

항진균제 Naftifine 구조와 관련된 알릴아민류의 합성

김 옥* · 박은주 · 서희경 · 신부안 · 최보길 · 정병호

전남대학교 약학대학, *진양제약

(Received March 29, 1993)

Synthesis of Naftifine-Related Allylamine as a Potential Antimycotics

Wook Kim*, Eun Ju Park, Hee Kyong Seo, Boo Ahn Shin,
Bo Gil Choi and Byung Ho Chung

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwang Ju 500-757, Korea

*Jin Yang Pharmaceutical Co, Ansan 425-080, Korea

Abstract—Eight new derivatives of allylamine which are related to naftifine and expected to have antifungal activity were synthesized. Schiff base 2a-2d and 2'e-2'h were obtained by conventional methods using *trans*-cinnamylamine or *trans*-cinnamaldehyde. The reduction of azomethine linkage with NaBH₄ yielded secondary amine 3a-3h, which were then methylated by means of HCHO and excess NaBH₄ or HCOOH to give 4a-4h.

Keywords □ *trans*-Cinnamylamine, *trans*-cinnamaldehyde, methoxybenzaldehyde, salicylaldehyde, piperonylamine, *p*-dimethylaminobenzaldehyde, heptylamine, 2-amino-6-methylbenzthiazole, 2-amino-6-methoxybenzthiazole.

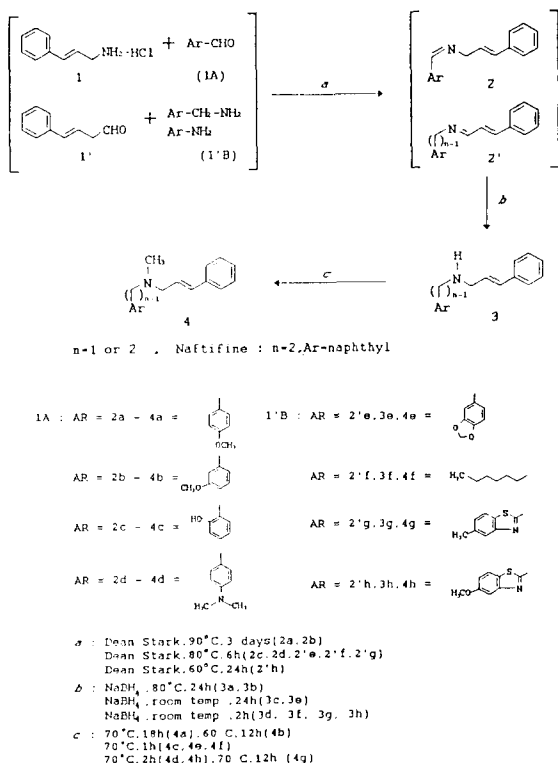
진균감염성질환에는 1949년 nystatin¹⁾을 시작으로 amphotericin B,²⁾ griseofulvin,³⁾ 5-fluorocytosine⁴⁾ 등이 개발되어 치료에 응용되고 있으나 부작용이 커서 사용에 제한을 받고 있다. 특히 1970년대에 들어와서 miconazole,⁵⁾ econazole⁶⁾ 및 ketonazole⁷⁾ 등의azole계 항진균제가 개발되면서부터 진균질환의 치료에 큰 몫을 담당해왔지만 이들 약물 역시 인체부여시 혈중 농도가 낮거나 오심, 구토 및 내성균의 출현 등이 문제⁸⁾가 되고 있다. 최근 기존의azole계와는 구조가 상이한 allylamine계 화합물이 항진균활성이 있음이 보고⁹⁾된 이래 특히 Stütz 등은 naftifine을 lead 화합물로하여 다수의 allylamine을 합성하여 그 SAR을 보고¹⁰⁾한 바 있다. 그런데 이들 allylamine 화합물이 구조가 간단하고 항진균활성이 크며 합성이 비교적 용이하다는 점을 착안하여 우선 naftifine의 구조의 naphthalene

ring을 수식하여 항진균활성이 기대되는 수종의 새로운 allylamine 유도체를 합성하였다.

실험방법

시약 및 기기—시약은 Aldrich사 재를 주로 사용하였고 그 외 합성에 필요한 시약은 일급 시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 융점은 GallenKamp MFB-600-630W를 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Pekin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker 80Sy FT-MNR을 사용하여 측정하였다. TLC는 0.2 mm silica gel 60 F254(Merck사)-precoated plate를 사용하였고 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh ASTM, Merck사)을 사용하였다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1—Synthesis of naftifine derivatives.

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-methoxy-benzene-methanimine(2a)의 합성—*trans*-CinnamylamineHCl (1) 5.09 g(30 mmole)을 2N-NaOH 15 ml로 처리하고 4-methoxy-benzaldehyde 4.08 g(30 mmole)을 에탄올 250 ml에 용해시켜 가하고 Dean stark 장치를 이용하여 교반하면서 90°C에서 3일간 에탄올을 가끔 넣어주며 반응시킨 후 감압건조하여 황갈색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 7.23 g(96%, crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 2850(Ar-OCH₃), 1650(C=N), 1660 (arom), 1250(C-O), 1030(*trans*>C=C<)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3-methoxy-benzene-methanimine(2b)의 합성—*trans*-CinnamylamineHCl (1) 1.695 g(10 mmole)을 2N-NaOH 5 ml로 처리하고 3-methoxy-benzaldehyde 1.361 g(10 mmole)을 에탄올 250 ml에 용해시켜 가하고 2a의 제조과정과 같이 하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.42 g(96%, crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 2850(Ar-OCH₃), 1650(C=N), 1600 (arom), 1250(C-O), 1030(*trans*>C=C<)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzene-methanimine(2c)의 합성—*trans*-CinnamylamineHCl (1) 3 g(18 mmole)을 2N-NaOH 9 ml로 처리하고 salicylaldehyde 2.2 g(18 mmole)을 benzene 250 ml에 용해시켜 가하고 Dean stark 장치를 이용하여 80°C에서 6시간 반응시킨 후 감압농축하였다. 반응생성물을 에테르(20 ml×2)로 추출하고 감압농축한 후 column chromatography(benzene)하고 에테르에 재결정하여 황색결정을 얻었다.

수득율 : 1.31 g(31.2%)

융점 : 71°C

IR(neat) cm^{-1} : 3300(OH), 1625(C=N), 1580, 1490 (arom), 960(*trans*>C=C<), 750(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.40(1H, s, CH=N), 6.73~7.40(9H, m, arom), 6.35~6.53(1H, m, CH₂CH=), 4.44(2H, d, J=4.8Hz, NCH₂CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-dimethylaminobenzene-methanimine(2d)의 합성—*trans*-CinnamylamineHCl(1) 1.69 g(10 mmole)을 2N-NaOH로 처리한 후 *p*-dimethyl-aminobenzaldehyde 1.49 g(10 mmole)을 benzene 200 ml에 용해시켜 가한 후 2c의 제조과정과 같이 하여 반응시켰다. 반응생성물을 에테르(20 ml×2)로 추출하고 감압건조시켜 황색결정을 얻었다.

수득율 : 1.22 g(46.2%)

융점 : 61~62°C

IR(neat) cm^{-1} : 2820(N(CH₃)₂), 1630(C=N), 1520, 1490, 1440(arom), 980(*trans*>C=C<), 750, 700 (arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.16(1H, s, CH=N), 6.63~7.33(9H, m, arom), 4.36(2H, d, J=4.8Hz, NCH₂CH=), 3.01(6H, s, N(CH₃)₂)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-piperonylamine (2'e)의 합성—*trans*-Cinnamaldehyde(1') 5.25 g(3.9 mmole)과 piperonylamine 6 g(3.9 mmole)을 benzene 250 ml에 용해하여 2c의 제조과정과 동일하게 반응시킨 후 dichloromethane(50 ml×2)으로 추출하여 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography (ethylacetate)한 후 감압건조하여 황색결정을 얻었다.

수득율 : 6.13 g(58.5%)

용점 : 66°C

IR(neat) cm^{-1} : 2790(OCH₂O), 1630(C=N), 1500, 1490, 1440(arom), 1250, 1040(C-O), 970(*trans*>C=C<), 760, 700(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.11(1H, d, J=3.2Hz, N=CHCH=), 8.06(1H, d, J=3.2Hz, ArCH=CH), 6.84~7.54(8H, m, arom), 5.96(2H, s, OCH₂O), 4.59(2H, s, ArCH₂N)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-heptylamine(2'f)의 합성 - *trans*-Cinnamaldehyde(1') 4.58 g(34.7 mmole)과 heptylamine 4 g(34.7 mmole)을 benzene 200 ml에 용해하여 2c의 제조과정과 동일한 방법으로 반응시켰다. 반응생성물을 column chromatography(ethylacetate)하여 적황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 4.87 g(61.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 2920, 2840(CH₂CH₃), 1630(C=N), 1490, 1450(arom), 980(*trans*>C=C<), 750, 700(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.00(1H, d, J=4.0Hz, N=CHCH=), 7.25~7.58(5H, m, arom), 3.53(2H, d, J=6.4 Hz, NCH₂CH=), 1.03~1.87(10H, m, NCH₂(CH₂)₅), 0.88(3H, t, CH₂CH₃)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-methyl-benzthiazoly-2)-amine(2'g)의 합성 - *trans*-Cinnamaldehyde(1') 3.96 g(30 mmole)을 에탄올 30 ml에 희석시키고, 2-amino-6-methylbenzthiazole 4.93 g(30 mmole)을 에탄올 10 ml에 용해시켜 2c의 제조과정과 동일한 방법으로 반응시켰다. 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone = 100 : 1)하여 황색 무정형을 얻었다.

수득율 : 1.55 g(18.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 1680(C=N), 1560(arom), 970(*trans*>C=C<), 810, 750(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.86(1H, d, J=8.0Hz, N=CHCH=), 8.96(1H, d, J=7.2Hz, CH=CHAr), 7.17~7.52(8H, m, arom), 2.38(3H, s, CH₃Ar)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-methoxybenzthiazoly-2)-amine(2'h)의 합성 - *trans*-Cinnamaldehyde(1') 2.65 g(20 mmole)을 10 ml THF에 희석시키고, 2-amino-6-methoxybenzthiazole 3.60 g(20 mmole)을 THF 60 ml에 용해시켜 혼합한 후 2'g에

준해서 60°C에서 24시간 반응시켰다. 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone = 50 : 1)하여 황색분말을 얻었다.

수득율 : 3.16 g(53.7%)

용점 : 85~86°C

IR(neat) cm^{-1} : 1680(C=N), 1550(arom), 1260, 1230(C-O), 980(*trans*>C=C<), 830, 750(arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 9.74(1H, d, J=8.0Hz, N=CHCH=), 8.82(1H, d, J=7.2Hz, CH=CHAr), 6.23~7.55(8H, m, arom), 3.80(3H, s, OCH₃)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-methoxy-benzene-methanamine(3a)의 합성 - 화합물(2a) 1.255 g(5 mmole)을 무수 메탄올 25 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 교반하면서 NaBH₄ 0.208 g(5.5 mmole)을 서서히 가하고, 실온에서 1시간 교반하여, 80°C에서 24시간 환류시킨 후 반응물을 감압건조한 후 benzene으로 처리하여 NaBH₄를 제거하고, 잔류물질을 column chromatography(EtOH)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.56 g(44.4%)

IR(neat) cm^{-1} : 2850(Ar-OCH₃), 1600(arom), 1510(N-H), 1250(C-O), 1030(*trans*>C=C<)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.61~7.45(9H, m, arom), 6.25~6.54(1H, m, =CHCH₂), 3.70(3H, s, OCH₃), 3.65(2H, s, ArCH₂N), 3.39(2H, d, J=3.2Hz, NCH₂CH=), 2.02(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-3-methoxy-benzene-methanamine(3b)의 합성 - 화합물(2b) 2.42 g(9.63 mmole)을 무수 메탄올 15 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 교반하면서 NaBH₄ 0.36 g(9.63 mmole)을 서서히 가하고, 실온에서 1시간 교반시킨 후, 80°C에서 24시간 환류시켰다. 반응물에 냉수 10 ml를 가하고 에테르(20 ml×2)로 추출한 후 Na₂SO₄로 건조, 감압농축하여 적갈색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.01 g(82.4%)

IR(neat) cm^{-1} : 2850(Ar-OCH₃), 1600(arom), 1510(N-H), 1250(C-O), 1030(*trans*>C=C<)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.67~7.52(9H, m, arom), 6.30~6.63(1H, m, =CHCH₂), 3.77(3H, s, OCH₃), 3.71(2H, s, ArCH₂N), 3.42(2H, d, J=4.8Hz, NCH₂CH=), 1.88(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-2-hydroxy-benzenemethanamine(3c)의 합성 - 화합물(2c) 0.237 g(1 mmole)을 무수 메탄올에 용해시킨 후 ice-bath상에서 NaBH_4 0.04 g(1.05 mmole)을 서서히 가한 후 실온에서 2시간 교반시킨 후 감압농축하고 benzene으로 처리하여 NaBH_4 를 제거하고, 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone = 10 : 1)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.21 g(87.8%)

IR(neat) cm^{-1} : 3300(OH), 1620(arom), 1590(N-H), 970(*trans*>C=C<), 760(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.63~7.40(9H, m, arom), 6.39~6.46(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$, CH=CHAr), 6.05~6.19(1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 4.00(2H, s, ArCH_2N), 3.46(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.15(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-4-dimethylaminobenzenemethanamine(3d)의 합성 - 화합물(2d) 0.18 g(0.68 mmole)을 무수 메탄올 25 ml에 용해시킨 후 ice-bath상에서 NaBH_4 0.03 g(0.79 mmole)을 서서히 가한 후 실온에서 2시간 교반 후 감압농축하였다. Benzene으로 처리하여 NaBH_4 를 제거하고, 잔류물질을 column chromatography(ethylacetate)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.15 g(83.3%)

IR(neat) cm^{-1} : 1610(arom), 1530(N-H), 960(*trans*>C=C<)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.64~7.39(9H, m, arom), 3.78(2H, s, ArCH_2), 3.44(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.91(6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-piperonylamine(3e)의 합성 - 화합물(2'e) 2.67 g(10 mmole)을 무수 메탄올에 용해시키고, ice-bath상에서 NaBH_4 0.43 g(11 mmole)을 서서히 가한 후 3c의 방법으로 처리하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.5 g(92.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 2790(OCH_2O), 1580(N-H), 1510, 1490, 1440(arom), 1250(C-O), 970(*trans*>C=C<), 760, 700(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.65~7.38(8H, m, arom), 5.89(2H, s, OCH_2O), 3.72(2H, s, ArCH_2N), 3.42(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, NCH_2CH), 1.72(1H, s, NH)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-heptylamine(3f)의 합성 - 화합물(2'f) 2 g(8.7 mmole)을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후, ice-bath상에서 NaBH_4 0.34 g(9 mmole)을 서서히 가하고 실온에서 2시간 반응시킨 후 감압농축하였다. Benzene으로 처리하여 NaBH_4 를 제거하고, 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone = 1 : 1)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 1.81 g(89.6%)

IR(neat) cm^{-1} : 2930, 2860(CH_2CH_3), 1600, 1500, 1450(arom), 970(*trans*>C=C<), 750, 700(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.28~7.32(5H, m, arom), 3.37(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.64(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.77(1H, s, NH), 1.12~1.68(10H, m, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_5$), 0.87(3H, t, CH_3CH_2)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-methyl-benzothiazolyl-2)-amine(3g)의 합성 - 화합물(2'g) 1.55 g(5.57 mmole)을 무수 메탄올에 30 ml에 용해하고 ice-bath상에서 NaBH_4 0.23 g(6.1 mmole)을 서서히 가하고 3f의 제조과정과 같이 하고, column chromatography(benzene : acetone = 25 : 1)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.71 g(45.5%)

IR(neat) cm^{-1} : 1580(N-H), 1560(arom), 980(*trans*>C=C<), 820, 750(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.24~7.39(8H, m, arom), 4.31(2H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.38(3H, s, CH_3Ar)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-methoxy-benzothiazolyl-2)-amine(3h)의 합성 - 화합물(2'h) 0.24 g(0.82 mmole)을 무수 메탄올에 30 ml에 용해하고 ice-bath상에서 NaBH_4 0.034 g(0.9 mmole)을 서서히 가하고 3g의 제조과정과 같이 하여 미황색 고체를 얻었다.

수득율 : 0.21 g(86.4%)

융점 : 144~146°C

IR(neat) cm^{-1} : 1580(N-H), 1560(arom), 1270, 1210(C-O), 980(*trans*>C=C<), 820, 760(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.18~7.51(8H, m, arom), 4.20(2H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.80(3H, s, OCH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-methoxy-benzenemethanamine(4a)의 합성 - 화합물(3a) 0.33 g(1.3 mmole)을 메탄올에 7 ml에 용해하고 35% HCHO

0.25 g(1.3 mmole \times 2.2)을 메탄올 5 ml에 희석시켜 가한 후, 90% HCOOH¹¹⁾ 0.29 g(1.3 mmole \times 5)을 메탄올 5 ml에 희석시켜 가하고 교반하면서 70 $^{\circ}$ C에서 18시간 반응시켜 감압건조하였다. 잔류물질을 column chromatography(EtOH : NH₃ = 98 : 2)하여 적황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.26 g(76.5%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2920(Ar-OCH₃), 2840(N-CH₃), 1600(rom), 1260(C-O), 970(*trans*>C=C<)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.67~7.52(9H, m, arom), 6.34~6.58(1H, m, =CHCH₂), 3.75(3H, s, OCH₃), 3.56(2H, s, ArCH₂N), 3.35(2H, d, J=3.2Hz, NCH₂CH=), 2.25(1H, s, NCH₃)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-3-methoxybenzenemethanamine(4b)의 합성 - 화합물(3b) 1.28 g(5.45 mmole)을 메탄올에 5 ml에 용해하고 35% HCHO 1.03 g을 메탄올 5 ml에 희석시켜 가한 후, 90% HCOOH 1.39 g을 메탄올 5 ml에 희석시켜 가하고 교반하면서 60 $^{\circ}$ C에서 12시간 반응시켜 감압건조하였다. 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone = 3 : 1)을 하여 적갈색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.93 g(64.6%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2940(Ar-OCH₃), 2840(N-CH₃), 1600(rom), 1270(C-O), 970(*trans*>C=C<)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.67~7.60(9H, m, arom), 6.25~6.62(1H, m, =CHCH₂), 3.74(3H, s, OCH₃), 3.50(2H, s, ArCH₂N), 3.16(2H, d, J=3.2Hz, NCH₂CH=), 2.21(1H, s, NCH₃)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-2-hydroxybenzenemethanamine(4c)의 합성 - 화합물(3c) 1 g(4.2 mmole)을 메탄올 25 ml 용해시킨 후 37% HCHO 3.68 g(4.2 mmole)을 메탄올 10 ml에 희석시켜 가하고 30분간 환류시켰다. 냉각 후 ice-bath상에서 NaBH₄^{12,13)} 0.56 g(14 mmole)을 소량씩 가하고 70 $^{\circ}$ C에서 1시간 반응시킨 후 dichloromethane(20 ml \times 2)로 추출하고 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(dichloromethane)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.78 g(73.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 3300(OH), 2820(N-CH₃), 1580, 1490(rom), 970(*trans*>C=C<), 750(rom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.70~7.40(9H, m, arom),

6.10~6.40(1H, m, CH₂CH=), 3.76(2H, s, ArCH₂N), 3.28(2H, d, J=5.6Hz, NCH₂CH=), 2.34(3H, s, NCH₃)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-4-dimethylaminobenzenethanamine(4d)의 합성 - 화합물(3d) 1 g(3.78 mmole)을 메탄올 20 ml에 용해시킨 후 37% HCHO 3.6 g(3.78 mmole)을 메탄올 10 ml에 희석시켜 서서히 가하고 30분간 환류시켰다. 냉각 후 ice-bath상에서 교반하면서 NaBH₄ 0.504 g(13 mmole)을 서서히 가하고 70 $^{\circ}$ C에서 2시간 반응시킨 후 dichloromethane(30 ml \times 2)로 추출하여 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(benzene)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.86 g(81.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2800(N-CH₃), 1520, 1440(rom), 960(*trans*>C=C<), 740, 690(rom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.54~7.39(9H, m, arom), 3.45(2H, s, ArCH₂), 3.15(2H, d, J=5.6Hz, NCH₂CH=), 2.88(6H, s, N(CH₃)₂), 2.21(3H, s, NCH₃)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-piperonylamine(4e)의 합성 - 화합물(3e) 3 g(11.3 mmole)을 메탄올 40 ml에 용해시킨 후 37% HCHO 9.9 ml(11.36 mmole)을 메탄올 10 ml에 희석시켜 서서히 가하고 30분간 환류시키고 냉각시킨 후 ice-bath상에 NaBH₄ 1.514 g(40 mmole)을 서서히 가하고 4c의 제조과정과 같이 처리하고 column chromatography(ethylacetate)를 행하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.2 g(69.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2840(N-CH₃), 2790(OCH₂O), 1510, 1490, 1440(rom), 1250, 1040(C-O), 970(*trans*>C=C<), 750, 700(rom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 6.60~7.37(8H, m, arom), 5.89(2H, s, OCH₂O), 3.72(2H, s, ArCH₂N), 3.39(2H, d, J=5.6Hz, NCH₂CH=), 2.13(3H, s, NCH₃)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-heptylamine(4f)의 합성 - 화합물(3f) 4 g(18.4 mmole)을 무수 메탄올 40 ml에 용해시킨 후 37% HCHO 16.1 g(18.4 mmole)을 무수 메탄올 10 ml에 희석시켜 교반하면서 가하고 30분간 환류시켰다. 냉각 후 ice-bath상에서 교반하면서 NaBH₄ 2.08 g(55 mmole)을 서서히 가하고 4c의 제조과정과 같이 처리하고 column chromatography(ethylacetate)하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.3 g(53.7%)

IR(neat) cm^{-1} : 2920, 2840(CH_2CH_3), 2800($\text{N}-\text{CH}_3$), 1500, 1450(arom), 970(*trans*>C=C<), 740, 690(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.28~7.31(5H, m, arom), 3.14(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.37(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.24(3H, s, NCH_3), 1.14~1.64(10H, m, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 0.87(3H, t, CH_3CH_2)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-methyl-benzthiazolyl-2)amine(4g)의 합성— 화합물(3g) 0.71 g(2.53 mmole)을 메탄올 15 ml에 용해시킨 후 35% HCHO 0.48 g(5.57 mmole)과 90% HCOOH 0.65 g(12.65 mmole)을 각각 메탄올 10 ml에 희석하여 가한 후 70°C에서 12시간 환류시켜 감압농축하였다. Column chromatography(benzene : acetone=5 : 1)를 하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 0.59 g(79.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 2920(CH_3), 1550(arom), 970(*trans*>C=C<), 820, 750(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.05~7.55(8H, m, arom), 4.33(2H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3.38(3H, s, NCH_3), 2.38(3H, s, CH_3Ar)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-methoxy-benzthiazolyl-2)-amine(4h)의 합성— 화합물(3h) 0.27 g(0.91 mmole)을 메탄올 20 ml에 용해시킨 후 35% HCHO 0.17 g(2.00 mmole)과 90% HCOOH 0.23 g(5.00 mmole)을 각각 메탄올 10 ml에 희석시켜 가한 후 4d의 방법으로 반응시켰다. 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone=25 : 1)하여 미황색 유상물질을 얻었다.

수득량 : 0.20 g(70%)

IR(neat) cm^{-1} : 2920(CH_3), 1550(arom), 1270, 1230(C-O), 970(*trans*>C=C<), 820, 750(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.16~7.56(8H, m, arom), 4.37(2H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3.80(3H, s, OCH_3), 3.38(3H, s, NCH_3)

결과 및 고찰

trans-Cinnamylamine HCl(1)과 aldehyde 화합물을 반응시키거나 또는 *trans*-cinnamaldehyde에 아민류를

반응시켜 화합물 2a-2d 및 2'e-2'h를 얻었으며, 이들의 IR스펙트럼의 경우 imine 형성으로 인한 C=N의 흡수대가 1640 cm^{-1} 전후에 나타났다. NMR스펙트럼의 경우 CH=N의 peak가 2c 및 2d 화합물에서는 8.4 ppm 부근에서 단일선으로 나타났으며 2'e-2'h 화합물에서는 8.11~9.86 ppm에서 2중선으로 나타났다.

Imine 화합물(2a-2d 및 2'e-2'h)을 무수메탄올상에서 NaBH_4 로 환원시켜 얻은 3a-3h의 경우 IR스펙트럼에서는 2급 amine 형성으로 인한 -NH의 흡수대가 주로 1510 cm^{-1} (3c, 3d, 3g 및 3h)에서 나타났고, NMR스펙트럼에서 -NH에서 기인하는 피크가 2.02 ppm(3a 및 3c) 또는 1.77 ppm(3b, 3d 및 3f) 부근에서 단일선으로 나타났다.

또한 이들 화합물 3a-3h를 메탄올상에서 Eschweiler 합성법(HCHO, HCOOH) 또는 HCHO, NaBH_4 로 처리하여 얻은 화합물 4a-4h의 경우 IR스펙트럼에서 N- CH_3 형성으로 인한 N- CH_3 의 흡수대가 2840 cm^{-1} 부근에서 나타났고, NMR스펙트럼에서 -NH에서 기인했던 2.02 또는 1.77 ppm의 단일선은 볼 수 없었고, N- CH_3 에서 기인하는 피크가 2.34 ppm(4a-4f) 또는 3.38 ppm(4g 및 4h)으로 화학적 이동이 되어 나타났다.

결 론

trans-Cinnamylamine HCl(1) 또는 *trans*-cinnamaldehyde(1')에 aldehyde 화합물(1A) 또는 메탄아민, 아민 화합물(1'B)로부터 Dean Stark 장치를 사용하여 imine류(2) 및 propenylidene 화합물(2')을 합성하고, NaBH_4 로 환원시켜 2급 amine 화합물(3)을 얻고 HCHO, HCOOH 또는 HCHO, NaBH_4 로 알킬화하여 8종의 새로운 allylamine 유도체(4a-4h)를 합성하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1990년도 교육부지원 학국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

문 헌

- 1) Hazen, E. L. and Brown, L.: Two antifungal agents

- produced by a soil actinomycetes. *Science*, **122**, 423 (1950).
- 2) Gold, W., Stout, H. A, Pagano, J. F. and Donovick R.: Amphotericins A and B, antibiotics produced by a streptomycete. *Antibiot. ann.*, **56**, 579 (1950).
 - 3) Gentles, J. C.: Experimental ringworm in guinea pig: oral treatment with grieseofulvin. *Nature*(London), **182**, 476 (1958).
 - 4) Polak, A. and Scholer, H. J.: Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanism of resistance. *Chemotherapy*, **21**, 113 (1975).
 - 5) Van Cutsen, J. M. and Thienpont, D.: Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*, **17**, 392 (1972).
 - 6) Hell, R. C. *et al.*: Econazole, a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*, **16**, 177 (1978).
 - 7) Heeres, R.C. *et al.*: Antimycotic imidazole. IV, Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J. Med.Chem.*, **22**, 1003 (1979).
 - 8) Connor, D. T.: in CRC Handbook of chemotherapeutic agents. Vol. 1, Verderame, M. Ed, CRC Press, Florida, U. S. A., 219 (1986).
 - 9) Berny, D. and Schah, K. *Helv. Chim. Acta*, 1262 (1978).
 - 10) Stütz, A, *et al.*: Synthesis and structure-activity relationship of naftifine-related allylamine antimycotics. *J. Med Chem*, **29**, 112 (1986).
 - 11) Georpoulous, A., Petranyi, G., Mieth, H. and Dreus, J.: Antimicro. Agents. *Chemother.*, **19**, 388 (1981).
 - 12) Petranyi, G., Georpoulous, A. and Mieth, H.: *ibid*, **19**, 390 (1981).
 - 13) Eschweiler, W.: Ersatz von an stickstoff gebundenen wasserstoffatom durch die methylgruppe mit hilfe von formaldehyde. *B.*, **38**, 880 (1905).
 - 14) Clarke, H. T., Gillespie, H. B. and Weissshaus: *S. Z. Am. Soc*, **55**, 4571 (1933).
 - 15) Loibner, H., Prockner, A. and Stütz, S.: Reduktive methylierung primaerer und sekundaerer amine mit hilfe von formaldehyde und salzen der phosphorigen saeure. *Tetrahedron Lett*, 2535 (1984).
 - 16) Sondengam, B. L., Hentchoya, H. J. and Charles, G.: *ibid*, 261 (1973).