

trans-Cinnamaldehyde 유도체의 항진균활성 검색

방규호[#] · 조근희* · 이영하**

[#]코오롱제약(주) 기술연구소, *대전시 보건환경연구원 약품화학과,

**충남대학교 미생물학과

(Received June 26, 2001; Revised October 8, 2001)

Antifungal Activities of *trans*-Cinnamaldehyde Derivatives

Kyu-Ho Bang[#], Gune-Hee Jo* and Young-Ha Rhee**

[#]R&D Center, KOLON Pharmaceutical Inc., Daejeon 306-220 Korea

*Drug Analysis Division, Daejeon Institute of Health and Environment, Daejeon 305-338 Korea

**Department of Microbiology, Chungnam National University, Daejeon 305-764 Korea

Abstract — Antifungal activities of *trans*-cinnamaldehyde (CA) derivatives including commercial CA derivatives as well as synthesized CA derivatives against various human pathogenic fungi were investigated. Among the derivatives tested, α -chlorocinnamaldehyde, α -bromocinnamaldehyde and 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal were more potent than CA in antifungal activity. α -Bromocinnamaldehyde was the most effective in inhibiting the growth of representative fungi of dermatomycosis with minimum inhibitory concentration (MIC) of 0.61~9.76 μ g/ml. In the structure-activity relationship, introduction of the chlorine and bromine group into the C-2 of CA resulted in the decrease of MIC. Derivative with more double bonds exhibited the increase of antifungal activity against various pathogenic fungi.

Keywords □ *trans*-Cinnamaldehyde, antifungal activity, cinnamaldehyde derivatives.

인체의 진균증은 표재성에서부터 침재성에 이르기까지 발병부위 및 정도가 다양하다. 진균감염증의 발현은 증가하고 있는 추세이지만 현재 개발되어 약물로 쓰이고 있는 항진균제는 많지 않은 실정하기에 새로운 항진균제의 요구는 앞으로 증가할 것으로 전망된다.¹⁻³⁾ 현재 개발되어 임상에서 사용되는 약물들은 작용기전이 진균의 세포막 생합성 저해에 의한 항진균작용이기에 유사한 특성의 인체세포 역시 손상을 입어 독성 및 내성 발현등의 문제점을 야기시키고 있다. 따라서 새로운 항진균제를 개발하기 위해서는 진균에 대해서는 특이적으로 작용하나 인체에는 무해하여야 하는데, 이러한 항진균성 신규 약제를 탐색 개발하기 위한 좋은 접근 대상이 진균의 세포벽이다. 진균 세포의 세포벽을 이루

는 물질중 키틴과 베타글루칸은 진균에만 특이적으로 존재하는 구성물질로서 이들의 합성이 저해될 경우 진균의 생장을 선택적으로 방해할 수 있어 이들의 합성을 저해하는 물질은 고등 동식물에 대해 독성이 없는 새로운 항진균제로 사용될 수 있다.^{4,5)}

저자들은 천연물로부터 진균류의 세포벽 생합성을 저해하는 새로운 계열의 항진균제를 개발하기 위해 230종의 천연물을 대상으로 항진균활성을 평가한 바 있다.⁶⁾ 그 결과 계피의 에테르 추출물로부터 추출·정제한 *trans*-cinnamaldehyde(CA)가 여러 가지 피부진균증의 원인균주에 대해 항진균활성을 나타내었으며,⁷⁾ 진균의 세포벽 생합성을 저해하는 새로운 계열의 안전한 항진균물질임이 확인되었다.⁸⁾ 그러나, CA가 천연물로는 비교적 강한 활성을 갖지만 최소저지농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 39~78 μ g/ml 범위로서 시판되고 있는 항진균제보다 역가가 우

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-931-8262 (팩스) 042-931-8263

수하지 못한 것이 단점으로 나타났다.⁷⁾

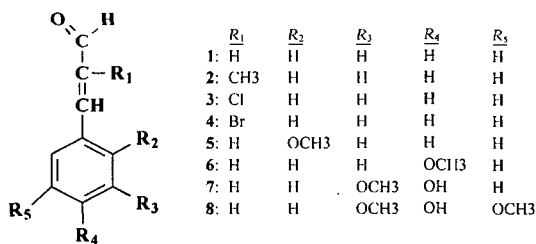
화학적 수식을 통한 유도체의 합성은 항균활성이 보다 우수한 항진균제의 개발을 위한 유용한 방법중의 하나이다. 이러한 관점에서 저자들은 항진균활성이 뛰어난 후보물질을 발견하려는 노력의 일환으로 다양한 구조의 CA 유도체들의 항균활성을 조사하였고 제한적 이나마 구조와 항균활성과의 관련성을 평가하였다.

실험방법

시약 및 기기

α -Methylcinnamaldehyde는 Tokyo Chemical Industry (Japan)에서, α -chlorocinnamaldehyde, 4-methoxycinnamaldehyde 및 3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamaldehyde는 Wako Pure Chemical(Japan)에서, α -bromocinnamaldehyde, 2-methoxycinnamaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde 및 *trans*-cinnamaldehyde는 Aldrich에서 각각 구입하였다. 이들 유도체의 화학 구조는 Fig. 1과 같다. 합성에 사용한 시약으로서 *m*-anisaldehyde, acetaldehyde 및 piperidine은 Aldrich에서 구입하여 사용하였다.

항진균 활성평가시 대조물질로 사용한 항진균제는 다음의 화합물을 구입 또는 공급 받아서 사용하였다. Itraconazole은 Korea Pfizer(Korea), ketoconazole은 Korea Janssen(Korea), clotrimazole은 Hwail Medicines(Korea)에서 공급 받았다. Silica gel은 Merck (Kieselgel 60, 230~400 mesh)의 것을 사용하였다. TLC plate는 Kieselgel 60 F₂₅₄(Precoated, Merck)를 사용하였으며 발색시약으로는 anisaldehyde를 사용



- 1: cinnamaldehyde, 2: α -methylcinnamaldehyde,
3: α -chlorocinnamaldehyde, 4: α -bromocinnamaldehyde,
5: 2-methoxycinnamaldehyde, 6: 4-methoxycinnamaldehyde,
7: 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde,
8: 3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamaldehyde

Fig. 1 - The chemical structure of commercially available cinnamaldehyde and its derivatives.

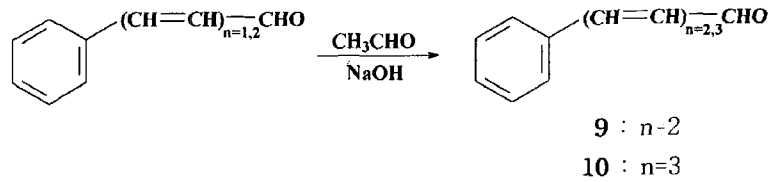
하였다. 융점측정기는 Digital melting point apparatus (Electrothermal 1A8100)를 사용하였으며 융점보정은 하지 않았다. UV/Vis spectrum은 Hewlett packard 8452A spectrophotometer로 측정하였으며, IR spectrum은 JASCO FT/IR-230을 사용하여 기록하였으며 ¹H-NMR(500 MHz)과 ¹³C-NMR(125 MHz) spectrum은 Varian unity plus 500을 사용하여 조사하였다. 분자량은 Hewlett-packard 5988 mass spectroscopy system을 사용하여 측정하였다. UV lamp(254, 365 nm)는 Spectra ENF-24를 사용하여 관찰하였다.

유도체 합성

5-Phenyl-2,4-pentadienal (9)의 합성 - 합성과정은 Kuhn과 Winsterstein⁹⁾의 aldol 축합반응을 이용한 합성방법에 준하여 Scheme 1과 같이 CA를 출발물질로 하여 5-phenyl-2,4-pentadienal을 얻었다. CA 150 g을 에탄올 300 ml로 녹인 용액에 아세트알데하이드 75 g과 물 75 g 혼합액을 소량씩 가하면서 교반하였다. -10°C로 냉각한 다음 5% NaOH 150 g을 30분에 걸쳐 서서히 가하였다. 3 ml Piperidine을 가한 다음 실온에서 3시간 이상 교반하면서 방치하였다. 에테르로 추출한 후 물로서 2-3회 세척하고 에테르층을 모아 무수 망초(Na₂SO₄ anhydrous)를 넣어 수분을 제거하였다. 여과한 후 여액을 농축하고 silica gel column chromatography(*n*-hexane : ethylacetate=10 : 1)로 정제하여 적갈색 oil 상의 5-phenyl-2,4-pentadienal 24.3 g(수율 16.2%)을 얻었다.

UV (λ_{max} , EtOH) : 282 nm (log ϵ 4.98). IR (KBr) cm⁻¹ : 1620 (aromatic C=C), 1670 (CO). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 9.62 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-1), 7.50~7.52 (2H, m, H-7, 11) 7.33~7.41 (3H, m, H-8, 9, 10), 7.25~7.30 (1H, m, H-3) 7.01~7.02 (2H, m, H-4, 5), 6.28 (1H, dd, *J*=8.1 and 15.2 Hz, H-2). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ 193.63 (C-1'), 152.10 (C-3'), 142.44 (C-5'), 135.54 (C-6'), 131.58 (C-2'), 129.67 (C-9'), 128.91 (C-7', 11'), 127.51 (C-8', 10'), 126.15 (C-4'). MS (*m/z*) : 158 (M⁺, 57.5%), 129 (M-CHO, 100%).

7-Phenyl-2,4,6-heptatrienal (10)의 합성 - 유도체 9를 합성한 방법에 준하여 5-phenyl-2,4-pentadienal 10 g을 출발물질로하여 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal을 합성하였다(Scheme 1). 반응액을 에테르로 추출한 후, 물로 2-3회 세척하고 에테르층을 모아 무수 망초를 넣



Scheme 1 – Synthesis of 5-phenyl-2,4-pentadienal (**9**) and 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal (**10**).

어 수분을 제거하였다. 여과한 후 여액을 농축하고 silica gel column chromatography(*n*-hexane : ethylacetate=10 : 1)를 실시하여 정제하였다. *n*-Hexane과 ethylacetate로 재결정하여 오렌지색의 결정인 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal 3.2 g(수율 32%)을 얻었다.

mp : 114~115°C. UV (λ_{max} , EtOH) : 350 nm (log ϵ 5.06). IR (KBr) cm^{-1} : 1602 (aromatic C=C), 1670 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 9.59 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-1), 7.44~7.47 (2H, m, H-9, 13), 7.34~7.39 (3H, m, H-10, 11, 12), 7.28~7.31 (1H, m, H-3), 7.19 (1H, dd, $J=11.3$ and 15.2 Hz, H-6), 6.80~6.94 (2H, m, H-5, 7), 6.57 (1H, dd, $J=11.3$ and 14.2 Hz, H-4), 6.20 (1H, dd, $J=7.9$ and 15.2 Hz, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ 193.54 (C-1'), 151.80 (C-3'), 142.74 (C-5'), 138.33 (C-7'), 136.21 (C-8'), 131.15 (C-2'), 130.11 (C-4'), 128.81 (C-10', 11', 12'), 127.66 (C-6'), 126.98 (C-9', 13'). MS (m/z) : 184 (M^+ , 100%), 155 (M-CHO, 75%), 91 (65%).

3-Methoxycinnamaldehyde (11)의 합성 – *m*-Anisaldehyde 1 g을 출발물질로 하여 aldol 축합반응에 의해 3-methoxycinnamaldehyde를 합성하였다(Scheme 2). 반응액을 에테르로 추출 후 물로서 2-3회 세척하고, 에테르층을 모아 무수 망초를 넣어 수분을 제거하였다. 여과한 후 여액을 농축하고 silica gel column chromatography(*n*-hexane : ethylacetate=10 : 1)로 정제하여 옅은 황색 oil상의 3-methoxycinnamaldehyde 0.103 g(수율 10.3%)을 얻었다.

UV (λ_{max} , EtOH) : 218 nm (log ϵ 6.91), 286 nm (log ϵ 6.98). IR (KBr) cm^{-1} : 1591, 1628 (aromatic C=C), 1669 (CO), 2848, 2915 (C-H). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 9.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-1), 7.45 (1H, d, $J=16.1$ Hz, H-3), 7.34 (1H, t, $J=8.1$ Hz, H-7) 7.16 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-6) 7.08 (1H, t, $J=3.9$ Hz, H-9), 7.00 (1H, dd, $J=2.7$ and 8.3 Hz, H-5), 6.71 (1H, dd, $J=7.8$ and 16.0 Hz, H-2), 3.85 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125

MHz, CDCl_3) : δ 193.7 (C-1'), 160.0 (C-8'), 152.7 (C-2'), 135.3 (C-4'), 130.1 (C-9'), 128.8 (C-3'), 121.2 (C-5'), 117.1 (C-6'), 113.2 (C-7'), 55.3 (OCH_3). MS (m/z) : 162 (M^+), 131 (M- OCH_3).

항진균능 (MIC) 측정

시험균주 – 항진균 활성 조사를 위한 실험 균주로서는 Ormsby와 Montgomery¹⁰⁾에 의해 분류된 피부진균증에 따라서 표재성진균증의 대표균이며 임상적으로 중요한 감염균주인 *Trichophyton mentagrophytes* KCTC 6077, *Micrococcus gypseum* KCTC 1252(from dermatophytosis of the foot), *Epidermophyton floccosum* KCTC 1246(from dermatophytosis of the hand) 3종, 심재성진균증의 원인균주인 *Cryptococcus neoformans* KCTC 7224(from clinical specimen, Minnesota), *Aspergillus niger* KCTC 1700 2종, 캔디다증의 대표균주인 *Candida albicans* KCTC 1940(from a man with bronchomycosis) 및 *Penicillium avellaneum* KCTC 1253을 사용하였다.

시험방법 – 최소저지농도측정에 앞서 *C. albicans* 및 *C. neoformans*는 28°C에서 3일간 배양한 Sabouraud dextrose agar 배지의 사면상의 집락에 Sabouraud dextrose broth를 가하여 백균이로 끊거나 흔들어 주어 포자를 수집한 포자현탁액을 540 nm에서 $T(\%)=95$ 가 되도록 조정하여 균액을 조제하였으며, 그 밖의 진균은 28°C에서 7일간 배양하여 포자가 형성된 사면상의 집락을 얻어 *C. albicans*와 동일한 방법으로 진행하여 540 nm에서 $T(\%)=90$ 이 되도록 조정하여 균액을 조제하였다.¹¹⁾

최소저지농도의 측정은 연속희석법에 따라 실시하였다. 즉, 13개의 시험관에 Sabouraud dextrose broth를 각각 1 ml씩 분주하여 멸균한 후 1번 시험관에 시료용액 1 ml를 가한 후 계열희석하고 13번 시험관을 대조시험관으로 하여 균액 0.05 ml씩(포자수; 10^5 - 10^6)을 접종하고 28°C에서 2주일간 배양하면서 균의 발육

여부를 관찰하여 MIC를 측정하였다.

실험결과 및 고찰

유도체 합성 - CA를 출발물질로 하여 aldol 축합반응에 의해 합성된 5-phenyl-2,4-heptadienal (9)은 적갈색의 oil이었으며 UVmax가 282 nm이었다. IR spectrum의 1620 cm^{-1} 에서 aromatic C=C기를, 1670 cm^{-1} 에서 α , β -불포화 C=O기를 확인하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 geminal aldehyde의 proton이 δ 9.62 ppm에서 2번 탄소의 proton과 coupling하여 doublet으로 나타났으며, 이때 coupling constant는 8.1 Hz이었다. 6.28 ppm에서 2번 탄소의 proton이 CHO와 3번 탄소의 proton과 각각 coupling하여 두 doublet임이 확인되었고 이때의 coupling constant는 각각 8.1과 15.2 Hz이었다. 7.25~7.30 ppm에서 3번 탄소의 proton이, 7.01~7.02 ppm에서는 4, 5번의 proton이 multiplet으로 나타났다. Aromatic ring의 proton peak는 8, 9, 10번의 proton이 7.33~7.41 ppm에서 multiplet, 7, 11번의 proton이 7.50~7.52 ppm에서 multiplet으로 나타났다. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 193.63 ppm에서 aldehyde의 탄소가, 131.58 ppm에서 C-2, 152.10 ppm에서 C-3, 126.15 ppm에서 C-4 및 142.44 ppm에서 C-5가 확인되었다. Aromatic ring의 탄소들은 135.54 ppm에서 C-6, 128.91 ppm에서 C-7, C-11, 127.51 ppm에서 C-8, C-10 및 129.67 ppm에서 C-9가 각각 확인되었다. 이상의 결과를 중심으로 문헌에 보고된 자료¹²⁾와 비교한 결과 CA로부터 합성된 물질이 (2E, 4E)-5-phenyl-2,4-heptadienal (9)로 판단되었다. EI mass spectra 상에서 158(M^+)의 peak로 이 물질의 분자량이 158임을 확인할 수 있었다.

유도체 9에서 확인된 5-phenyl-2,4-heptadienal을 출발물질로 하여 합성된 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal (10)은 오렌지색의 결정이었으며 UVmax가 350 nm이었다. IR spectrum의 1602 cm^{-1} 에서 aromatic C=C기를, 1670 cm^{-1} 에서 α , β -불포화 C=O기를 확인하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 geminal aldehyde의 proton이 δ 9.59 ppm에서 2번 탄소의 proton과 coupling하여 doublet임을 알 수 있었고 이때 coupling constant는 7.9 Hz 이었다. 6.20 ppm에서 2번 탄소의 proton이 CHO와 3번 탄소의 proton과 각각 coupling하여 두 doublet임이 확인되었고 이때의 coupling

constant는 각각 7.9와 15.2 Hz이었다. 7.28~7.31 ppm에서 3번 탄소의 proton이 multiplet, 6.57 ppm에서 4번 탄소는 3번과 5번의 proton과 coupling 하여 두 doublet임이 확인되었고 이때의 coupling constant는 11.32와 14.21 Hz이었다. 6.80~6.94 ppm에서는 5, 7번의 proton이 multiplet으로 나타났다. 7.19 ppm에서 6번 proton은 5, 7번의 proton과 coupling하여 두 doublet으로 나타났고 coupling constant는 11.32와 15.2 Hz이었다. Aromatic ring의 proton peak는 10, 11, 12번의 proton이 7.34~7.39 ppm에서 multiplet, 9, 13번의 proton이 7.44~7.47 ppm에서 multiplet으로 나타났다. $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 193.54 ppm에서 aldehyde의 탄소가, 131.15 ppm에서 C-2, 151.80 ppm에서 C-3, 130.11 ppm에서 C-4, 142.74 ppm에서 C-5, 127.66 ppm에서 C-6 및 138.33 ppm에서 C-7이 확인되었다. aromatic ring의 탄소들은 136.21 ppm에서 C-8, 126.98 ppm에서 C-9, C-13, 128.81 ppm에서 C-10, C-11 및 C-12가 각각 확인되었다. 이상의 결과를 중심으로 문헌에 보고된 자료^{12,13)}와 비교한 결과 유도체 9로부터 합성된 물질이 (2E, 4E, 6E)-7-phenyl-2,4,6-heptatrienal로 판단되었다. EI mass spectra 상에서 184(M^+)의 peak로 이 물질의 분자량이 184임을 확인할 수 있었다.

m-Anisaldehyde를 출발물질로 하여 합성된 3-methoxycinnamaldehyde (11)는 옅은 황색의 oil이었으며 UVmax가 218과 286 nm이었다. IR spectrum의 1591과 1628 cm^{-1} 에서 aromatic C=C기, 1669 cm^{-1} 에서 α , β -불포화 C=O기 및 2848과 2915 cm^{-1} 에서 methyl의 C-H기를 확인하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 aldehyde의 proton이 δ 9.71 ppm에서 2번 탄소의 proton과 coupling하여 doublet으로 나타났으며, 이때 coupling constant는 7.8 Hz이었다. 6.71 ppm에서 2번 탄소의 proton이 CHO와 3번 탄소의 proton과 각각 coupling하여 두 doublet임이 확인되었고 이때의 coupling constant는 각각 7.8과 16.0 Hz 이었다. 7.45 ppm에서 3번 탄소의 proton이 2번 탄소의 proton과 coupling하여 doublet으로 확인되었고 coupling constant는 16.1 Hz이었다. 3.85 ppm에서 OCH_3 기의 proton이 singlet으로 나타났으며, 7.00 ppm에서 5번 탄소의 proton이 *ortho*, *meta* coupling이 동시에 일어나 두 doublet으로 나타났고 coupling constant는 2.7과 8.3 Hz이었다. 7.16 ppm에서 6번 탄

Table I - MICs ($\mu\text{g/ml}$) of trans-cinnamaldehyde derivatives against

Compounds	KCTC ^{a)} 6077	KCTC ^{b)} 1252	KCTC ^{c)} 1246	KCTC ^{d)} 7224	KCTC ^{e)} 1700	KCTC ^{f)} 1940	KCTC ^{g)} 1253
1	78.0	39.0	39.0	39.0	78.0	78.0	39.0
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	19.5	9.76	9.76	9.76	19.5	19.5	19.5
4	4.88	0.61	0.61	0.61	4.88	9.76	4.88
5	78.0	78.0	39.0	78.0	>100	78.0	>100
6	78.0	78.0	>100	>100	78.0	>100	78.0
7	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	78.0	39.0	39.0	39.0	78.0	78.0	39.0
10	39.0	19.5	19.5	19.5	19.5	39.0	19.5
11	>100	78.0	>100	78.0	78.0	>100	>100
Itraconazole	0.13	19.5	0.03	0.3	0.13	>100	0.03
Ketoconazole	39.0	39.0	1.22	19.5	4.8	39.0	4.88
Clotrimazole	1.22	2.44	0.61	1.22	0.61	4.88	0.61

^{a)}KCTC 6077: *T. mentagrophytes* KCTC 6077

^{c)}KCTC 1246: *E. floccosum* KCTC 1246

^{e)}KCTC 1700: *A. niger* KCTC 1700

^{g)}KCTC 1253: *P. avellaneum* KCTC 1253

^{b)}KCTC 1252: *M. gypseum* KCTC 1252

^{d)}KCTC 7224: *C. neoformans* KCTC 7224

^{f)}KCTC 1940: *C. albicans* KCTC 1940

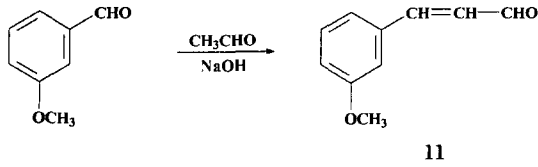
소의 proton이 *ortho* coupling이 일어나 doublet으로 나타났고 coupling constant는 7.5 Hz이었다. 7.08 ppm에서 확인된 9번 탄소의 proton과 7.34 ppm에서 확인된 7번 탄소의 proton은 *ortho*, *meta* coupling이 일어나면서 두 doublet으로 나타날 것으로 예상되었으나 peak 겹침현상에 의해 triplet으로 나타났다. ¹³C-NMR spectrum에서 193.7 ppm에서 aldehyde의 탄소가, 152.7 ppm에서 C-2, 128.8 ppm에서 C-3가 확인되었다. Aromatic ring의 탄소들은 135.3 ppm에서 C-4, 121.2 ppm에서 C-5, 117.1 ppm에서 C-6, 113.2 ppm에서 C-7, 160.0 ppm에서 C-8, 130.1 pm에서 C-9 및 55.3 ppm에서 OCH₃기의 탄소가 각각 확인되었다. 이상의 결과를 중심으로 *m*-anisaldehyde로부터 합성된 물질이 *trans* form의 3-methoxycinnamaldehyde로 판단되었다. EI mass spectrum 상에서 162 (M⁺)의 peak로 이 물질의 분자량이 162임을 확인할수 있었다.

항진균능 측정-CA는 항진균 활성 스펙트럼이 넓고 세포벽 생합성 저해제로서 진균에만 선택적으로 작용한다는 작용기전이 갖는 의미가 크지만 상업적으로 판매되고 있는 항진균 약물에 비해 낮은 역가를 지니고 있어 보다 항진균 활성을 증진시키는 유도체화가 필요하다고 생각되어 CA 관련 유도체를 합성하였으며 시 판중에 있는 CA 유도체들과 함께 구조와 항진균 활성

간의 관계를 조사하였다. Table I의 결과에서 처럼 유도체중 α -chlorocinnamaldehyde (3), α -bromocinnamaldehyde (4) 및 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal (10)이 모든 균주에서 CA보다 강한 항진균 활성이 나타났으며, 다른 종류의 유도체 중에서는 CA보다 MIC값이 낮게 나타난 것은 없었다.

CA의 2번 탄소에 메칠, 염소 및 브롬을 도입한 경우 메칠기가 치환된 α -methylcinnamaldehyde (2)는 MIC값이 100 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로서 항진균활성이 CA보다 감소하였고, 염소가 치환된 유도체 3은 MIC값이 9.76~19.5 $\mu\text{g/ml}$ 로서 항진균활성이 증가하였으며, 브롬이 치환된 유도체 4는 7종의 진균에 대해 MIC값이 0.61~9.76 $\mu\text{g/ml}$ 로서 조사된 유도체중 가장 강한 항진균 활성을 보여 주었다. 2번 탄소에 염소나 브롬의 할로겐 원소가 치환될 경우 항진균활성에 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었다.

CA의 phenyl기에 메톡시기가 도입된 유도체의 경우 *ortho* 위치에 메톡시기가 도입된 2-methoxycinnamaldehyde (5)가 7종의 진균중에서 *A. niger* 및 *P. avellaneum*을(MIC값이 100 $\mu\text{g/ml}$ 이상) 제외하고 MIC값이 39~78 $\mu\text{g/ml}$ 로서 항진균활성이 가장 강한 것으로 조사되어 메톡시기의 경우 *ortho*, *meta* 및 *para* 위치중에서 *ortho* 위치에서의 도입이 항진균 활성에 효과적인 것으로 나타났다.



Scheme 2 – Synthesis of 3-methoxycinnamaldehyde (11).

CA의 aliphatic side chain에 이중결합의 수를 증가시킨 경우 이중결합이 1개 늘어난 5-phenyl-2,4-pentadienal (9)은 CA와 동일한 MIC값을 보였으나 이중결합이 2개 늘어난 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal (10)의 경우 MIC값이 19.5~39 µg/ml로서 7종의 진균 모두에 대해서 MIC 값이 낮아지면서(39~78 µg/ml → 19.5~39 µg/ml) 활성이 증가 된다는 것을 확인할 수 있었다.

결 론

항진균활성이 뛰어난 항진균 후보물질을 개발하려는 노력의 일환으로 *trans*-cinnamaldehyde 유도체들의 항진균활성을 조사하였고, 제한적이거나 구조와 항진균활성간의 관련성을 검토한 결과는 다음과 같다.

trans-Cinnamaldehyde의 2번 탄소에 할로젠 원소인 염소나 브롬이 치환된 화합물에서 강한 항진균 활성이 관찰되었다. Phenyl에 methoxy기가 도입된 화합물에서는 우수한 항진균 활성이 관찰되지 않았으며, *trans*-cinnamaldehyde의 aliphatic side chain에 이중결합의 수가 2개 늘어난 7-phenyl-2,4,6-heptatrienal 유도체의 활성이 증가함을 확인할 수 있었다. 앞으로 이중결합의 수와 항진균활성간의 관계를 더 조사해야 할 것이며, phenyl기를 분자수식한 많은 유도체를 합성하여 구조와 활성간의 연구를 더 정밀히 수행해야 할 것으로 판단된다.

문 헌

- 1) Georgopapadakou, N. H. and Walsh, J. : Human mycoses-Drugs and targets for emerging pathogens.

Science **264**, 371 (1994).

- 2) Sternberg, S. : The emerging fungal threat. *Science* **266**, 1632 (1994).
- 3) Clark, A. C. : The need for new fungal drugs, Birkhaeser, Boston, p. 1 (1992).
- 4) Gooday, G. W. : Cell envelope diversity and dynamics in yeast and filamentous fungi. *J. Appl. Bacteriol., Symposium Supplement* **74**, 12S (1993).
- 5) Cabib, E., Silverman, S. J., Shaw, J. A., Guptz, S. D., Park, H. M., Mullins, J. T., Mol, P. C. and Bower, B. : Carbohydrates as structural constituents of yeast cell and septum. *Pure & Appl. Chem.* **63**, 483 (1991).
- 6) Min, B. S., Bang, K. H., Lee, J. S. and Bae, K. H. : Screening of the antifungal activity from natural products against *Candida albicans* and *Penicillium avellaneum*. *Yakhak Hoeji* **40**, 582 (1996).
- 7) Bang, K. H., Rhee, Y. H. and Min, B. S. : Purification and properties of an antifungal component, AF-001, for Cinnamomi Cortex. *The Korean J. of Mycology* **25**(4), 348 (1997).
- 8) Bang, K. H. Lee, D. W., Park, H. M. and Rhee, Y. H. : Inhibition of fungal cell wall synthesizing enzymes by *trans*-cinnamaldehyde. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **64**(5), 1061 (2000).
- 9) Kuhn, R. und Winsterstein, A. : Uber konjugierte doppelbindungen I. Synthese von diphenyl-polyenen. *Helv.* **II** 87 (1928).
- 10) Ormsby, O. S. and Montgomery, H. : Disease of the skin. 8th ed., Lea & Fibiger, Philadelphia, p. 1128 (1954).
- 11) Moore, G. S. and Jaciow, D. M. : Mycology for the clinical laboratory, Reston Publishing, Virginia, p. 262 (1979).
- 12) Kann, N., Rein, T., Akermark, B. and Helquist, P. : New functionalized Horner-Wadsworth-Emmons reagents: Useful building blocks in the synthesis of polyunsaturated aldehyde. *J. Org. Chem.* **55**, 5312 (1990).
- 13) Ramondec, Y. et G. PLE. : Reactifs de polyvinylo-gation: acces aise et rapid a des polyenals varies. *Tetrahedron* **47**, 10855 (1993).