약학회지 제 48 권 제 4 호 254~260 (2004)
Yakhak Hoeji Vol. 48, No. 4

藥學會誌

항진균 알릴아민 유도체의 합성과 생물학적 평가

정병호# · 정순영
전남대학교 약학대학

(Received August 2, 2004; Revised August 18, 2004)

Synthesis and Biological Evaluation as a Potential Antifungal Allylamine Derivatives

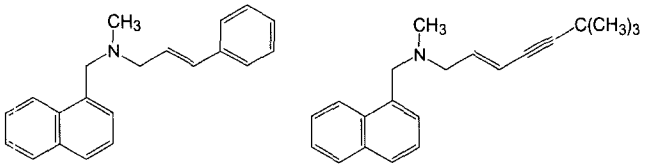
Byung-Ho Chung# and Soon-Young Chung
College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwang Ju 500-757, Korea

Abstract — Structure-activity relationship studies of allylamine type of antimycotics were carried out to evaluate the effect of naphthyl and methyl portion of naftifine. Compounds with 2,4-difluorophenyl(**2a-5a**), 2,5-difluorophenyl(**2b-5b**), 4-ethylphenyl(**2c-5c**), 2-hydroxyphenyl(**2d-5d**) and 2-methylnaphthyl(**2e-5e**) instead of naphthyl group with hydrogen(**3a-3e**), methyl(**4a-4e**), and ethyl(**5a-5e**) in the place of methyl in naftifine were synthesized and tested their *in vitro* anti-fungal activity against five different fungi. Eight compounds(**3a**, **4a**, **5a**, **3d**, **4d**, **4d**, **5d**, **3e**, and **4e**) showed significant anti-fungal activity against *T. mentagrophytes*. (*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2- hydroxy-benzenemethaneamine(**3d**) displayed moderate antifungal activity against all five different fungi.

Keywords □ *trans*-cinnamylamine, 2,4-difluorobenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde

진균 감염치료에 polyene계 화합물로 1951년 amphotericin B,[1] 1952년 nystatin[2]이 개발되고 morpholine계(amorolfine[3]), 5-fluorocytosine[4] 등 다양한 구조의 화합물이 개발되어 임상에 응용되고 있으나 부작용 등으로 인해 사용에 제한을 받고 있다. 1970년대에 azole계의 imidazole류(clotrimazole,[5] miconazole,[6,7] econazole,[8] ketoconazole[9,10]가 개발되고, 그 후 1980년대 triazole류(itraconazole,[11] saperconazole[12])가 개발되어 현재 널리 사용되고 있으나 낮은 혈중농도, 오심, 구토, 피부자극 및 면역기능 저하등으로 사용에 제한을 받고 있다. 1984년 Stuetz등은 allylamine류 naftifine(Fig. 1)를 합성하고 우수한 항균 활성 및 SAR에 대해 보고 하였다. Allylamine류 naftifine은 우수한 항균활성을 나타내며 구조가 간편하고 합성이 용이하므로 본 연구에서는 이들 유도체의 합성으로 naftifine의 naphthalene ring을 다양한 치환기로 치환하였고 *N*-메틸기는 메틸 또는 에틸기로 치환하여 수종의 allylamine류 화합물을 합성한 후 항진균 활성을 측정하였다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-530-2920 (팩스) 062-530-2911
(E-mail) bhchung@chonnam.chonnam.ac.kr



(1) (2)

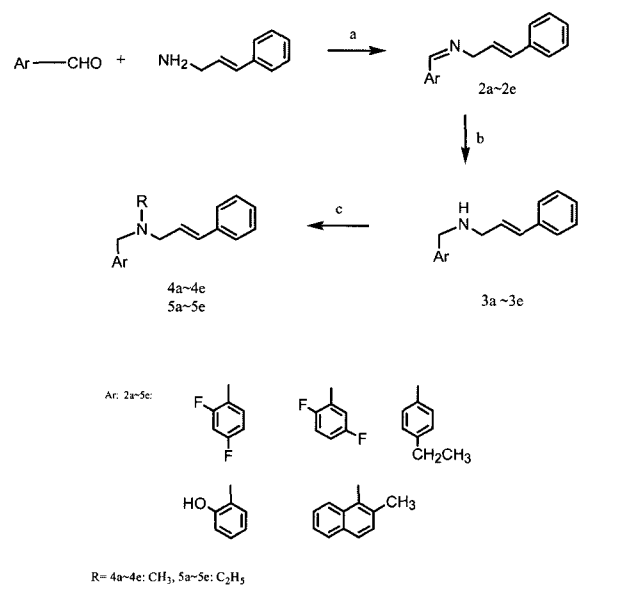
Fig. 1 – Structure of (*E*)-*N*-methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-naphthalenemethanamine (1) and (*E*)-*N*-(6,6-dimethyl-2-heptene-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphalenemethanamine.

실험방법

시약 및 기기

시약은 Aldrich사 제를 주로 사용하였다. 그 외 합성에 필요한 시약은 1급시약을 정제하지 않고 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varrian unity plus 300을 사용하여 측정하였다.

TLC는 0.2 mm silica gel 60 F254(Merck사) precoated plate를 사용하였고 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh, ASTM, Merck사)를 사용하였다.



a:Dean Stark, 95°C,8h(2a, 2b), 95°C, 10h(2c), 95°C, 4h(2d), 104°C, 3h(2e)
b:$NaBH_4$, 실온, 2h(3a, 3b, 3c, 3d, 3e)
c:NaH, CH_3I, 실온, 18h(4a, 4b, 4d), NaH, CH_3I, 실온, 15h(4c), NaH, CH_3I, 실온, 14h(4e), NaH, CH_3CH_2I, 65°C, 24h(5a), NaH, CH_3CH_2I, 실온, 20h(5b), NaH, CH_3CH_2I, 실온, 19h(5c), NaH, CH_3CH_2I, 실온, 20h(5d), NaH, CH_3CH_2I, 70°C, 24h(5e)

Scheme 1 – Synthesis of naftifine derivatives.

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,4-difluoro-benzenemethaneimine(2a)의 합성 – 2,4-Difluoro-benzaldehyde 0.35 g(2.5 mmol)을 benzene 20 m*l*에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시켜 가하고 서서히 가한 후, *p*-toluenesulfonic acid 소량을 가하고 Dean Stark 장치를 이용하여 95°C에서 3시간 반응시킨 후 여과하고 감압농축하여 황적색 oil을 얻었다.

Yield: 0.68 g(crude product); IR(neat)cm^{-1}: 1610(C=N), 1500(arom), 970(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.60(1H, s, CH=N), 8.18-8.02(1H, m, arom), 7.43-7.21, 6.98-6.81(7H, m, arom), 6.61(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.45-6.38(1H, m, CH_2-CH=CH-), 4.42(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,5-difluoro-benzenemethaneimine(2b)의 합성 – 2,5-Difluoro-benzaldehyde 0.35 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시켜 가한 후 Dean-Stark 장치를 이용하여 95°C에서 8시간 반응시킨 후 감압농축하여 적갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.66 g(crude product); IR(neat)cm^{-1}: 2840(CH_2), 1640(C=N), 1480(CH_2), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.57(1H, s, CH=N), 7.75-7.70(1H, m, arom), 7.40-7.02(7H, m, arom), 6.57(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.45-6.36(1H, m, CH_2-CH=CH-) 4.43(2H, dd, *J*=6.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-ethyl-benzenemethaneimine(2c)의 합성 – 4-Ethyl-benzaldehyde 0.34 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g (2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시켜 가한 후 Dean-Stark 장치를 이용하여 95°C에서 10시간 반응시킨 후 감압농축하여 적갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.63 g(crude product); IR(neat)cm^{-1}: 2960, 2930(CH_2, CH_3), 1450(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.28(1H, s, CH=N), 7.67(2H, dd, *J*=9.0 Hz, arom), 7.39-7.14(7H, m, arom), 6.55(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.48-6.36(1H, m, CH_2-CH=CH-), 2.64(2H, q, -CH_2-CH_3), 1.22(3H, t, CH_2-CH_3).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzenemethaneimine(2d)의 합성 – 2-Hydroxy-benzaldehyde 0.35 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시켜 가하고 Dean Stark 장치를 이용하여 95°C에서 4시간 반응시킨 후 감압농축하여 적갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.67 g(crude product); IR(neat)cm^{-1}: 3120(OH), 1610 (C=N), 1510(arom), 1290(C-O), 960(*trans* >C=C<), 850, 720, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.39(1H, s, CH=N), 7.38-7.19, 7.02-6.84(9H, m, arom), 6.55(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.40-6.31(1H, m, CH_2-CH=CH-), 4.38(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-methyl-1-naphthalenemethaneimine(2e)의 합성 – 2-Methyl-naphthaldehyde 0.42 g (2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 m*l*에 용해시켜 가하고 Dean Stark 장치를 이용하여 104°C에서 3시간 반응 시킨 후 감압농축하여 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.71 g(crude product); IR(neat)cm^{-1}: 2920, 2840(CH_3, CH_2), 1640(C=N), 1480(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 740, 690 (arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.90(1H, s, CH=N), 8.52(1H, d, *J*=8.7 Hz, arom), 7.75-7.67(2H, m, arom), 7.49-7.14(8H, m, arom), 6.63(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.54-6.45(1H, m, CH_2-CH=CH-), 4.49(2H, d, *J*=6.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.51(3H, s, -CH_3).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,4-difluoro-benzenemethanamine(3a)의 합성 – 잔류물(**2a**) 0.64 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 m*l*에 용해시키고 ice-bath상에서 $NaBH_4$ 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 반응시키고 감압농축한 후 $CHCl_3$로 용

해하여 여과하고 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(MeOH)시켜 황적색oil을 얻었다.

Yield: 0.58 g(89.6%); IR(neat)cm^{-1}: 3020(CH_2), 1500(arom), 980(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.43-7.04(8H, m, arom), 6.57(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.45-6.27(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.78(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.42(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,5-difluoro-benzenemethaneamine(3b)의 합성 – 잔류물(**2b**) 0.66 g(2.57 mmol) 을 메탄올 20 m*l*에 용해시키고 ice-bath상에서 $NaBH_4$ 0.097 g(2.57 mmol)을 가하고 **3a** 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.54 g(81.0%); IR(neat)cm^{-1}: 3020, 1590(-NH), 2860(CH_2), 1480(CH_2), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.37-6.84(8H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.32-6.23(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.84 (2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.41 (2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-ethyl-benzenemethaneamine(3c)의 합성 – 잔류물(**2c**) 0.63 g(2.5 mmol) 을 메탄올 20 m*l*에 용해시키고 ice-bath상에서 $NaBH_4$ 0.095 g(2.5 mmol)을 가하고 **3a** 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.40 g(65.8%); IR(neat)cm^{-1}: 3020, 1590(-NH), 2960, 2930(CH_2, CH_3), 1450(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 740, 700 (arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.36-7.13(9H, m, arom), 6.51(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.33-6.24(1H, m, $-CH_2-CH$ = CH-), 3.77(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.40(2H, dd, J=8.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.61(2H, q, -CH_2-CH_3), 1.21(3H, t, $-CH_2-CH_3$).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzenemethaneamine(3d)의 합성 – 잔류물(**2d**) 0.59 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 m*l*에 용해시키고 ice-bath상에서 $NaBH_4$ 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 **3a**의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.55 g(92.5%); IR(neat)cm^{-1}: 3120(OH), 3020(CH_2), 1500(arom), 1260(C-O), 980(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.34-6.72(9H, m, arom), 6.45(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.26-6.13(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.93(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.34(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=).

(*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-methyl-naphthylmethaneamine(3e)의 합성 – 잔류물(**2e**) 0.71 g(2.48 mmol)을 메탄올 20 m*l*에 용해시키고 ice-bath상에서 $NaBH_4$ 0.0937 g(2.48 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 반응시키고 **3a**의 제조과정과 같이 처리하였다. 잔류물질(0.49 g) column chromatography(CH_2Cl_2 : CH_3OH=40 : 1)시켜 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.39 g(54.3%); IR(neat)cm^{-1}: 3020, 1590(-NH), 2960, 2930(CH_3, CH_2), 1490(CH_2), 965(*trans* >C=C<), 740, 690 (arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.09(1H, d, J=9.0 Hz, arom), 7.78(1H, dd, J=9.0 Hz, arom), 7.65(1H, d, J=9.0 Hz, arom), 7.52-7.18(8H, m, arom), 6.58(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.40-6.30(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 4.22(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.55(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.55(3H, s, -CH_3).

(*E*)-*N*-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-difluoro-benzenemethanamine(4a)의 합성 – 화합물(**3a**) 0.51 g(2 mmol)을 THF 10 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 80 mg (2 mmol)을 가하고 1시간 교반시키고 CH_3I 0.56(4 mmol)을 15 m*l* THF에 용해시켜 가하고 실온에서 18시간 반응 시킨 후 감압농축하여 잔류물을 column chromatography(MeOH)하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.17 g(34.7%); IR(neat)cm^{-1}: 2840(N-CH_3), 1500 (arom), 960(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.43-7.18, 6.86-6.78(8H, m, arom), 6.56(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.38-6.24(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.60(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.24(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.28 (3H, s, -N-CH_3).

(*E*)-*N*-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,5-difluoro-benzenemethaneamine(4b)의 합성 – 화합물(**3b**) 0.34 g(1.31 mmol) 을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 52 mg (1.31 mmol)을 가하고 1시간 교반시키고 CH_3I 0.37 g(2.62 mmol) 을 10 m*l* THF에 용해시켜 가하고 **4a**의 제조과정과 같이 처리하고 column chromatography(n-Hexane : EtOAc=3 : 1)하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.23 g(62.2%); IR(neat)cm^{-1}: 2840(CH_2, CH_3), 1480 (CH_2), 960(*trans* >C=C<), 740, 720(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.40-6.86(8H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.33-6.24(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.56(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.21(2H, dd, J=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.26(3H, s, -N-CH_3).

(*E*)-*N*-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-4-ethyl-benzenemethaneamine(4c)의 합성 – 화합물(**3c**) 0.20 g(0.8 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.032 g(0.8 mmol)을 가하고 1시간 교반시키고 CH_3I 0.22 g(1.6 mmol)을 THF 10 m*l*에 용해시켜 가하고 실온에서 15시간 반응 시킨 후 **4b**의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.14 g(68.1%); IR(neat)cm^{-1}: 2960, 2930(CH_2, CH_3), 1450(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.39-7.14(9H, m, arom), 6.53(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.35-6.25(1H, m, $-CH_2-CH$=CH-), 3.52(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.18(2H, dd, J=7.0 Hz, $-CH_2$-CH=), 2.63(2H, q, -CH_2-CH_3), 2.23(3H, s, -N-CH_3), 1.23(6H, t, 2×$-CH_2-CH_3$).

(*E*)-*N*-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzenemethaneamine(4d)의 합성 – 화합물(**3d**) 0.32 g(1.00 mmol)을 무수 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.040 g (1.00 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3I 0.420 g(3.0 mmol)을 10 m*l* 무수 THF에 용해시켜 가하고 실온에서 18시간 반응 시켜 **4a**의 제조과정과 같이 처리하여 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.09(35.6%); IR(neat)cm^{-1}: 3120(OH), 2920(CH_2, CH_3), 1260(C-O), 980(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.36-7.12, 6.96-6.72(9H, m, arom), 6.48(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 3.78(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.30 (2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.25(3H, s, -CH_3).

(*E*)-*N*-Methyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-methyl-naphthylmethaneamine(4e)의 합성 – 화합물(**3d**) 0.18 g(0.6 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.024 g (0.6 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3I 0.27 g(1.8 mmol)을 THF 5 m*l*에 용해시켜 가하고 실온에서 14시간 반응 시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 column chromatography(CH_2Cl_2 : CH_3OH=20 : 1)시켜 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.12 g(61.8%); IR(neat)cm^{-1}: 2924, 2850(CH_2, CH_3), 1450(CH_3), 968(*trans* >C=C<), 810, 740, 690(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.30(1H, d, *J*=9.0 Hz, arom), 7.76 (1H, d, *J*=9.0 Hz, arom), 7.67(1H, d, *J*=9.0 Hz, arom), 7.52-7.18(8H, m, arom), 6.56(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.38-6.28 (1H, m, -CH_2-CH=CH-), 3.97(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.29(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH), 2.57(3H, s, -CH_3), 2.25(3H, s, -N-CH_3).

(*E*)-*N*-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,4-difluoro-benzenemethanamine(5a)의 합성 – 화합물(**3a**) 0.25 g(1 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.04 g(1 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3CH_2I 0.468(3 mmol)을 THF 15 m*l*에 용해시켜 가하고 65°C에서 24시간 반응 시켜 감압농축한 후 column chromatography(MeOH)시켜 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.14 g(48.7%); IR(neat)cm^{-1}: 2940(CH_2, CH_3), 1500 (arom), 1340(CH_3), 960(*trans* >C=C<), 760, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.43-7.21, 6.86-6.73(8H, m, arom), 6.53(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.31-6.24(1H, m, -CH_2-CH=CH-), 3.64(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.26(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.58(2H, q, -CH_2-CH3) 1.09(3H, t, -CH_2-CH_3).

(*E*)-*N*-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2,5-difluoro-benzenemethaneamine(5b)의 합성 – 화합물(**3b**) 0.35 g(1.35 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 54 mg(1.35 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3CH_2I 0.042 g(2.7 mmol)을 THF 10 m*l*에 용해시켜 가하고 실온에서 20시간 반응시킨 후 감압농축하여 column chromatography(MeOH)시켜 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.21 g(54.3%); IR(neat)cm^{-1}: 2920(CH_2, CH_3), 1490 (arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 720(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.38-6.82(8H, m, arom), 6.53(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.31-6.21(1H, m, -CH_2-CH=CH-), 3.63(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.26 (2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.58(3H, q,-CH_2-CH_3), 1.09(3H, t, -CH_2-CH_3).

(*E*)-*N*-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-ethyl-benzenemethaneamine (5c)의 합성 – 화합물(**3c**) 0.20 g(0.8 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.032 g(0.8 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3CH_2I 0.249 g(1.6 mmol)을 THF 10 m*l*에 용해시켜 가하고 실온에서 19시간 반응 시킨 후 **5b**의 제조 과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.13 g(60.0%); IR(neat)cm^{-1}: 2960, 2930(CH_2, CH_3), 1510, 1450(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 740, 690(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.35-7.14(9H, m, arom), 6.49(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.31-6.22(1H, m, -CH_2-CH=CH-), 3.57(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.20(2H, dd, *J*=6.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.61(2H, q, CH_2-CH_3), 2.55(2H, q, -CH_2-CH_3), 1.21 (3H, t, -CH_2-CH_3), 1.07(3H, t, -CH_2-CH_3).

(*E*)-*N*-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzenemethaneamine(5d)의 합성 – 화합물(**3d**) 0.30 g(1.2 mmol)을 무수 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.050 g (1.2 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3CH_2I 0.38 g(2.4 mmol)을 10 m*l* 무수 THF에 용해시켜 가하고 실온에서 20시간 반응 시켜 **4a**의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.16 g(51.6%); IR(neat)cm^{-1}: 3414(OH), 2920(CH_2, CH_3), 1490(arom), 1260(C-O), 970(*trans* >C=C<), 750, 690 (arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.37-7.12, 6.97-6.73(9H, m, arom), 6.49(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.28-6.18(1H, m, -CH_2-CH=CH-), 3.79(2H, s, Ar-CH_2-NH-), 3.30(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH_2-CH=), 2.64(2H, q, -CH_2-CH_3), 1.13(3H, t, -CH_2-CH_3).

(E)-N-Ethyl-(3-phenyl-2-propenyl)-2-methyl-naphthylmethaneamine(5e)의 합성 – 화합물(**3e**) 0.18 g(0.6 mmol)을 THF 20 m*l*에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.048 g (1.2 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3CH_2I 0.56 g(3.6 mmol)을 THF 5 m*l*에 용해시켜 가하고 70°C에서 24시간 반응시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 column chromatography (CH_2Cl_2 : CH_3OH=40 : 1)시켜 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.19 g(93.5%); IR(neat)cm^{-1}: 2968, 2920(CH_2, CH_3), 1450(CH_3), 965(*trans* >C=C<), 780, 740, 700(arom); ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 8.37(1H, d, *J*=9.0 Hz, arom), 7.77 (1H, d,

J=9.0 Hz, arom), 7.66(1H, d, J=9.0 Hz, arom), 7.52-7.18(8H, m, arom), 6.49(1H, d, J=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.36-6.20 (1H, m, $-CH_2-CH=CH-$), 4.04(2H, s, $Ar-CH_2-NH-$), 3.25(2H, dd, J=7.0 Hz, $-CH_2-CH-$), 2.60(2H, q, $-CH_2-CH_3$), 2.58(3H, s, $-CH_3$), 1.11(3H, t, $-CH_2-CH_3$).

MIC test

시험균주 및 배지 – 합성된 화합물의 항진균력 측정을 위하여 사람의 아스페르질러스증을 유발하는 *Aspergillus fumigates* KCTC 6145와 피부진균증의 원인균인 *Trichophyton mentagophytes* KCTC 6077, *Microsporum gypseum* KCTC 1252, *Epidermophyton floccosum* KCTC 6921 그리고 칸디다증을 일으키는 *Candida parapscilosis* KCTC 6753을 한국과학기술연구원 생명과학연구소 유전자원센터 유전자은행(KCTC)에서 분양 받아 사용하였다. 시험균주의 전배양 및 검정 plate의 제조목적으로는 Sabouraud glucose agar(SGA, glucose 40 g, peptone 10 g, agar 15 g, D.W 1000 ml pH 6.5)를 사용하였다.

검액제조 – 합성된 화합물들과 대조 항진균제(Naftifine-HCl)를 최소량의 DMSO에 각각 녹여 검액을 제조하였다.

균주배양 및 균액제조 – 동결건조된 상태로 분양받은 앰플내의 균주를 항생물질이 포함되어 있지 않은 SGA 배지에서 계대배양하여 균집락을 멸균증류수에 채취한 후 homogeniger를 이용하여 균주유액을 만들고 증류수로 희석하여 1 ml 내에 분절된 균사의 수가 1×10^6/ml이 되도록 준비하여 사용하였으며, 이때 단세포형태로 성장하는 효모균인 *Candida parapscilosis*는 균집락을 멸균증류수에 희석한 후 직접 사용하였다.

***In vitro* 항균력 시험** – DMSO에 녹인 합성된 화합물들과 대조용 항진균제를 각각 Sabouraud glucose agar 3 ml에 2단계 희석법으로 10차례 희석하여 SGA 배지 12 ml과 섞었을 때 배지 내의 최종농도가 각각 64~0.0125 μg/ml이 되도록 검정 plate를 제조하였다.

준비된 시험균들을 검정 plate에 세 곳씩 접종하여 30°C 배양기에서 배양하면서 *Candida parapscilosis*는 1일 후에 그리고 나머지 균주들은 3일 후에 균체 성장 여부를 육안으로 관찰하여 2곳 이상에서 균의 집락이 형성하지 않는 화합물들의 최소 농도를 최소억제농도(MIC: Minimal inhibitory concentration)로 결정하였다.

결과 및 고찰

합성

trans-Cinnamylamine과 aldehyde 화합물을 Dean Stark 장치를 사용하여 화합물을 **2a-2e**를 합성하였다. 생성된 imine(**2a-2e**)은 IR 스펙트럼에서 CH=N의 흡수대가 1610 cm^{-1}(**2a, 2d**), 1640 cm^{-1}(**2b, 2c, 2e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 CH=N에서 기인하는 피이크가 8.60 ppm(**2a**), 8.57 ppm(**2b**), 8.28 ppm(**2c**), 8.39 ppm(**2d**) 및 8.90 ppm(**2e**)에서 단일선으로 나타났다.

Imine 화합물(**2a-2e**)은 불안정하여 column으로 분리하지 않고 계속해서 극성용매(메탄올)에서 $NaBH_4$로 환원시켜 2급 amine 화합물(-NH-) (**3a-3e**)을 얻었다. 2급 amine 생성으로 imine의 흡수대(1619-40 cm^{-1})는 사라지고 -NH의 흡수대가 주로 3020 및 1950 cm^{-1} 전후(**3a-3e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 환원으로 생성된 $N-CH_2$에서 기인하는 피이크가 3.78 ppm(**3a**), 3.84 ppm(**3b**), 3.77 ppm(**3c**), 3.93 ppm(**3d**) 및 4.22 ppm(**3e**)에서 단일선으로 나타났다.

2급 amine(**3a-3e**)의 메틸화 반응은 amine화합물을 알칼리(NaH)로 처리하여 CH_3I로 각각 반응시켜 메틸화합물(**4a-4e**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 $N-CH_3$ 형성에서 오는 $N-CH_3$ 흡수대

Table I – MIC (μg/ml) of synthetic compound and commercial antifungal agent against disease causing fungi

Strains / Compounds	*E. floccosum*	*A. fumigatus*	*C. parapscilosis*	*T. mentagrophytes*	*M. gypseum*
Naftifine-HCl	8	8	16	0.125	8
3a	>64	>64	>64	64	>64
4a	>64	>64	>64	64	>64
5a	>64	>64	>64	64	>64
3b	>64	>64	>64	>64	>64
4b	>64	>64	>64	>64	>64
5b	>64	>64	>64	>64	>64
3c	>64	>64	>64	>64	>64
4c	>64	>64	>64	>64	>64
5c	>64	>64	>64	>64	>64
3d	64	32	64	16	64
4d	>64	>64	>64	64	>64
5d	>64	>64	>64	32	>64
3e	>64	>64	>64	32	>64
4e	>64	>64	>64	32	>64
5e	>64	>64	>64	>64	>64

가 2840 cm^{-1}(**4a**, **4b**), 2960, 2930 cm^{-1}(**4c**, **4e**) 및 2920 cm^{-1} (**4d**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서는 N-CH_3에서 기인하는 피이크가 2.28 ppm(**4a**), 2.26 ppm(**4b**), 2.23 ppm(**4c**) 및 2.25 ppm(**4d**, **4e**)에서 단일선으로 나타났다.

에틸화 합성반응은 amine 화합물(**3a-3e**)을 알칼리 (NaH)로 처리하고 CH_3CH_2I로 각각 반응시켜 에틸화합물(**5a-5e**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH_2-CH_3의 생성으로 인한 N-CH_2-CH_3의 흡수대가 2940 cm^{-1}(**5a**), 2920 cm^{-1}(**5b**, **5d**), 2960 cm^{-1}(**5c**) 및 2930 cm^{-1}(**5e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 에틸기의 N-CH_2에서 기인하는 피이크가 2.58 ppm(**5a**, **5b**), 2.61 ppm(**5c**), 2.64 ppm(**5d**) 및 2.60 ppm(**5e**)에서 4중선으로 나타났다. N-CH_2-CH_3에서 기인하는 메틸 피이크는 1.09 ppm(**5a**, **5b**), 1.07 pm (**5c**), 1.13 ppm(**5d**) 및 1.11 ppm(**5e**)에서 삼중선으로 나타났다.

항진균작용

합성한 화합물들과 염산 나프티핀을 대조물질로 하여 5가지의 병원성 진균류에 대한 항균력을 검토한 결과, Table I에서와 같이 대조물질에서 유의성 있는 항균력을 볼 수 있었다. 대조물질인 나프티핀은 특히 *T. mentagrophytes*에 강한 항균력을 나타내었는데 합성한 화합물(**3a**, **4a**, **5a**, **3d**, **4d**, **5d**, **3e** 및 **4e**)이 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균 활성을 보였으며, 특히 화합물 **3d**는 조사한 5종의 병원성 진균류 모두에서 항진균 활성을 나타내었다. 그러나 다른 화합물에서는 유의성 있는 항진균력 효과를 보이지 않았다(Table I).

결 론

Naftifine의 naphthalene ring 수식에서, naphthalene ring과 nitrogen사이의 methylene(C_1)을 함유한 상태로, naphthalene ring은 치환기를 함유한 phenyl기로, nitrogen에 결합한 알킬기는 수소, 메틸 및 에틸로 치환하였다. Naphthalene ring이 phenyl ring으로 치환되면 전반적으로 활성이 감소되었으며, phenyl ring의 치환기에 electron factor가 증가할 때 활성은 증가하였다. Naphthalene ring에 알킬기가 치환되었을 때는 없는 상태보다 활성이 증가하지는 않았다. Nitrogen의 메틸기가 메틸기와 에틸기로 치환될 때 활성에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 합성한 화합물중 **3a**, **4a**, **5a**, **3d**, **4d**, **5d**, **3e** 및 **4e**는 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균 활성을 나타내었으며, 특히 화합물 **3d**는 5종의 진균류에 모두 활성을 나타내었다.

감사의 말씀

이 연구는 2000년도 전남대학교 연구년 교수연구비와 약학대학 발전기금 연구비에 의해 연구되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

1) Gold, W., Stout, H. A., Pagano, I. F. and Donovick, R. : Amphotericins A and B, antibiotics produced by a streptomycete. *Antibiot. Ann.* **56**, 579 (1950).
2) Hazen, E. L. and Brown, L. : Two antifungal agents produced by a soil acetinomyces. *Science* **122**, 423 (1950).
3) Weijlard, J. and Erickson, A. E. : *N*-Allylnormorpholins. *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 869 (1942).
4) Polak, A. and Scholer, H. J. : Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy* **21**, 113 (1975).
5) Robert, A. and Fromtling, Ph. D. : Imidazoles as medically important antifungal agents : An overview. *Drugs of Today* **20**, 325 (1984).
6) Van Cutsem, J. M. and Thienpont, D. : Miconazole, a brod spectrum antimycotic agent with amtibacterial activity. *Chemtheraphy* **17**, 392 (1972).
7) Heel, R. C., Brogden, R. N., Pakes, G. E., Speight, T. M. and Avery, G. S. : Miconazole, A preliminary review of its therapeutic efficasy in systemic fungal infections. *Drugs* **19**, 7 (1980).
8) Heel, R, C., Brogden, R. N., Speight, T. M. and Avery, G. S. : Econazole, a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* **16**, 177 (1978).
9) Heeres, R. J., Backx, J. J., Mostmans, J. H. and Van Gutsem, J. : Antimycotic imidazole IV. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally activity broadspectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* **22**, 1003 (1979).
10) Heeres, J., Backx, L. J. J. and Van Cutsem, J. : Antimycotic azoles, 7. Synthesis and antifungal properities of a series of novel triazol-3-ones. *J. Med. Chem.* **27**, 894 (1984).
11) Conner, D. T. : in CRC Handbook of chemotherapeutic agents. Vol. 1, Verderame, M. Ed, CRC press, Florida, U.S.A., p. 219 (1986).
12) Van Cutsem, J., Van GerVen, F. and Janssen, P. A. J. : Saperconazole, A new potent antifungal triazole : *In vitro* activity spectrum and therapeutic efficacy. *Drugs of the Future* **14**, 1187 (1989).
13) Berny, D. and Schuh, K. : Heterocyclic spiro-naphthalenones, Part I : Synthesis and reactions of same spiro [(1*H*-naphthalenone)-1,3-piperidines]. *Helv. Chim. Acta*. **61**, 125 (1978).
14) Stuetz, A. and Petranyi, G. : Synthesis and antifungal activity of (*E*)-*N*-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthalenemethaneamine (SF 86-327) and related allylamine

derivatives with enhanced oral activity. *J. Med. Chem.* **27**, 1539 (1984).

15) Stuetz, A., Georgopoulos, A., Grantzer, W., Petranyi, G. and Berny, D. : Synthesis and structure-activity relationship of naftifine-related allylamine anyimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112 (1986).

16) Stuetz, A. : Synthesis and structure-activity correlations within allylamine antimycotics. *Ann*, N, Y. Acad. Sci. 46 (1988).