

항진균제 알릴아민류의 합성과 생물학적 평가

정병호[†] · 조원제 · 천승훈 · 박면지 · 유진철* · 천문우**

전남대학교 약학대학, *조선대학교 약학대학, **서울대학교 약학대학

(Received February 17, 1997)

Synthesis and Biological Evaluation of Allylamine Antimycotics

Byung-Ho Chung[†], Won-Jea Cho, Seung-Hoon Cheon,
Myun-Ji Park, Jin-Cheol Yoo* and Moon-Woo Chun**

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

*College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-759, Korea

**College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—For the development of antifungal agents, modification of naftifine which exhibits significant antimycotic activity was performed by replacing the naphthalene ring of it to hetero cyclic rings such as morpholine, benzothiazole, piperidine and pyridine derivatives. The synthesized compounds were tested *in vitro* antifungal activity against five different fungi with naftifine as a comparative antimycotic molecule. From the biological evaluation two compounds, (*E*)-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-*N*-(4-piperidinylmethyl)amine (**3d**) and (*E*)-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)amine (**3f**) showed relatively noticeable activity (MIC=50 µg/ml). On the other hand, the other compounds had no activity.

Keywords □ *trans*-Cinnamaldehyde, 2-amino-6-fluorobenzothiazole, 4-(3-aminopropyl) morpholine, 4-(2-aminoethyl)morpholine, 4-(aminomethyl)piperidine, 4-(aminomethyl)pyridine, 3-(aminomethyl)pyridine, 2-(aminomethyl)pyridine.

진균성 감염질환에 griseofulvin¹⁾과 1970년대에 a-zole계 화합물인 miconazole²⁾, econazole³⁾ 및 ketoconazole⁴⁾ 등이 개발되어 사용되고 있으나 인체투여시 혈중농도가 낮거나 오심, 구토⁵⁾ 및 면역기능저하 등의 문제가 제기되고 있다. 최근 allylamine 화합물의 항진균활성이 보고된 이래 Stuetz, Chung 등은 naftifine을 lead 화합물로 다수의 allylamine 화합물을 합성하여 그 SAR⁶⁾을 보고한 바 있다. Stuetz 등의 보고에서 naftifine의 naphthalene ring 수식에서 2원환의 일부환원 또는 극성이 증가된 화합물을 도입할 때 활성이 증가됨을 알 수 있다. 따라서 연구자 등은 naftifine의 naphthalene ring을 benzothiazole, 알킬기

의 크기를 변형시킨 morpholine류 및 치환기의 위치가 다른 pyridine류를 도입시킨 수종의 allylamine 화합물을 합성하여 항진균활성을 측정하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 시약은 Aldrich사 제를 사용하였다. 그 외 합성에 필요한 시약은 일급시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 용점은 Gallenkamp MFB-600-630 W를 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker 80sy FT-NMR을 사용하여 측정하였다. TLC는 0.2 mm silica gel 60F 254 (Merck사) precoated plate를 사용하였

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 062-520-7431 (팩스) 062-522-5654

고, 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh, ASTM, Merck사)을 사용하였다.

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenylidene)-N-(6-fluorobenzothiazolyl-2)amine(2a)의 합성

2-Amino-6-fluorobenzothiazole 8.40 g(50 mmole)을 benzene 100 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 6.60 g(50 mmole)을 benzene 50 ml에 용해시켜 가한 후 Dean Stark 장치를 이용하여 용매를 가끔 보충하면서 90°C에서 40시간 반응시킨 후 감압농축하였다. 잔류물질을 benzene에 재결정하여 황색결정을 얻었다.

수득율 : 9.89 g (70.0%)

융점 : 253~258°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1620 (C=N), 970 (*trans*)C=C<, 800, 690 (arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.71 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$, N=CH), 8.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 7.80 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 7.53~6.69 (8H, m, arom)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-fluorobenzothiazolyl-2)amine(3a)의 합성

화합물(2a) 5.84 g(20 mmole)을 THF 70 ml에 용해시키고 ice bath 상에서 NaBH_4 0.83 g(22 mmole)을 서서히 가하고 실온에서 4시간 교반시키고 50°C에서 24시간 반응시킨 후 감압농축 하였다. 잔류물질을 benzene으로 처리하여 불용물을 제거하고 감압농축 시킨 후 메탄올 250 ml에 재결정하여 미황색 결정을 얻었다.

수득율 : 3.38 g (57.4%)

융점 : 196~198°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1580 (N-H), 1470 (CSNH), 960 (*trans*)C=C<, 880, 680(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.70~6.92 (8H, m, arom), 6.61 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 6.47 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 5.50 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, N-CH₂-CH=)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-[3-(4-morpholyl)propyl]amine(3b)의 합성

4-(3-Aminopropyl)morpholine 2.88 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시

켜 가한 후 Dean Stark장치를 이용하여 90°C에서 16시간 반응시킨 후 감압농축 하였다(2b, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-[3-(4-morpholyl)propyl]amine). 잔류물질(2b) 5.50 g을 60 ml메탄올에 용해시키고 ice bath상에서 NaBH_4 0.756 g(20 mmole)을 서서히 가하고 실온에서 3시간 교반시킨 후 감압농축 하였다. 잔류물질을 column chromatography (methylene chloride : methanol=9:1)시켜 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 3.55 g (68.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 3300, 1590 (N-H), 2950, 2790, 1450 (CH₂), 1120 (C-O), 970 (*trans*)C=C<, 740, 690(arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.38~6.92 (5H, m, arom), 6.43 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 6.31 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 3.81~3.56 (4H, m, CH₂-O-CH₂), 3.40 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, N-CH₂-CH=), 2.81~2.28 (8H, m, N(CH₂)₃, N-CH₂-CH₂), 1.87~1.54 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂).

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-[(4-morpholyl)ethyl]amine(3c)의 합성

4-(2-Aminoethyl)morpholine 2.60 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g (20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시켜 서서히 가하고 Dean Stark장치를 이용하여 90°C에서 28시간 반응시킨 후 감압농축하여 적색 oil상 물질을 얻었다(2c, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-2-(4-morpholyl)ethyl]amine). 잔류물질(2c) 5.23 g을 60 ml 메탄올에 용해시키고 ice bath상에서 NaBH_4 0.756 g(20 mmole)을 가하고 실온에서 4시간 교반시킨 후 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(methanol)시켜 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 3.74 g (76.0%)

IR(neat) cm^{-1} : 3300, 1590 (N-H), 2950, 2810, 1450 (CH₂), 1120 (C-O), 970 (*trans*)C=C<, 860, 700 (arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.54~7.05 (5H, m, arom), 6.42 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 6.30 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom-CH=CH-), 3.85~3.54 (4H, m, CH₂-O-CH₂), 3.44 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, N-CH₂-CH=), 2.90~2.08 (8H, m, N(CH₂)₃, N-CH₂-

CH₂).

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(4-piperidinylmethyl)amine(3d)의 합성

4-(Aminomethyl)piperidine 2.28 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시켜 가한 후 Dean Stark장치를 이용하여 90°C에서 40시간 반응시킨 후 감압농축하여 적색 oil상 물질을 얻었다(2d, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-(4-piperidinylmethyl)amine). 잔류물질(2d) 5.15 g을 70 ml 메탄올에 용해시키고 ice bath상에서 NaBH₄ 0.756 g(20 mmole)을 가하고 실온에서 3시간 교반시킨 후 감압농축 하였다. 잔류물질을 column chromatography(methylene chloride : methanol = 7:3)시켜 적색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.45 g (31.5%)

IR(neat) cm⁻¹ : 3320, 1590 (N-H), 2900, 2800, 1450 (CH₂), 960 (*trans* >C=C<), 730, 690 (arom)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 7.43~7.05 (5H, m, arom), 6.42 (1H, d, *J*=3.2Hz, arom-CH=CH-), 6.30 (1H, d, *J*=5.6Hz, arom-CH=CH-), 3.38 (2H, d, *J*=5.6Hz, N-CH₂-CH=), 3.14 (2H, d, *J*=5.6Hz, N-CH₂-CH), 2.65~1.07 (9H, m, piperidine C-H).

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(4-pyridinylmethyl)amine(3e)의 합성

4-(Aminomethyl)pyridine 2.16 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시켜 가한 후 Dean Stark 장치를 이용하여 90°C에서 6시간 반응시킨 후 감압농축하여 적색 oil을 얻었다(2e, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-(4-pyridinylmethyl)amine). 잔류물질(2e) 4.78 g을 50 ml 메탄올에 용해시키고 ice bath상에서 NaBH₄ 0.756 g(20 mmole)을 가한 후 실온에서 3시간 교반시킨 후 감압농축하였다. 잔류물질을 물 50 ml에 용해시킨 후 CH₂Cl₂ 로 3회 추출하여 감압농축하였다. 잔류물질을 column chromatography(methanol)시켜 황적색 oil을 얻었다.

수득율 : 3.66 g (81%)

IR(neat) cm⁻¹ : 1590 (N-H), 3000, 2800, 1420

(CH₂), 1000 (pyridine), 960 (*trans* >C=C<), 740, 690 (arom, pyridine)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 8.54 (2H, d, *J*=1.6Hz, pyridine N-CH), 7.70~6.95 (7H, m, arom), 6.45 (1H, d, *J*=4.8Hz, arom-CH=CH-), 6.32 (1H, d, *J*=6.4Hz, arom-CH=CH-), 3.87 (2H, s, N-CH₂), 3.45 (2H, d, *J*=4.8Hz, N-CH₂-CH=), 3.00 (1H, s, N-H).

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(3-pyridinylmethyl)amine(3f)의 합성

3-(Aminomethyl)pyridine 2.16 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시켜 가한 후 Dean Stark 장치를 이용하여 90°C에서 19시간 반응시킨 후 감압농축하여 적색 oil을 얻었다(2f, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-(3-pyridinylmethyl)amine). 잔류물질(2f) 5.67 g을 60 ml 메탄올에 용해시키고 ice bath상에서 NaBH₄ 0.756 g(20 mmole)을 가한 후 실온에서 4시간 교반시킨 후 감압농축하였다. 잔류물질을 3e 제조과정과 같이하여 황적색 oil을 얻었다.

수득율 : 4.07 g (90.8%)

IR(neat) cm⁻¹ : 3280, 1580 (N-H), 3030, 2820, 1430 (CH₂), 1020 (pyridine), 970 (*trans* >C=C<) 740, 700 (arom, pyridine)

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.70~8.45 (1H, m, pyridine C-H), 7.75~7.09 (8H, m, arom, pyridine C-H), 6.43 (1H, d, *J*=5.6Hz, arom-CH=CH-), 6.30 (1H, d, *J*=4.8Hz, arom-CH=CH-), 3.82 (2H, s, N-CH₂), 3.41 (2H, d, *J*=4.8Hz, N-CH₂-CH=), 1.97 (1H, s, N-H)

(E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(2-pyridinylmethyl)amine(3g)의 합성

2-(Aminomethyl)pyridine 2.16 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시키고 *trans*-cinnamaldehyde 2.64 g(20 mmole)을 benzene 20 ml에 용해시켜 가한 후 Dean Stark장치를 이용하여 90°C에서 24시간 반응시킨 후 감압농축하여 적색 oil을 얻었다(2g, (E)-N-(3-phenyl-2-propenylidene)-N-(2-pyridinylmethyl)amine). 잔류물질(2g) 4.52 g을 2f 제조

과정과 같이하여 적황색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.30 g (29.0%)

IR(neat) cm^{-1} : 1590 (N-H), 3010, 1410 (CH_2), 1020 (pyridine), 960 (*trans* >C=C<), 740, 700 (arom. pyridine)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.70~8.25 (1H, pyridine C-H), 7.80~6.73 (8H, m, arom-5H, pyridine C-H), 6.49 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.35 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.96 (2H, s, N- CH_2), 3.48 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$, N- CH_2 -CH=).

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-fluorobenzothiazolyl-2)amine(4a)의 합성

화합물(3a) 2.84 g(10 mmole)을 THF 50 ml에 용해시킨 후 60% NaH 1.20 g(50 mmole)을 가하고 실온에서 1시간 교반시킨 후 CH_3I 7.10 g(50 mmole)을 THF 10 ml에 용해시켜 가한 후 50°C에서 13시간 반응시킨 후 감압농축 하였다. 잔류물질을 benzene에 용해시키고 불용물을 여과제거하고 감압농축 하였다. 잔류물질을 column chromatography(benzene : acetone=10:3)시켜 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.57 g (52.6%)

IR(neat) cm^{-1} : 2940(CH_3), 1450, 810, 680 (arom), 960(*trans* >C=C<)

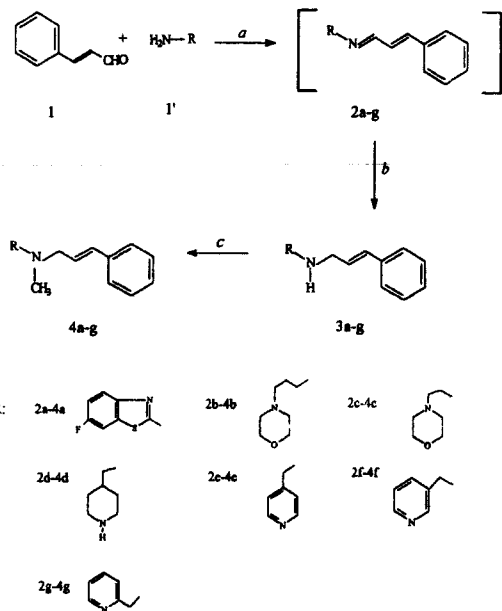
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.70~6.87 (8H, m, arom), 6.40 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.34 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 4.75 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$, N- CH_2 -CH=), 2.17 (3H, s, N- CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-[3-(4-morpholy)propyl]amine(4b)의 합성

화합물(3b) 1.95 g(15 mmole)을 메탄올 50 ml에 용해시킨 후 37% HCHO 17.1 g(15 mmole)을 메탄올 20 ml에 희석시켜 가하고 5시간동안 환류시킨 후 냉각 후 ice bath 상에서 NaBH_4 1.80 g(45 mmole)을 서서히 가하고 80°C에서 6시간 반응시킨 후 감압농축 하였다. 잔류물질을 물 50 ml에 용해시키고 CH_2Cl_2 로 추출하여 감압농축 하였다. 잔류물질을 column chromatography (methylenechloride : methanol=9:1)시켜 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.89 g (92.1%)

IR(neat) cm^{-1} : 2950, 2790, 1450 (CH_2 , CH_3),



a : Dean Stark, 90°C, 40h(2a, 2d), 16h(2b, 2f), 28h(2c), 6h(2e), 24h(2g)
 b : NaBH_4 , 실온 4h, 50°C 24h(3a), NaBH_4 , 실온, 3h(3b, 3d, 3e), 4h(3c, 3f, 3g)
 c : NaH , CH_3I , 50°C, 13h(4a), HCHO, NaBH_4 , 80°C, 6h(4b), 11h(4c), 12h(4d), 24h(4e), 20h(4f), 14h(4g)

Scheme 1 — Synthesis of naftifine derivatives

1120 (C-O), 970 (*trans* >C=C<), 740, 690 (arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.60~7.19 (5H, m, arom), 6.40 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.27 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.80~3.62 (4H, m $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.18 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, N- CH_2 -CH=), 2.59~2.35 (8H, m, N(CH_2)₃, N- CH_2 - CH_2), 2.25 (3H, s, N- CH_3), 1.86~1.57 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-[(4-morpholy)ethyl]amine(4c)의 합성

화합물(3c) 1.84 g(15 mmole)을 메탄올 50 ml에 용해시킨 후 37% HCHO 17.1 g(15 mmole)을 메탄올 20 ml에 희석시켜 가하고 4시간동안 환류시키고 냉각 후 ice bath 상에서 NaBH_4 1.80 g(45 mmole)을 가하고 80°C에서 11시간 반응시킨 후 4b)의 제조과정과 같이 처리하였다. 잔류물질을 column chromatography(methanol)시켜 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.40 g (72.1%)

IR(neat) cm^{-1} : 2950, 2850, 2810, 1450 (CH_2 , CH_3), 1120 (C-O), 970 (*trans* >C=C<), 740, 690 (arom. pyridine)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.51~7.04 (5H, m, arom), 6.42 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.35 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.83~3.55 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.13 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 2.30 (3H, s, N- CH_3), 2.64~2.20 (8H, m, N(CH_2)₃, N- CH_2)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(1-methyl-4-piperidinylmethyl)amine(4d)의 합성

화합물(3d) 0.80 g(3.46 mmole)을 메탄올 50 ml에 용해시키고 37% HCHO 6.06 g(6.92 mmole)을 메탄올 20 ml에 희석시켜 가하고 3시간동안 환류시키고 냉각한 후 ice bath 상에서 NaBH_4 1.84 g (46.0 mmole)을 가하고 80°C에서 12시간 환류시킨 후 4b의 제조과정과 같이 처리하였다. 잔류물질은 column chromatography (methylene chloride : methanol=7:3)시켜 황적색 oil을 얻었다.

수득율 : 0.51 g (57.3%)

IR(neat) cm^{-1} : 2920, 2800, 1450 (CH_2 , CH_3), 970 (*trans* >C=C<), 750, 690 (arom)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.60~7.00 (5H, m, arom), 6.38 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.25 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.18 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.08 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}$), 2.24 (3H, s, N- CH_3), 2.45~1.11 (9H, m, piperidine C-H)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(4-pyridinylmethyl)amine(4e)의 합성

화합물(3e) 2.24 g(10 mmole)을 메탄올 50 ml에 용해시키고 37% HCHO 11.4 g(10 mmole)을 메탄올 20 ml에 희석시켜 가하고 2시간동안 환류시키고 냉각한 후 ice bath 상에서 NaBH_4 1.2 g (30 mmole)을 가하고 80°C에서 20시간 환류시킨 후 4c의 제조과정과 같이 하여 황적색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.60 g (67.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 3030, 2790, 1450 (CH_2 , CH_3), 1020 (pyridine), 970 (*trans* >C=C<), 740, 690 (arom. pyridine)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.52 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, pyridine N-CH), 7.50~7.00 (7H, m, arom. pyridine C-H), 6.44 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.30 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.53 (2H, s, N- CH_2), 3.13 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 2.24 (3H, s, N- CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(3-pyridinylmethyl)amine(4f)의 합성

화합물(3f) 2.24 g(10 mmole)을 메탄올 50 ml에 용해시켜 4e의 제조과정과 같이 하여 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 1.90 g (79.8%)

IR(neat) cm^{-1} : 3030, 2820, 1480 (CH_2 , CH_3), 1020 (pyridine), 970 (*trans* >C=C<), 740, 690 (arom. pyridine)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.70~8.30 (1H, m, pyridine C-H), 7.85~7.01 (8H, m, arom-5H, pyridine C-H), 6.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.31 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.55 (2H, s, N- CH_2), 3.24 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 2.24 (3H, s, N- CH_3)

(E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(2-pyridinylmethyl)amine(4g)의 합성

화합물(3g) 0.70 g(3.12 mmole)을 메탄올 30 ml에 용해시키고 37% HCHO 3.55 g(3.12 mmole)을 메탄올 20 ml에 용해시켜 가하고 9시간동안 환류시키고 냉각한 후 ice bath 상에서 NaBH_4 0.374 g (9.36 mmole)을 가하고 80°C에서 14시간 환류시킨 후 4b의 제조과정과 같이 하여 황색 oil을 얻었다.

수득율 : 0.52 g (70.2%)

IR(neat) cm^{-1} : 1590 (N-H), 3020, 1410 (CH_2 , CH_3), 1030 (pyridine), 970 (*trans* >C=C<), 740, 700 (arom. pyridine)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.64~8.20 (1H, m, pyridine C-H), 7.90~6.78 (8H, m, arom-5H, pyridine C-H), 6.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.21 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, arom- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 3.42 (2H, s, N- CH_2), 3.22 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 2.28 (3H, s, N- CH_3)

In Vitro 항균력 시험

합성된 화합물의 항진균력효과를 조사하기 위하여 피부진균증의 원인균들인 *Trichophyton mentagrophytes* KCTC 6077, *Microsporum gypseum* KCTC 1252, *Epidermophyton floccosum* KCTC 1246과 사람의 아스페르질러스증을 일으키는 *Aspergillus fumigatus* KCTC 6145 그리고 칸디다증을 유발하는 *Candida parapsilosis* KCTC 7214¹³⁾를 한국과학기술원 부설 유전자은행에서 분양받아 사용하였다.

시험균주의 전배양 및 검정 plate의 제조목적으로는 Sabouraud glucose agar (SGA: glucose 40 g, peptone 10 g, agar 20 g, D.W. 1000 ml, pH 6.5)를 사용하였다.

합성된 화합물들과 대조용 항진균제를 DMSO에 각각 녹인 후 Sabouraud glucose broth 3 ml에 2단계 희석법¹⁴⁾으로 10차례 희석하여 SGA배지 12 ml와 섞었을 때 배지내의 최종농도가 각각 100~0.1 µg/ml이 되도록 검정 plate을 제조하였다. 배지에 접종될 접종균은 항생물질이 포함되어 있지않은 SGA배지에서 계

대배양하여 균집락을 증류수에 채취한 후 homogenizer를 이용하여 균부유액을 만들고 증류수로 희석하여 1 ml 내에 분절된 균사의 수가 1×10^6 /ml이 되도록 준비하여 사용하였으며, 이때 단세포 형태로 성장하는 효모균인 *Candida parapsilosis*는 균집락을 증류수에 희석한 후 직접 사용하였다.

준비된 시험균들을 검정 plate에 세 곳씩 접종하여 30°C 배양기에서 배양하면서 *Candida parapsilosis*는 2일 후에 그리고 나머지 균주들을 6일 후에 균체 성장 여부를 육안으로 관찰하여 2곳 이상에서 균의 집락을 형성하지 않는 화합물들의 최소농도를 최소억제농도 (MIC, minimal inhibitory concentration)로 결정하였다.

결과 및 고찰

합성 - *trans*-Cinnamaldehyde와 아민류를 Dean Stark 장치를 이용하여 화합물 **2a-2 g**를 얻었다.

Table I— MIC(µg/ml) of synthetic compounds and commercial antifungal agent

Strains Compounds	<i>C. Parapsilosis</i>	<i>M. gypseum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>A. fumigatus</i>
Naftifine · HCl	25	12.5	0.2	12.5	25
3a	>100	>100	>100	>100	>100
4a	>100	>100	>100	>100	>100
3b	>100	>100	>100	>100	>100
4b	>100	>100	>100	>100	>100
3c	>100	>100	>100	>100	>100
4c	>100	>100	>100	>100	>100
3d	>100	>100	50	50	>100
4d	>100	>100	>100	>100	>100
3e	>100	>100	>100	>100	>100
4e	>100	>100	100	50	>100
3f	>100	>100	>100	>100	>100
4f	>100	>100	100	>100	>100
3g	>100	>100	100	>100	>100
4g	>100	>100	100	100	>100

대조물질 : Naftifine HCl-엑소테릴*

3a) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(6-fluorobenzothiazolyl-2)amine

4a) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(6-fluorobenzothiazolyl-2)amine

3b) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-[3-(4-morpholyl)-propyl]amine

4b) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-[3-(4-morpholyl)-propyl]amine

3c) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-[(4-morpholyl)-ethyl]amine

4c) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-[(4-morpholyl)-ethyl]amine

3d) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(4-piperidinylmethyl)amine

4d) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(1-methyl-4-piperidinylmethyl)amine

3e) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(4-pyridinylmethyl)amine

4e) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(4-pyridinylmethyl)amine

3f) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(3-pyridinylmethyl)amine

4f) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(3-pyridinylmethyl)amine

3g) (E)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-N-(2-pyridinylmethyl)amine

4g) (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-N-(2-pyridinylmethyl)amine

반응생성물 imine 화합물(2b~2 g)은 불안정하여 분리시키지 않고 계속해서 극성용매에서 NaBH₄로 환원시켜 화합물 3b~3 g을 얻었다. IR 스펙트럼에서 2급 amine의 형성으로 인한 -NH의 흡수대가 주로 1590 cm⁻¹ 전후(3b~3 g)에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 N-CH₂에서 기인하는 피크가 5.50 ppm(3a), 3.40 ppm(3b), 3.44 ppm(3c), 3.38 ppm(3d), 3.87 ppm(3e), 3.82 ppm(3f) 및 3.96 ppm(3g)에서 이중선으로 나타났다.

알킬화반응으로 4a의 amine 화합물은 THF, NaH 및 CH₃I로, 4b~4 g의 amine 화합물은 메탄올, HCHO 및 NaBH₄로 반응시켜 얻었다. IR 스펙트럼에서 N-CH₃ 형성으로 인한 N-CH₃의 흡수대가 2950 cm⁻¹(4a, 4b, 4c 및 4d) 및 3030 cm⁻¹(4e, 4f 및 4g) 부근에서 나타났다. NMR 스펙트럼에서 N-CH₃에서 기인하는 피크가 2.17 ppm(4a), 2.25 ppm(4b), 2.30 ppm(4c), 2.24 ppm(4d, 4e 및 4f) 및 2.28 ppm(4g)에서 단일선으로 나타났다.

항진균 작용 - 합성한 화합물들(3a~3g 및 4a~4g)을 염산 나프티핀을 대조물질로 하여 5종의 병원성 진균류에 대하여 항균력을 검토하여 본 결과 Table I에서 나타난 바와 같이 대조물질에서 유의성 있는 항균력을 볼 수 있었으며, 합성한 화합물(3d)은 *T. mentagrophytes* 및 *E. floccosum*에 대해, 화합물(3f)은 *E. floccosum*에 대해 유의성 있는 항진균 활성을 나타내었으며, 화합물(4e, 4f, 3g 및 4g)은 항진균 활성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 다른 화합물에서는 유의성 있는 항진균력을 보이지 않았다 (Table I).

결 론

Naftifine의 naphthalene ring 수식에서 수식되어 지는 부분이 ring과 nitrogen 사이에 methylene (C₁)을 함유할 때 (3d~3g 및 4d~4g)와 합성화합물 중 극성이 적은 화합물(3d, 3f, 4f, 3g 및 4g)은 *T. mentagrophytes* 및 *E. floccosum*에 대해 유의성 있는 항진균 활성을 나타내었다. 그러나 수식된 ring과 nitrogen 사이에 methylene(C₁)이 없거나(3a, 4a), 그 이상 증가하고(3b, 4b, 3c 및 4c)또한 극성이 증가한 morpholine으로 치환되었을 때는 활성을 볼 수 없었다. 따라서 유의성 있는 항진균 활성을 나타내기 위해서는 치환기는 극성이 낮아야 하고 ring과 nitrogen 사이에

methylene(C₁)이 존재하여야 하며 이는 methylene (C₁)이 SAR에 크게 관여하는 것으로 본다.

감사의 말씀

이 연구는 1995년도 교육부 학술연구비에 의해 연구되었으며 이에 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

문 헌

- 1) Gentle, J. C. : Experimental ringworm in guinea-pig: oral treatment with griseofulvine. *Nature* (London) **182**, 476 (1958).
- 2) Van Cutsem, J. M. and Thienpont, D. : Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* **17**, 392 (1972).
- 3) 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).
- 4) 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 active broad-spectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* **22**, 1003 (1979).
- 5) Conner, D. T. : in CRC Handbook of chemotherapeutic agents. Vol. 1, Verderame, M. Ed, CRC press, Florida, U. S. A. p. 219 (1986).
- 6) Berny, D. and Schah, K. : Synthesis and reactions of some spiro((1H-naphthalenone)-1,3-piperidine). *Helv. Chim. Acta.* **1262** (1978).
- 7) Stuetz, A., Georgopoulos, A., Granitzer, W., Petranyi, G. and Berny, D. : Synthesis and structure-activity relationship of naftifine-related allylamine antimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112 (1986).
- 8) Chung, B. H., Park, E. J., Moon, H. J. and Yoo, J. C. : Synthesis and biological evaluation of new allylamine antimycotics. *약학회지*, **40**, 507 (1996).
- 9) Eschweiler, W. : Ersatz von an stickstoff gebundenen wasserstoffatom durch die methylg-

- ruppe mit hilfe von formaldehyde. *Chem. Ber.*, **38**, 880 (1905).
- 10) Clarke, H. T., Gillespie, H. B. and Weisshaus, S. Z. : The action of formaldehyde on amines and amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).
- 11) Loibner, H., Prokner, A. and Stuetz, S. : Reduktive methylierung primaerer und sekundaerer amine mit hilfe von formaldehyde und salzen der phosphorigen saeure. *Tetrahedron Lett.* **25**, 2535 (1984).
- 12) Sondengam, B. L., Hentchoya, H. J. and Charles, G. : Sur une nouvelle methode demethylation des amines primaires et secondaires. *Tetrahedron Lett.* **3**, 261 (1973).
- 13) Benett, J. E. : Rapid diagonosis of candida albicans and aspergillosis. *Rev. Infect. Dis.* **398** (1987).
- 14) Lorian, V. : Antibiotics in Laboratory medicine, 3rd edition. Willams & Wilkins, Baltimore, U. S. A. (1991).