

항진균 알릴아민 화합물의 합성과 활성평가

정병호* · 천승훈 · 정순영

전남대학교 약학대학

(Received June 3, 2005; Revised July 20, 2005)

Syntheses and Biological Activities of Potential Antifungal Allylamine Compounds

Byung-Ho Chung[#], Seung-Hoon Cheon and Soon-Young Chung

College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 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 3,4-difluorophenyl (**2a-5a**), 4-hydroxyphenyl (**2b-5b**), 3-nitrophenyl (**2c-5c**), 4-chlorobenzothiazolyl (**2d-5d**) and 5-methylfurfural (**2e-5e**) instead of naphthyl group, and with hydrogen (**3a-3e**), methyl (**4a-4e**) and ethyl (**5a-5e**) in the place of methyl in naftifine were synthesized and tested for their *in vitro* anti-fungal activities against five different fungi. Fourteen compounds (**3a**, **4a**, **5a**, **3b**, **4b**, **5b**, **3c**, **4c**, **5c**, **3d**, **4d**, **3e**, **4e** and **5e**) showed significant anti-fungal activities against *T. mentagrophytes*. (*E*)-*N*-(3-Phenyl-2-propenyl)-3,4-difluoro-benzenemethanamine (**3a**), (*E*)-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-4-hydroxy-benzenemethanamine (**3b**) and (*E*)-*N*-ethyl-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-3-nitro-benzenemethanamine (**5c**) displayed moderate anti-fungal activities against all five different fungi.

Keywords □ allylamine, antifungal activity

진균 감염치료에 1950년대 amphotericin B,¹⁾ nystatin,²⁾ morpholine³⁾ 등 다양한 구조의 화합물이 개발되어 응용되고 있으나 부작용으로 인해 임상에 제한을 받고 있다. 이후 1970년대에 azole계의 imidazole 화합물(econazole,⁴⁾ ketoconazole^{5,6)} 등이 개발되고 이어 1980년대 triazole 화합물(itraconazole,⁷⁾ saperconazole⁸⁾ 등이 개발되어 사용되고 있다. 그러나 이들 화합물도 낮은 혈중농도, 오심, 구토,⁹⁾ 피부자극 및 면역기능 저하 등으로 인해 또한 사용에 제한을 받고 있다. 그후 1984년 Stuetz 등은 allylamine을 포함하는 naftifine 및 terbinafine(Fig. 1)을 합성하여 우수한 항균 활성 및 SAR¹⁰⁾에 대해 보고하였다. 또한 Chung 등도 allylamine 화합물에 대해 보고¹¹⁾하였다. 이들 allylamine을 포함하는 naftifine 등은 우수한 항균활성을 나타내며 구조가 간편하여 합성이 용이하다. 본 연구는 naftifine 유도체의 합성으로 naftifine에서 naphthalene ring을 다양한 치환기로 치환하였고 *N*-메틸기는 메틸 또는 에틸기로 치환하여 수종의 allylamine류 화합물을 합성한 후 항진균 활성을 측정하였다.

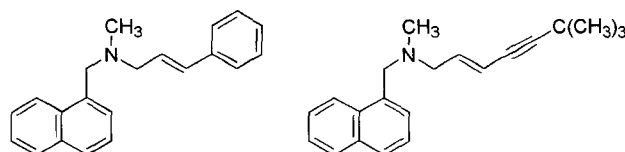


Fig. 1 – Structure of (*E*)-*N*-methyl-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-naphthalenemethanamine (1) and (*E*)-*N*-(6,6-dimethyl-2-heptene-4-ynyl)-*N*-methyl-naphthalenemethanamine (2).

실험 방법

시약 및 기기

시약은 Aldrich사 제품을 주로 사용하였다. 그 외 합성에 필요한 시약은 1급시약을 정제하지 않고 사용하였다. IR스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian unity plus 300을 사용하여 측정하였다. 융점측정은 Fischer-Johns Melting Point Apparatus를 사용하였다.

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

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-530-2921 (팩스) 062-530-2911
(E-mail) bhchung@chonnam.ac.kr

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3,4-difluoro-benzenemethanimine(2a)의 합성

3,4-Difluorobenzaldehyde 2.84 g(20 mmol)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 3.36 g(20 mmol)을 benzene 150 ml에 용해시켜 서서히 가한 후 *p*-toluenesulfonic acid 소량을 가한다. Dean Stark 장치를 이용하여 95°C에서 3시간 반응시킨 후 여과하고 감압농축하여 적황색 oil을 얻었다.

Yield: 5.49 g(crude product); IR(neat)cm⁻¹: 1610(C=N), 1510(arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 690(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.28(1H, s, CH=N), 7.74-7.68(1H, m, arom), 7.52-7.16(7H, m, arom), 6.61(1H, d, *J*=16.0 Hz, -CH=C_H-Ar), 6.48-6.34(1H, m, CH₂-C_H=CH-), 4.42(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH₂-CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-hydroxy-benzenemethanimine(2b)의 합성

4-Hydroxybenzaldehyde 0.35 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 2a의 제조과정과 같이 처리하여 적갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.68 g(crude product); IR(neat)cm⁻¹: 3450(OH), 1610(C=N), 1500(arom), 1290(C-O), 960(*trans* >C=C<), 840, 750, 700(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 9.95(1H, bs, OH), 8.26(1H, s, CH=N), 7.60(2H, d, arom), 7.41(2H, dd, arom), 7.34-7.17(5H, m, arom), 6.81(1H, d, *J*=7.0 Hz, -CH=C_H-Ar), 6.50-6.46(1H, m, -CH₂-C_H=CH-) 4.29(2H, d, *J*=6.0 Hz, -CH₂-CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3-nitro-benzenemethanimine(2c)의 합성

3-Nitrobenzaldehyde 0.75 g(5 mmol)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.665 g(5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시킨 용액과 *p*-toluenesulfonic acid 소량을 가하고 Dean-Stark 장치를 이용하여 95°C에서 8시간 반응시킨 후 감압농축하여 황적색 oil을 얻었다.

Yield: 1.43 g(crude product); IR(neat)cm⁻¹: 2890(CH₂), 1640(C=N), 1520(arom), 1340(CH₂) 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.59(1H, s, CH=N), 8.42(1H, s, arom), 8.26(1H, dd, *J*=9.0 Hz, arom), 8.11(1H, dd, *J*=9.0 Hz, arom), 7.61-7.19(6H, m, arom), 6.59(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=C_H-Ar), 6.47-6.38(1H, m, -CH₂-C_H=CH-), 4.47(2H, dd, *J*=6.0 Hz, -CH₂-CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-4-chloro-2-benzothiazoleamine(2d)의 합성

2-Amino-4-chlorobenzothiazole 0.46 g(2.5 mmol)을 benzene

30 ml에 용해시킨 후 *trans*-cinnamaldehyde 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 Dean Stark 장치를 이용하여 95°C에서 18시간 반응시킨 후 감압농축하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.81 g(crude product); IR(neat)cm⁻¹: 2920, 2850(CH₂), 1620(C=N), 970(*trans* >C=C<), 750, 690(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 9.71(1H, d, *J*=8.6 Hz, N=C_H-CH=), 7.72-7.00(8H, m, arom), 6.75(1H, d, *J*=8.3 Hz, N=C_H-C_H=CH), 6.69(1H, d, *J*=8.6 Hz, =CH-C_H=CH-Ar), 6.21(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=C_H-Ar)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-5-methyl-2-furfurylmethanimine(2e)의 합성

5-Methylfurfural 0.27 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamylamine 0.33 g(2.5 mmol)을 benzene 30 ml에 용해시켜 가하고 2b의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.60 g(Crude product); IR(neat)cm⁻¹: 2920(CH₂), 1640(CH=N), 1530(arom), 970(*trans* >C=C<), 790, 750, 690(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.95(1H, s, CH=N), 7.34-7.12(6H, m, arom, =CH-furan), 6.52(1H, d, *J*=23.0 Hz, -CH=C_H-Ar), 6.42-6.35(1H, m, -CH₂-C_H=CH-), 6.00(1H, d, =CH-furan), 4.29(2H, d, *J*=6.0 Hz, -CH₂-CH=), 2.29(3H, s, furan-CH₃)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3,4-difluoro-benzenemethanamine(3a)의 합성

잔류물(2a) 1.96 g(7.62 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH₄ 0.287 g(7.62 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 반응시키고 감압농축한 후 CHCl₃로 용해하여 여과하고 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(MeOH)시켜 황색 oil을 얻었다.

Yield: 1.59 g(80.7%); IR(neat)cm⁻¹: 3020(-NH), 1500(arom), 980(*trans* >C=C<), 750, 700(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.43-7.04(8H, m, arom), 6.55(1H, d, *J*=16.0 Hz, -CH=C_H-Ar), 6.38-6.26(1H, m, -CH₂-C_H=CH-), 3.80(2H, s, Ar-CH₂-NH-), 3.42(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH₂-CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-hydroxy-benzenemethanamine(3b)의 합성

잔류물(2b) 0.59 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH₄ 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 3a 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.48 g(79.4%); IR(neat)cm⁻¹: 3400(OH), 3020, 1510(-NH), 2930(CH₂), 1500(arom), 1270(C-O), 970(*trans* >C=C<),

850, 740, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.26(1H, bs, OH), 7.40-7.10(7H, m, arom), 6.69(2H, d, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.50(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.35-6.26(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 3.60(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.27 (2H, dd, $J=7.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3-nitro-benzenemethanamine(3c)의 합성

잔류물(2c) 1.43 g(5 mmol)을 메탄올 45 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH_4 0.189 g(5 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 반응시키고 3a 제조과정과 같이 처리하여 황색색 oil을 얻었다.

Yield: 1.15 g(86.4%); IR(neat) cm^{-1} : 3040, 1560(-NH), 1530(CH_2), 1340(CH_2), 960(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 740, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.23(1H, s, arom), 8.10(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.69(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.48(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.38-7.19(5H, m, arom), 6.54(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.33-6.24(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 3.93(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.44(2H, dd, $J=6.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-chloro-2-benzothiazoleamine(3d)의 합성

잔류물(2d) 0.46 g(2.5 mmol)을 메탄올 80 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH_4 0.114 g(3.0 mmol)을 가하고 실온에서 18시간 반응시키고 3a의 제조과정과 같이 처리하고 column chromatography(Benzene : Acetone=25 : 1)시킨 후 감압농축하여 황색 고체를 얻었다.

Yield: 0.32 g(42.0%); mp : 170°C; IR(neat) cm^{-1} : 1575(-NH), 1530(arom), 970(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 750, 690(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.49-7.21, 7.02-6.97(8H, m, arom), 6.67(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.30-6.21(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 4.19(2H, dd, $J=6.3$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-5-methyl-2-furfurylmethanamine(3e)의 합성

잔류물(2e) 0.57 g(2.5 mmol)을 메탄올 20 ml에 용해시키고 ice-bath상에서 NaBH_4 0.097 g(2.5 mmol)을 가하고 3a의 제조과정과 같이 처리하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.48 g(84.6%); IR(neat) cm^{-1} : 3020, 1567(-NH), 2920(CH_2), 1450(arom), 970(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 790, 750, 690(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.38-7.18(5H, m, arom), 6.52(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.33-6.23(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 6.04(1H, d, $J=3.3$ Hz, $=\text{CH-furan}$), 5.88(1H, d, $J=3.3$ Hz, $=\text{CH-furan}$), 3.76(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.42(2H, dd, $J=7.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-3,4-difluoro-benzenemethanamine(4a)의 합성

화합물(3a) 0.73 g(2.85 mmol)을 THF 20 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.114 g(2.85 mmol)을 가하고 1시간 교반시키고 CH_3I 0.40 g(2.85 mmol)을 10 ml 무수 THF에 용해시켜 가하고 실온에서 20시간 반응 시킨 후 감압농축하고 column chromatography(MeOH)시켜 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.39 g(50.6%); IR(neat) cm^{-1} : 2800(N- CH_3), 1520(arom), 970(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 750, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.43-7.18(8H, m, arom), 6.58(1H, d, $J=6.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.38-6.24(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 3.56(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.24(2H, dd, $J=7.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-hydroxy-benzenemethanamine(4b)의 합성

화합물(3b) 0.23 g(1.00 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨 후 ice-bath 상에서 60%NaH 0.040 g(1.00 mmol)을 가하고 1시간 교반시키고 CH_3I 0.14 g(1.00 mmol)을 10 ml 무수 THF에 용해시켜 가하고 실온에서 24시간 반응 시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황색 oil을 얻었다.

Yield: 0.11 g(45.3%); IR(neat) cm^{-1} : 3350(OH), 3020(CH_2), 2920(N- CH_3), 1510(arom), 1240(C-O), 960(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 820, 750, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.35-7.13(7H, m, arom), 6.70(2H, d, $J=9.0$ Hz, arom), 6.52(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.34-6.24(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 3.60(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.30(2H, dd, $J=7.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-3-nitro-benzenemethanamine(4c)의 합성

화합물(3c) 0.40 g(1.5 mmol)을 THF 10 ml에 용해 냉각시킨 후 60%NaH 0.090 g(2.25 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3I 0.63 g(4.5 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 실온에서 20시간 반응 시킨 후 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황색색 oil을 얻었다.

Yield: 0.22 g(52.0%); IR(neat) cm^{-1} : 2920(N- CH_3), 1500(CH_3), 970(*trans* $>\text{C}=\text{C}<$), 740, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.22(1H, s, arom), 8.09(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.66(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.48(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.44-7.05(5H, m, arom), 6.54(1H, d, $J=18.0$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar}$), 6.34-6.24(1H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$), 3.62(2H, s, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-$), 3.21 (2H, dd, $J=6.0$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{)$

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-chloro-2-benzothiazoleamine(4d)의 합성

화합물(3d) 0.15 g(0.5 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨 후

ice-bath상에서 60%NaH 0.020 g(0.5 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3I 0.142 g(1.0 mmol)을 무수 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 70°C에서 11시간 반응시킨 후 감압농축하였다. 잔류물을 column chromatography(Benzene : Acetone=50 : 1)시켜 황색 오일을 얻었다.

Yield: 0.10 g(61.4%); IR(neat) cm^{-1} : 2920(N- CH_3), 1540(arom), 960(*trans* >C=C<), 730(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.47(1H, d, $J=1.3$ Hz, arom), 7.44(1H, d, $J=1.0$ Hz, arom), 7.39-7.21(5H, m, arom), 6.96(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 6.61(1H, d, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.28-6.18(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 4.33(2H, dd, $J=7.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 3.21(3H, s, N- $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-5-methyl-2-furylmethanamine(4e)의 합성

화합물(3e) 0.06 g(0.26 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.010 g(0.26 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH_3I 0.112 g(0.78 mmol)을 5 ml 무수 THF 에 용해시켜 가하고 실온에서 15시간 반응 시켰다. 반응혼합액을 감압농축하였고 CH_2Cl_2 에 용해시켜 여과하고 감압농축하고 column chromatography(Hexane : EtOAc=3 : 1)하여 황갈색 오일을 얻었다.

Yield: 0.04 g(77.4%); IR(neat) cm^{-1} : 2970(CH_2), 2920(N- CH_3), 1450(CH_3), 967(*trans* >C=C<), 740, 690(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.39-7.18(5H, m, arom), 6.65(1H, d, $J=15.9$ Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.34-6.25(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 6.06(1H, d, $J=3.0$ Hz, = $\underline{\text{CH}}$ -furan), 5.89-5.88(1H, d, $J=3.3$ Hz, = $\underline{\text{CH}}$ -furan), 3.63(2H, s, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ar), 3.28-3.26(2H, dd, $J=6.3$ Hz, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =), 2.28(3H, s, C- $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-3,4-difluorobenzenemethanamine(5a)의 합성

화합물(3a) 0.13 g(0.5 mmol)을 THF 10 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.060 g(1.5 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ 0.234 g(1.5 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 65°C에서 24시간 반응 시켜 감압농축한 후 column chromatography(MeOH)시켜 황적색 오일을 얻었다.

Yield: 0.10 g(69.9%); IR(neat) cm^{-1} : 2960(CH_2 , CH_3), 1520(arom), 960(*trans* >C=C<), 740, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.37-7.21, 7.06-7.02(8H, m, arom), 6.51(1H, d, $J=16.0$ Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.29-6.20(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 3.54(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 3.22(2H, dd, $J=7.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.55(2H, q, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3), 1.07(3H, t, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-hydroxybenzenemethanamine(5b)의 합성

화합물(3b) 0.30 g(1.25 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨

후 ice-bath상에서 60%NaH 0.050 g(1.25 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ 0.389 g(2.50 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 실온에서 20시간 반응시킨 후 감압농축하여 column chromatography(MeOH)시켜 황색 오일을 얻었다.

Yield: 0.22 g(65.1%); IR(neat) cm^{-1} : 3480(OH), 3020, 2980(CH_2 , CH_3), 1510(arom), 1240(C-O), 960(*trans* >C=C<), 850, 760, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.37-7.16(7H, m, arom), 6.72(2H, d, $J=9.0$ Hz, arom), 6.53(1H, d, $J=18.0$ Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.34-6.25(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 4.87(1H, s, -OH), 3.61(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH-), 2.64(2H, q, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3), 1.13 (3H, t, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-3-nitrobenzenemethanamine(5c)의 합성

화합물(3c) 0.40 g(1.5 mmol)을 THF 10 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.090 g(2.25 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ 0.140 g(9 mmol)을 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 65°C에서 24시간 반응 시킨 후 5a의 제조 과정과 같이 처리하여 황적색 오일을 얻었다.

Yield: 0.36 g(81.0%); IR(neat) cm^{-1} : 2980(CH_2 , CH_3), 2940(N- CH_3), 1520(arom), 1340(CH_3), 970(*trans* >C=C<), 730, 700(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.22(1H, s, arom), 8.05(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.67(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 7.45-7.16(6H, m, arom), 6.51(1H, d, $J=18.0$ Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.29-6.20(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 3.67(2H, s, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -NH), 3.24 (2H, dd, $J=6.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 2.56(2H, q, $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3), 1.08(3H, t, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-chloro-2-benzothiazoleamine(5d)의 합성

화합물(3d) 0.15 g(0.5 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 60%NaH 0.020 g(0.5 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ 0.156 g(1.0 mmol)을 무수 THF 10 ml에 용해시켜 가하고 75°C에서 11시간 반응 시키고 4a의 제조과정과 같이 처리하여 황색 오일을 얻었다.

Yield: 0.12 g(73.2%); IR(neat) cm^{-1} : 2940(CH_2 , CH_3), 1540(arom), 960(*trans* >C=C<), 730(arom); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.44(1H, d, $J=1.3$ Hz, arom), 7.44(1H, d, $J=1.0$ Hz, arom), 7.40-7.24(5H, m, arom), 6.95(1H, dd, $J=9.0$ Hz, arom), 6.62(1H, d, $J=18.0$ Hz, -CH= $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 6.30-6.21(1H, m, - CH_2 - $\underline{\text{CH}}$ =CH-), 4.37(2H, dd, $J=7.0$ Hz, - $\underline{\text{CH}_2}$ -CH=), 3.64(2H, q, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3) 1.23(3H, t, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$)

(E)-N-Ethyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-5-methyl-2-furylmethanamine(5e)의 합성

화합물(3e) 0.06 g(0.26 mmol)을 무수 THF 20 ml에 용해시킨

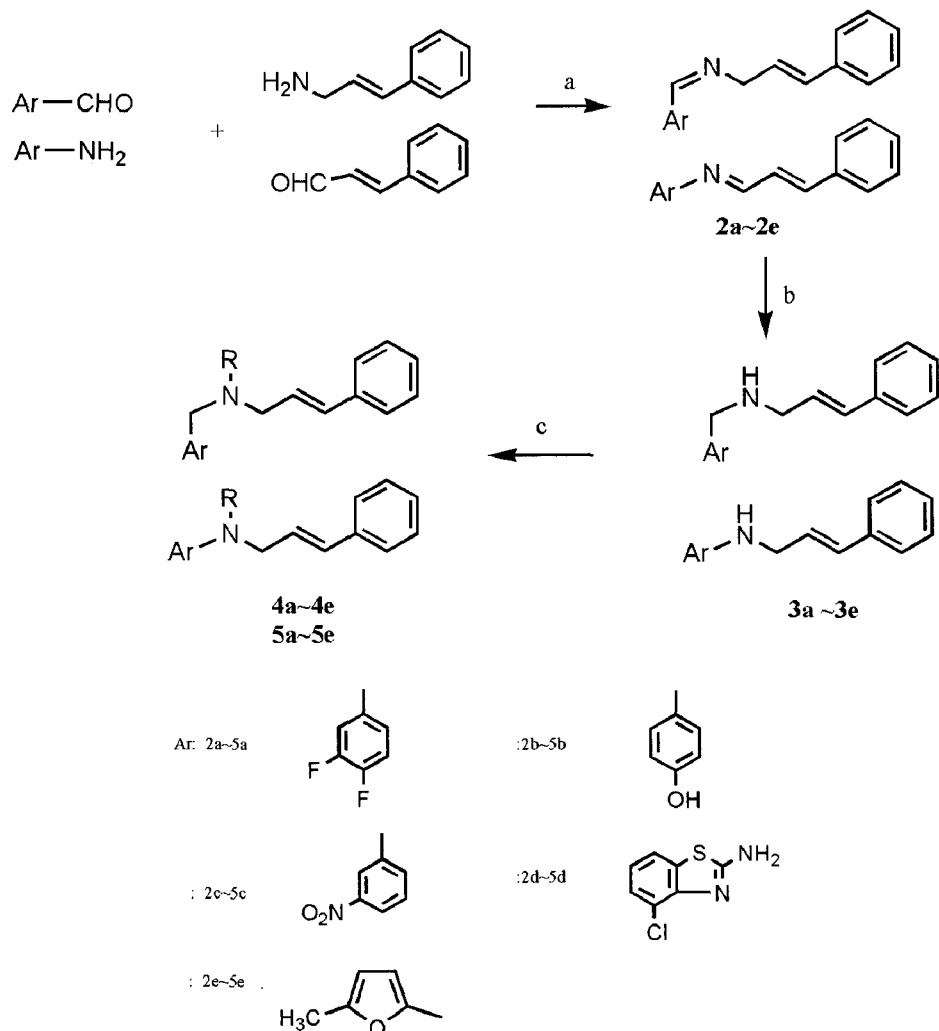
후 ice-bath상에서 60%NaH 0.010 g(0.26 mmol)을 가하고 1시간 교반시킨 후 CH₃CH₂I 0.121 g(0.78 mmol)을 무수 THF 5 ml에 용해시켜 가한 후 실온에서 15시간 반응시켜 column chromatography(Hexane : EtOAc=3 : 1)하여 황갈색 oil을 얻었다.

Yield: 0.03 g(54.3%); IR(neat)cm⁻¹: 3020, 2980(CH₂, CH₃), 1450(CH₃), 970(*trans* >C=C<), 790, 750, 690(arom); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.39-7.18(5H, m, arom), 6.58(1H, d, *J*=18.0 Hz, -CH=CH-Ar), 6.35-6.25(1H, m, -CH₂-CH=CH-), 6.07(1H,

d, *J*=3.0 Hz, =CH-furan), 5.87(1H, d, *J*=3.3 Hz, =CH-furan), 3.65(2H, s, Ar-CH₂-NH-), 3.29(2H, dd, *J*=7.0 Hz, -CH₂-CH=), 2.64(2H, q, CH₂-CH₃), 2.28(3H, s, furan-CH₃), 1.12(3H, t, CH₂-CH₃)

MIC test

시험균주 및 배지 - 합성물질의 항진균력 측정을 위하여 사람의 아스페르질러스증을 유발하는 *Aspergillus fumigates*



R= 4a~4e: CH₃, 5a~5e: C₂H₅

a: Dean stark, 95°C, 3h(2a), 95°C, 4h(2b, 2e), 95°C, 8h(2c), 95°C, 18h(2d)
 b: NaBH₄, 실온, 2h(3a, 3b, 3c, 3e), 실온, 18h(3d)
 c: NaH, CH₃I, 실온, 20h(4a, 4c), NaH, CH₃I, 실온, 24h(4b), NaH, CH₃I, 70°C, 11h(4d),
 NaH, CH₃I, 실온, 15h(4e), NaH, CH₃CH₂I, 65°C, 24h(5a, 5c), NaH, CH₃CH₂I, 실온, 20h(5b),
 NaH, CH₃CH₂I, 75°C, 11h(5d), NaH, CH₃CH₂I, 실온, 15h(5e)

Scheme 1 – Synthesis of naftifine derivatives; allylamines.

KCTC 6145와 피부진균증의 원인균인 *Trichophyton mentagophytes* KCTC 6077, *Microsporum gypseum* KCTC 1252, *Epidermophyton floccosum* KCTC 6921 그리고 칸디다증을 일으키는 *Candida parapsilosis* KCTC 6753¹²⁾을 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 homogenizer를 이용하여 균주유액을 만들고 증류수로 희석하여 1 ml 내에 분절된 균사의 수가 1×10^6 /ml이 되도록 준비하여 사용하였으며, 이때 단세포형태로 성장하는 효모균인 *Candida parapsilosis*는 균집락을 멸균증류수에 희석한 후 직접 사용하였다.

In vitro 항균력 시험 - DMSO에 녹인 합성된 화합물들과 대조용 항진균제를 각각 Sabouraud glucose agar 3 ml에 2단계 희석법¹³⁾으로 10차례 희석하여 SGA 배지 12 ml과 섞었을 때 배지 내의 최종농도가 각각 64~0.125 $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 검정 plate를 제조하였다. 준비된 시험균(*E. floccosum*, *A. fumigates*, *C. parapsilosis*, *T. mentagophytes*, *M. gypseum*)들을 검정 plate에 세 곳씩 접종하여 30°C 배양기에서 배양하면서 *Candida parapsilosis*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 aldehyde류 또는 cinnamaldehyde와 amine화합물을 각기 반응시켜 화합물 **2a-2e**를 합성하였다. 생성된 imine(**2a-2e**)은 IR 스펙트럼에서 CH=N의 흡수대가 1610 cm^{-1} (**2a**, **2b**), 1620 cm^{-1} (**2d**), 1640 cm^{-1} (**2c**, **2e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 CH=N에서 기인하는 피크가 8.28 ppm(**2a**), 8.26 ppm(**2b**), 8.59 ppm(**2c**), 9.71 ppm(**2d**) 및 7.95 ppm(**2e**)에서 단일선으로 나타났다.

합성한 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(1610~1640 cm^{-1})는 사라지고 -NH의 흡수대가 주로 3020 및 1550 cm^{-1} 전후(**3a-3e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 환원으로 생성된 N-CH₂에서 기인하는 피크가 3.80 ppm(**3a**), 3.60 ppm(**3b**), 3.93 ppm(**3c**), 4.19 ppm(**3d**) 및 3.76 ppm(**3e**)에서 단일선으로 나타났다.

2급 amine(**3a-3e**)의 메틸화 반응은 amine 화합물을 알칼리(NaH)로 처리하여 CH₃I로 각기 반응시켜 메틸화합물(**4a-4e**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH₃ 형성에서 오는 N-CH₃ 흡수대가 2800 cm^{-1} (**4a**) 및 2920(**4b**, **4c**, **4d**, **4e**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서는 N-CH₃에서 기인하는 피크가 2.28 ppm(**4a**, **4e**), 2.25 ppm(**4b**, **4c**) 및 3.21 ppm(**4d**)에서 단일선으로 나타났다.

에틸화 합성반응은 amine 화합물(**3a-3e**)을 알칼리(NaH)로 처리하고 CH₃CH₂I로 각기 반응시켜 에틸화합물(**5a-5e**)을 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH₂-CH₃의 생성으로 인한 N-CH₂-CH₃ 흡수대가 2960 cm^{-1} (**5a**), 2980 cm^{-1} (**5b**, **5c**, **5e**) 및 2920 cm^{-1} (**5d**)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 에틸기의 N-CH₂에서 기

Table I - MIC ($\mu\text{g/ml}$) of synthetic compounds and commercial antifungal agent against disease causing fungi

Compounds	Strains					
	<i>E. floccosum</i>	<i>A. fumigates</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>T. mentagophytes</i>	<i>M. gypseum</i>	
Naftifine-HCl	8	8	16	0.125	8	
3a	64	32	64	8	64	
4a	>64	64	>64	64	>64	
5a	>64	>64	>64	64	>64	
3b	64	32	64	8	64	
4b	>64	>64	64	32	>64	
5b	>64	>64	>64	32	>64	
3c	>64	64	>64	64	>64	
4c	>64	64	64	32	>64	
5c	64	16	64	64	64	
3d	>64	>64	>64	64	>64	
4d	>64	64	>64	64	64	
5d	>64	>64	>64	>64	>64	
3e	>64	>64	>64	64	>64	
4e	>64	>64	>64	32	>64	
5e	>64	64	>64	32	64	

인하는 피이크가 2.55 ppm(5a), 2.64 ppm(5b, 5e), 2.56 ppm(5c) 및 3.64 ppm(5d)에서 4중선으로 나타났다. N-CH₂-CH₃에서 기 인하는 메틸 피이크는 1.07 ppm(5a), 1.13 ppm(5b), 1.08 ppm(5c), 1.23 ppm(5d) 및 1.12 ppm(5e)에서 삼중선으로 나타났다.

항진균작용

합성한 화합물들과 naftifine HCl을 대조물질로 하여 5가지의 병원성 진균류에 대한 항균력을 검토한 결과, Table I에서와 같이 대조물질에서 유의성 있는 항균력을 볼 수 있었다. 대조물질인 naftifine은 특히 *T. mentagrophytes*에 강한 항균력을 나타내었는데 합성한 화합물(3a, 4a, 5a, 3b, 4b, 5b, 3c, 4c, 5c, 3d, 4d, 3e, 4e 및 5e)이 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균활성을 나타내었으며, 화합물 3a, 3b, 및 5c는 5종의 병원성 진균류 모두에서 항진균활성을 나타내었다. 그러나 다른 화합물에서는 유의성 있는 항진균효과를 나타내지 않았다(Table I).

결 론

Naftifine 유도체를 합성하기 위해서 naftifine의 naphthalene ring을 치환기를 보유한 phenyl, benzothiazole 및 furan ring으로 치환시키고, nitrogen의 alky기는 수소, 메틸 및 에틸기로 치환하였다. 그리고 naphthalene ring과 nitrogen과 ring 사이의 methylene도 C₁-C₀로 변화시켰다. Naphthalene ring이 phenyl, benzthiazol 및 furan ring으로 치환되면 전반적으로 활성이 감소되었으며, phenyl ring의 치환기에 electron factor가 증가할 때 활성은 증가하였다. 치환ring과 nitrogen 사이에 methylene(C₁)이 없으면 전반적으로 활성이 감소되었다. Nitrogen의 메틸기를 수소, 메틸기 및 에틸기의 치환에서는 수소로 치환되었을 때가 전반적으로 활성이 증가하였다. 합성한 화합물 중 3a, 4a, 5a, 3b, 4b, 5b, 3c, 4c, 5c, 3d, 4d, 3e, 4e 및 5e는 *T. mentagrophytes*에 유의성 있는 항진균활성을 나타내었으며, 화합물 3a, 3b 및 5c는 5종의 진균류에 모두 활성을 나타내었다.

감사의 말씀

이 연구는 2003년도 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) Heel, R., Brogden, R. N., Speight, T. M. and Avery, G. S. : Econazole, a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* **16**, 177 (1978).
- 5) 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).
- 6) Robert, A. and Fromtling, Ph. D. : Imidazoles as medically important antifungal agents : An overview. *Drugs of Today* **20**, 325 (1984).
- 7) Meeres, J., Hendrickx, R. and Van Custsem, J. : Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazole-3-ones. *J. Med. Chem.* **26**, 611 (1983).
- 8) 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).
- 9) Conner, D. T. : in CRC Handbook of chemotherapeutic agents. Vol. 1. Verderame, M. Ed. CRC press, Florida, U.S.A., p. 219 (1986).
- 10) Stuetz, A., Georgopoulos, A., Grantzer, W., Petranyi, G. and Berny, D. : Sythesis and structure-activity relationship of naftifine related allylamine anyimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112 (1986).
- 11) Chung, B. H. and Chung, S. Y. : Synthesis and biological evaluation as a potential antifungal allylamine derivatives. *Yakhak Hoeji* **4**, 254 (2004).
- 12) Benett, J. E. : Rapid diagonosis of candida albicans and aspergillosis. *Rev. Infect. Dis.* **398** (1987).
- 13) Lorian, V. : *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3rd edition. Willams & Willkins, Baltimore, U.S.A. (1991).