

## N-치환 5-Hydroxyanthranilic acid의 합성

문정술 · 이강노 · 임중기 · 우원식\*# · 박상우\*\*  
성균관대학교 약학대학, \*서울대학교 천연물과학연구소, \*\*한국과학기술연구원  
(Received March 19, 1993)

## Synthesis of N-Substituted 5-Hydroxyanthranilic Acid

Jung-Sul Moon, Kang-Ro Lee, Joong-Ki Lim,  
Won Sick Woo\* and Sang-Woo Park\*\*  
College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-764,  
\*Natural Products Research Institute, Seoul National University,  
Seoul 110-460 and Division of Chemistry, Korea Institute of  
Science and Technology, Seoul 136-796, Korea

**Abstract**—Six N-substituted-5-hydroxyanthranilic acids were synthesized by the coupling reaction of 5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester with corresponding acid chlorides. The structure of the obtained compounds was proved by NMR and IR. These compounds did not inhibit the growth of micro-organisms while suppressed HSV-1 replication in vero cell at 100 µg/ml.

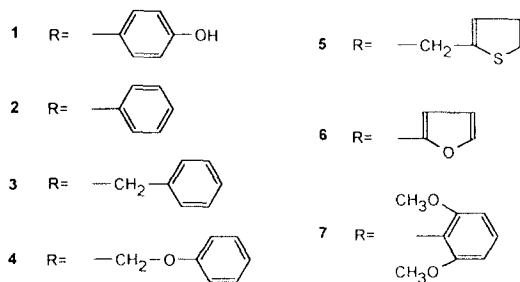
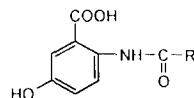
**Keywords** □ Melandrin, N-substituted-5-hydroxyanthranilic acids, antibacterial, antifungal, antiviral.

석죽과(Caryophyllaceae)에 속하는 식물인 장구채 (*Melandrium firmum*)와 카네이션(*Dianthus caryophyllus*)에서 분리된 melandrin (1)<sup>1)</sup> 및 dianthramide 등<sup>2)</sup>은 hydroxyanthranilic acid와 phenolic acid가 결합한 acid amide로서 이들 화합물들은 phytoalexin 으로 알려져 있다.

또한 hydroxyanthranilic acid 자체가 미생물에 대하여 독성이 있으므로<sup>3)</sup> 이와 같은 물질들에 항균, 항바이러스 또는 항진균작용 등 여러 생물활성이 있을 것으로 기대된다. 저자들은 화학요법제 탐색연구의 일환으로 melandrin (1)의 합성방법<sup>4)</sup>을 응용하여 6종의 melandrin 유도체를 합성하고 그 물질들의 미생물에 대한 작용 유무를 조사하여 보았다.

Melandrin (1)의 p-hydroxybenzoyl기 위치에 β-lactam계 항생제에 들어있는 phenylacetyl기, thienylacetyl기, phenoxyacetyl기와 2, 6-dimethoxybenzoyl기

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme

을 도입한 화합물들과 melandrin의 p-hydroxybenzoyl의 OH기가 없는 benzoyl기와 hetero ring으로 furoyl기를 치환한 유도체들을 합성하였다. 즉 5-hyd-

roxyanthranilic acid를 출발물질로 COOH기를 ethyl ester화하여 보호한 후 OH기는 tosyl화하여 보호하고 이에 각각의 acid chloride를 작용시켜서 만족할 만한 수득율로 각 melandrin 유도체를 합성할 수 있었다.

합성한 melandrin (1)과 6종의 화합물 (2~7)들은 20종의 bacteria 및 5종의 fungus에 대하여 100 µg/ml의 농도에서 항균력이 전혀 없었으나 HSV-1 virus에 대해서는 이 농도에서 항바이러스 효과가 있었다.

### 실험방법

**시약 및 기기**—본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Chemical Company와 동경 화성공업주식회사 제품을 사용하였으며, 융점은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를 사용하여 측정하였고 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR spectra는 Anslect FS-6160 FT-IR infrared spectrometer을 사용하여 KBr pellet로 측정하였다. NMR-spectra의 측정에는 TMS를 내부표준물질로하여 Varian T-60A spectrometer를 사용하였으며 multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet 그리고 dd=doublet of doublet로 약하여 표시하였다.

**5-Tosyloxanthranilic acid ethyl ester의 합성**—전보<sup>4)</sup>와 같이 5-hydroxyanthranilic acid를 건조 HCl-gas로 포화시킨 ethanol에 용해, 환류 교반시켜서 얻은 5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester를 triethylamine 존재하에서 tosyl chloride를 작용시켜 제조하였다.

m.p 122~124°C.

**N-Acyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester의 합성**—5-Tosyloxanthranilic acid ethyl ester 1g(3 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN 20 ml에 녹인 다음 triethylamine 0.7 ml(5 mmol)을 가한다. 여기에 해당하는 acyl chloride 4~5 mmol을 가한 후 상온에서 5시간 동안 교반한 다음 50°C에서 3시간 동안 더 교반한다. 반응 종료 후 농축하고 column chromatography(hexane-EtOAc = 3 : 1)로 정제하였다.

**N-Benzoyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 149~150°C,

수득률 : 1.2 g(92%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, DMSO) δ : 1.33(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.37(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.40(2H, q, CH<sub>2</sub>), 7.08(1H, q, H-4), 7.3~7.8(8H, m, H-6, 3', 4', 5', H-Ts), 7.83~8.10(2H, m, H-2', 6'), 8.83(1H, d, H-3), 10.70(1H, s, NH).

**N-Phenylacetyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 86~87°C

수득률 : 800 mg(62%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.42(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 3.70(2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.30(2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.99(1H, dd, H-4), 7.2~7.7(10H, m, ArH), 8.66(1H, d, H-3).

**N-Phenoxyacetyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 99~100°C

수득률 : 1 g(70%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.30(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.25(2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.43(2H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.9~7.8(11H, m, ArH), 8.63(1H, d, H-3).

**N-(2-Thienyl)acetyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 97~99°C

수득률 : 890 mg(65%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.60(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.10(2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.47(2H, q, CH<sub>2</sub>), 7.12(1H, dd, H-4), 7.15~7.95(8H, m, ArH), 8.88(1H, d, H-3).

**N-(3-Furoyl)5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 144~145°C

수득률 : 1 g(78%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.37(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.33(2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.50(1H, dd, H-4'), 7.00(1H, dd, H-4), 7.15~7.8(7H, m, ArH), 8.80(1H, d, H-3).

**N-(2,6-Dimethoxybenzoyl)-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 144~145°C

수득률 : 1 g(78%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.37

(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.33(2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.50(1H, dd, H-4'), 7.00(1H, dd, H-4), 7.15~7.8(7H, m, ArH), 8.80(1H, d, H-3).

**N-(2,6-Dimethoxybenzoyl)-5-tosyloxyanthranilic acid ethyl ester**—백색결정

m.p 196~198°C

수득률 : 1.2 g(82%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.43(3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 3.80(6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.30(2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.58(2H, d, H-3', 5'), 6.9~7.8(8H, m, ArH), 8.92(1H, d, H-3).

**N-Acyl-5-hydroxyanthranilic acid의 합성**—각각의 N-acyl-5-tosyloxyanthranilic acid ethyl ester 1 g씩을 0.5N-NaOH/CH<sub>3</sub>OH 100 ml에 녹이고 상온에서 15~20시간 교반 후 H<sub>2</sub>O 100 ml를 가하고 5% HCl로 중화한다. 생성된 침전물을 여과하고 MeOH로 재결정하였다.

**N-Benzoyl-5-hydroxyanthranilic acid (2)**—연노란색결정

m.p 238~240°C

수득률 : 400 mg(69%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO) δ : 7.08(1H, dd, H-4), 7.5~7.8(4H, m, H-6, 3', 4', 5'), 7.83~8.05(2H, m, H-2', 6'), 8.63(1H, d, H-3), 9.5(1H, bs, NH), 11.83(1H, s, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3370, 3350), CO-OH(1680), CO-NH(1650, 1540), C=C(1620, 1530, 1410).

**N-Phenylacetyl-5-hydroxyanthranilic acid (3)**—백색결정

m.p 235~237°C

수득률 : 390 mg(66%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, DMSO) 3.73(2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 6.90(1H, dd, H-4), 7.25(3H, s, H-3', 4', 5'), 7.4(1H, d, H-6), 7.53(2H, s, H-2', 6'), 8.40(1H, d, H-3), 8.9(1H, bs, NH), 10.93(1H, s, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3300), CO-OH(1700), CO-NH(1650, 1540), C=C(1660, 1540, 1430).

**N-Phenoxyacetyl-5-hydroxyanthranilic acid (4)**—백색결정

m.p 251~253°C

수득률 : 400 mg(64%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, DMSO) δ : 4.63(2H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 6.9~7.6(7H, m, ArH), 8.58(1H, d, H-3), 10.30(1H, s, OH)% 11.80(1H, s, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3300), CO-OH(1700), CO-NH(1650, 1550), C=C(1610, 1500, 1440).

**N-(Thienyl)acetyl-5-hydroxyanthranilic acid (5)**—회색결정

m.p 202~204°C

수득률 : 400 mg(67%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO) δ : 4.05(2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 7.08(H, dd, H-4), 7.1~7.25(2H, m, H-6, 3'), 7.42(1H, dd, H-4'), 7.58(1H, d, H-5'), 8.61(1H, d, H-3), 11.2(1H, bs, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3280), CO-OH(1700), CO-NH(1650, 1540), C=C(1600, 1540, 1400).

**N-(2-Furoyl)-5-hydroxyanthranilic acid (6)**—백색결정

m.p 232~234°C

수득률 : 340 mg(60%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, DMSO) δ : 6.73(1H, dd, H-4'), 7.17(1H, d, H-4), 7.30(1H, d, H-3'), 7.63(1H, d, H-6), 7.92(1H, d, H-5'), 8.67(1H, d, H-3), 10.52(1H, s, OH), 11.93(1H, s, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3300), CO-OH(1695), CO-NH(1660, 1530), C=C(1620, 1530).

**N-(2,6-Dimethoxybenzoyl)-5-hydroxyanthranilic acid (7)**—백색결정

m.p 235~237°C

수득률 : 390 mg(62%)

<sup>1</sup>H-NMR(60MHz, DMSO) δ : 3.77(6H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.73(2H, d, H-3', 5'), 7.06(1H, dd, H-4), 7.30(1H, d, H-6), 7.38(1H, t, H-4'), 8.38(1H, d, H-3), 9.62(1H, s, NH), 10.55(1H, s, OH), 10.95(1H, s, COOH).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : NH, OH(3300), CO-OH(1690), CO-NH(1650, 1530), C=C(1660, 1520, 1430).

**미생물 실험**—항균작용은 다음과 같은 균주를 사용하여 액체배지회석법으로 측정하였으며 표준약물로서는 cefotaxime을 사용하였다.

*Streptococcus pyogenes* 308A, 77A, *Streptococcus faecalis* MD 8b, *Streptococcus aureus* SG 511, 285.

503, *Escherichia coli* 055, DC 0, DC 2, TEM, 1507 E, *Pseudomonas aeruginosa* 9027, 1592 E. 1771, 1771 M, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella oxytoca* 1082 E, *Klebsiella aerogenes* 1522 E, *Enterobacter cloacae* P 99, 1321 E.

항진균작용은 다음과 같은 균주를 사용하여 Agar-well diffusion assay법으로 측정하였으며 표준 약물로서는 amphotericin B를 사용하였다.

*Candida albicans* B311, *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Saccharomyces cerevisiae*.

항바이러스작용은 HSV-1 virus ftype I, strain F (ATCC VR-733)를 사용하고 plaque redfection assay법으로 측정하였다. 표준약물로서는 acyclovir를 사용하였다.

#### 감사의 말씀

미생물 시험을 하여주신 국립보건연구원 용군호

박사, 한국화학연구소 지옥표 박사, Mississippi 대학교 약대 Alice M. Clark 박사께 감사드립니다.

#### 문 헌

- 1) Woo, W. S. and Choi, J. S.: A phenolic amide and other constituents of *Melandrium firmum*. *Phytochemistry* **26**, 2099 (1987).
- 2) Ponchet, M., Martin-Tanguy, J., Marais, A. and Poupet, A.: Dianthramides A and B, two N-benzoylanthranilic acid derivative from elicited tissues of *Dianthus caryophyllus*. *Phytochemistry* **23**, 1901 (1984).
- 3) Ishii, T., Iwahashi, H., Sugata, R. and Kido, R.: Superoxide dismutase enhances the toxicity of 3-hydroxyanthranilic acid to bacteria. *Free Rad. Res. Comms.* **14**, 187 (1991).
- 4) 문정술, 이강노, 임중기, 우원식: Melandrin의 합성, 약학회지 **35**, 332 (1991).