4-아미노페놀로 부터 2-aminophenazine-5, 10-dioxide를 합성한 다음 이들 phenazine dioxide 유도체에서 치환기의 전자효과와 항균성과의 관계를 비교 조사하였다.

phenazine dioxide 유도체들의 항균성을 조사한 결과 그람음성균보다 그람양성균에 강한 항균력을 나타내었다. 그리고 전자를 주는 치환기를 가진 phenazine dioxide 유도체들은 전자를 당기는 치환기를 가진 phenazine dioxide 유도체들보다 항균력이 더 강하였는데, 이것은 N→O 결합부분의 산소원자의 전자밀도가 크기 때문에 세포의 표면에 잘 흡착될 수 있으므로 강한 항균력을 가진다고 생각되었다. 그러므로 phenazine dioxide 유도체에서 치환기의 전자효과와 항균성은 직접적인 연관성이 있다는 사실을 확인하였다.

인 용 문 헌

1. F. Wrede and E. Strack, *Z. Physiol. Chem.*, **181**, 58 (1929).
2. F. Kögl and U. J. Postowsky, *Ann. Chem. Liebigs.* **480**, 180 (1930).
3. G. R. Clemo and A. F. Daglish, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1481.
4. W. C. Haynes *et al.*, *J. Bacteriol.*, **72**, 412 (1956).
5. J. D. Kim and Y. H. Park, *J. Korean Chem. Soc.*, **25**, 199 (1981).
6. (a) J. D. Kim, D. S. Kim, S. J. Lee and S. W. Han, *ibid.*, **27**, 457 (1983); (b) J. D. Kim, H. S. Kim and S. W. Han, *ibid.*, **30**, 126 (1986).

7. P.E. Fanta and D.S. Tarbell, "Organic Syntheses", Vol. II, p. 434, John Wiley & Sons, Inc., 1955.
8. W.C. Lothrop, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 1698 (1942).
9. (a) P.A.S. Smith and J.H. Boyer, *Org. Syn.*, **31**, 14 (1951); (b) N. Rabjohn, "Organic Syntheses", 2nd Ed., Collective Vol. IV, p. 75 ~77, John Wiley & Sons, New York, 1963.
10. (a) A.G. Green and F.M. Rowe, *J. Chem. Soc.*, 1912, 2443; (b) F.M. Rowe and J.S.H. Davis, *ibid.*, 1920, 1344; (c) F.B. Mallory, *Org. Syn.*, **37**, 1 (1957).
11. (a) M.J. Haddadin and C.H. Issidorides, *Tetrahedron Letters*, 3253 (1965); (b) C.H. Issidorides and M.J. Haddadin, *J. Org. Chem.*, **31**, 4067 (1966); (c) D.P. Claypool, A.R. Sidani and K.J. Flanagan, *ibid.*, **37**, 2372 (1972).
12. C. Stammer and A. Taurins, *Spectrochim. Acta*, **19**, 1625 (1963).
13. I. Yosioka and S. Uehara, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 351 (1958).
14. (a) N.N. Gerber and M.P. Lechevalier, *Biochemistry*, **3**, 598(1964); (b) *idem.*, *ibid.*, **4**, 176 (1965).