

항진균제로서 무화과 활성물질을 이용한 Ketoconazole 유도체 합성

류 성 렬

대불대학교 화학환경공학부
(1999년 11월 13일 접수 : 1999년 12월 5일 채택)

The Synthesis of Ketoconazole Derivatives Using Biological Activity Compounds in Figue as an Antifungal Agents

Soung-Ryual Ryu

Dept, Chem, Eng., Dae Bul Univ., 72, San Ho, Sam Ho, Young Arm, 526-890, Korea
(Received November 13, 1999 ; Accepted December 5, 1999)

Abstract : For the synthesis of new antifungal agents, We have synthesized four new ketoconazole derivatives were synthesized by the reaction of *cis*-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl]methane sulfonate with isolated *fig* compounds. These compounds were showed strong antifungal activity against *C. albicans* ATCC 10231, *C. utilis*, *S. cerevisiae* ATCC 9763, *A. niger* ATCC 9029. Among them, sample No.(13) showed potent inhibition activity. Generally, other samples showed biological activity *in vitro* test. The above results showed the possibility of the development of new antifungal agents.

key words: The Synthesis of Ketoconazole Derivatives

1. 서 론

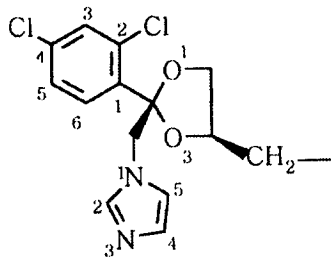
진균 감염이 증가되면서 항진균제의 시장은 현재 약 20억 달러의 시장이 형성되고 있다. 진균제의 수요량이 급증하면서도 최근들어서 각종 항진균제에 내성을 갖는 병원균이 증가함에 따라 교차내성 및 복합 감염등으로 인한 난치성 감염증에 대한 적절한 치료제의 개발은 미개척 분야로 남아있다.

최근에 Janssen사에서 발표한 ketoconazole은 새로운 dioxolane imidazole 유도체로서 전신적인 진균 감염치료에 광범위한 스펙트럼을 갖고 널리 사용되고있는 azole계 화합물이다.

이 제제는 경구투여시 *paracoccidido mycosis*와 *histoplasmosis* 등을 비롯한 피부진균 감염에 우수한 항진균 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.^{1, 2, 3}

⁴⁾ 그리고 1983년에 Van Cutsem등에 의하여 개발된 itraconazole은 triazole계 항진균제로서 다른 항진균제와는 다르게 진균세포 *cytochrome P-450*을 저해하여 진균세포의 필수적인 *ergosterol*의 생합성을 저해하여 ketoconazole 보다 더 우수한 항진균 작용을 나타내고 있으면서도 부작용이 현저히 감소

한 것으로 발표되었다.^{5, 6)} 또한 itraconazole은 ketoconazole 제제에 비하여 5~100배의 약효가 있으며 *Aspergillus*를 포함하여 *Cryptococcus*, *Sporothrix* 속 등에도 항진균 효과를 나타낸다.⁹⁾

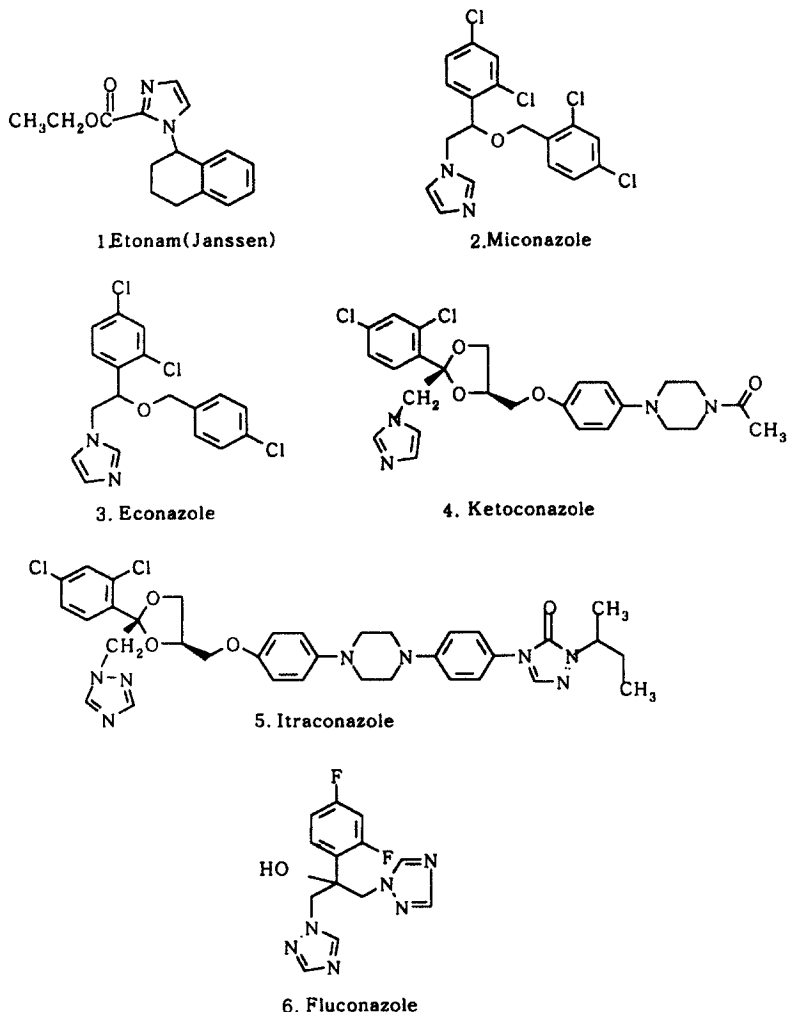


Scheme 1. The structure of basic ketal form as an azole compound.

이러한 Azole계 항진균제의 화학구조식을 살펴보면 Fig. 1에 나타난 바와 같다. 즉 화합물의 C₂에 위치하는 2-(1-imidazolyl)-methyl 치환기의 입체화학이 C₄위치의 methyl기와 *cis*체 일때가 *trans*체 일때보다 항진균력이 우수하다고 보고하였다.^{7, 8, 9, 10)} 이

와같이 ketoconazole이나 itraconazole은 azole 항진균제의 입체 화학적인 특성에 의한것과 같이 cis 체만이 약효가 뚜렷하다고 밝히고 있다.

dioxolane C₄ 위치에 치환되어있는 에테르형(-CH₂-O-C₆H₄₋)으로 치환하기 위하여 무화과 활성물질을 이용하였다. 즉 현재 전통식품으로 사용되고 있는

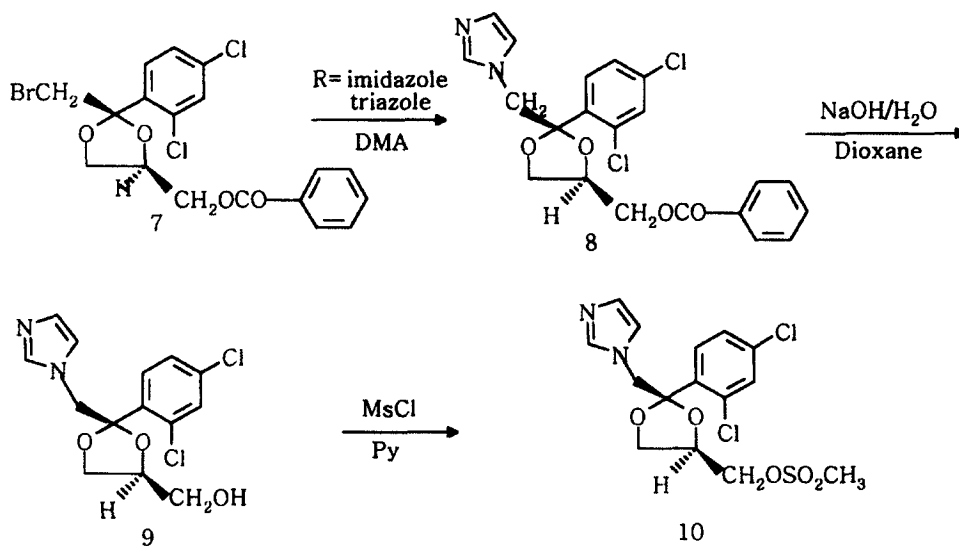


Scheme 2. Clinically significant azole antifungal agents.

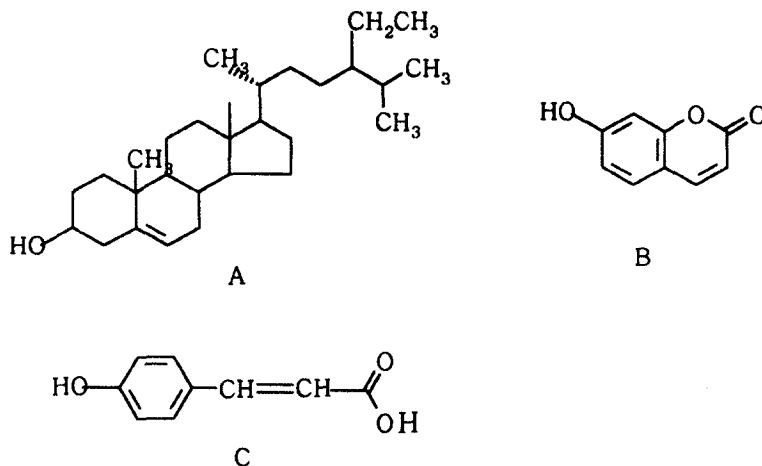
본 연구에서는 이미다졸계로 동시에 항진균성을 갖는 약제를 개발하되 그 범위를 현재 진균 감염치료에 광범위하게 사용되고있는 ketoconazole유도체에 국한하였다. 특히 itraconazole은 ketoconazole 보다 화합물의 분자구조 길이가 증가되어 분자량이 크게 증가되었으나 약효가 더 우수한 것으로 보아 화합물의 길이가 증가하여도 입체적 장애에 따른 활성의 감소에는 크게 영향을 미치지 않는다고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 ketoconazole 화학구조의

무화과 (*Ficus carical L*)는 다른 과일과는 달리 전혀 농약을 쓰지 않는 완전한 무공해 과일로 무화과 즙이나 유액에는 활성물질이 존재하여 치질과 무좀 치료제로 활용되고 있다.^{11, 12, 13)} 그래서 무화과에 풍부하게 포함되어 있는 피신(Ficin)과 비타민 그리고 여러가지 활성물질을 활용하여 의약품으로 개발되어야 한다고 본다.^{14, 15, 16, 17)} 따라서 본 연구에서는 무화과 잎이나 열매로부터 활성물질을 추출하여 분리한 몇가지 각 활성물질에 대한 항미생물 활성을 측정한 결과로 이들 화합물을 이용하여 보다



Scheme 3. The synthetic route of ketoconazole intermediates.



Scheme 4. Chemical structures of antimicrobial substance isolated from Fig.

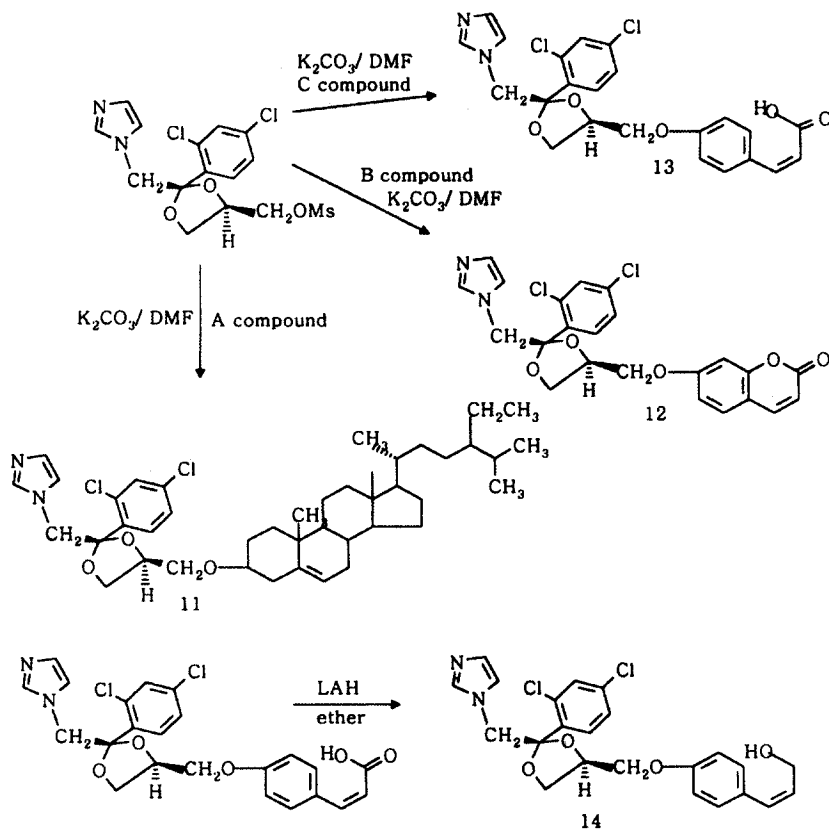
활성이 강한 항진균제를 개발하고자 한다. 따라서azole계 화합물인 ketoconazole 유도체인 새로운 항진균제를 합성하고 이들의 항진균 활성을 연구코져 다음과 같이 합성경로를 밝힌다.

2. 실험

2-1. 재료 및 방법

2-1-1. 시약, 재료 및 기기

시약 및 용매는 Aldrich사 제품을 그대로 사용하였고, 분리한 화합물을 확인하는데 사용한 기기중 융점 측정은 Thomas Hoover Melting Point Apparatus를 사용하였으며 보정은 하지 않았다. 핵자기공명 분광기는 Varian T60과 HA-100을 사용하였다. 적외선 분광기는 Midac Model M-1200 spectrophotometer를 사용하였다. TLC plate는 Merck DC-plastik folien Kieselgl 60F 254를 사용하고, GC-Mass는 RQ 1000을 사용하였다. 또 각 매탄을 분석의 성분 분리를 위한 Column chromatography는 역상 크로마토그래피 (C18



Scheme 5. Synthetics of ketoconazole derivatives from Fig compounds.

Lobacolumn, 용매 : chloroform-methanol=90 : 10, v/v) 및 순상 크로마토그래피(silicagel 60, 용매: hexane-EtOH=5:95, v/v)를 사용하였다. 그리고 본 실험에 사용된 무화과(*Ficus carica* Linn)는 전남 영암에서 재배하고 있는 일반품종(*Ficus Carica* Linn, var. *Hortensis* Shinn)인 승정도우편(Masui Dauphine)의 분리성분을 시료로 이용하였다.

2-1-2. 사용배지 및 무화과의 각 분획물질에 대한 항미생물 활성 측정에 사용한 균주

본 실험에 사용한 세균용 배지: Mueller Hinton Broth, Mueller Hinton Agar이며 진균용 배지: Sabouraud Dextrose Broth, Sabouraud Dextrose agar로 조정하여 사용하였다. 그리고 미생물은 진균으로 *Candida utilis*, *Candida albicans* ATCC 10231, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763 및 *Aspergillus niger* 9029등을 사용하였다.

2-1-3. 합성에 이용한 무화과 활성물질

무화과 생과 및 습체잎 각각 별도로 10kg을 기준

하여 분쇄하여 무화과 생과와 무화과 잎은 메탄올로 10배 분량의 각 용매를 가하여 상온에서 약 2개월동안 침적법으로 추출하고 buchner funnel로 흡인 여과하여, 추출액을 혼합하여 45~50°C에서 감압농축기 (Bchi RE 121, Switzerland)를 사용하여 메탄올을 제거한 후 시료로 하여 132g을 기준하여 CHCl₃, CH₂Cl₂, EtOAc, CH₃CN, Ether 1 L씩 3회 추출 농축하고 계속해서 수증은 수포화 부탄올로 용매 분획한 다음 농축하여 각각 1.2g씩 분획물을 얻었으며 최종적으로 분획물 28.4g을 얻어 시료로 사용하였다. 그래서 메탄올로부터 추출한 혼합물을 각 유기용매에 따른 1차 분획화합물에 대한 정제는 먼저 silicagel column chromatography를 실시하였다. 분리된 순수화합물에 대한 TLC(전개용매 : chloroform:methanol=(90:10, v/v)를 실시한 결과 다음과 같다. A:(mixture), B:(Rf=0.89), C:(Rf=0.44), D:(Rf=0.1), E:(Rf=0.08) 이와같이 각각 칼럼크로마토그래피를 실시하여 분리한 화합물중 5종류의 활성물질을 합성에 이용하였다.

2-1-4. 메탄올 추출물 조제와 검정 배지 제조 및 항미생물 활성 측정:

- 1) 균회석액을 만들기 위해 전배양은 균의 농도가 10⁴~10⁶ CFU/ml가 되게 회석 하였다
- 2) 각 검체를 알맞은 용매로 녹인 후 배지로 2배 회석법으로 회석하였다.
- 3) 각각의 시험관에 균액을 접종하였다.
- 4) 세균은 37°C에서 24시간 배양하며, 진균은 36°C에서 48시간 배양하였다.
- 5) 각 배양이 끝난 후 시험관을 흔들어서 균의 탁도를 확인하였다. 그리고 탁도 여부를 확인한 후 각각을 Mueller Hinton Agar, Sabouraud Dextrose Agar 배지에 재접종하여 확인하였다.
- 6) 균의 성장여부를 확인한 후 성장이 인정되지 않는 가장 낮은 농도의 시험관 농도를 정하여 상기와 같은 액체배지 회석법(Broth Serial Dilution Method)으로 MIC를 정하였다.

2-1-5. 각 화합물에 대한 항균 활성효과

화합물과 대조 화합물로 ketoconazole등에 대한 항균력 실험에서 최소발육 저지농도 (MIC, mg/ml)에 대한 측정결과는 Table 1에 수록 하였다.

Table 1. Antifungal Activity of Compounds (mg/ml)

No of Compound	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. utilis</i>	<i>S. cerevisiae</i> ATCC 9763	<i>A. niger</i> ATCC 9029
(11)	<0.84	<0.28	<1.32	<1.41
(12)	<1.26	<0.63	<1.29	<1.32
(13)	<0.83	<1.75	<1.43	<1.875
(14)	<1.53	<1.875	<1.43	<2.54
ketoconazole	1.875	1.875	1.875	1.875

ATCC is an abbreviation for American Type Culture Collection.

2-2 이미다졸이 치환된 중간체의 합성

2-2-1. *cis*-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate nitrate(8)의 합성

이미 발표된 Heeres 등의 방법⁹⁾을 수정하여 다음과 같은 경로로 합성하였다. 즉 플라스크에서 *cis*-[2-(bromomethyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methylbenzoate(7) 5.35g(0.012mol)을 DMF 100ml에 녹이고 저으면서 이미다졸 2.45g(0.036mol)을 넣은 후 120에서 6시간동안 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각하고 증류수 500ml를 넣고 저으면서 에테르 500ml를 넣어 유기층을 분리한 다음 MgSO₄로 유기층의 수분을 제거하

였다. 그리고 감압 농축하여 소량의 HNO₃(65%)를 가하여 생성된 결정 화합물 4.1g을 얻었다.

수율: 70.56%

녹는점: 171~172 °C .

IR(KBr)cm⁻¹: 3115~3155 (imidazole=CH), 1725 (C=O), 1584, 1580 (C=C)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.6~3.9(m, ¹H, dioxolane ring C₄-H), 4.1(d, 2H, dioxolane ring C5-H), 4.2(s, 2H, -CH₂O-), 4.5(s, 2H, N-CH₂-), 7.0~7.3(m, 3H, imidazole-H), 7.4~7.6 and 8.0~8.2(m, 3H, C₆H₃Cl₂) and (m, 5H, C₆H₅-H).

2-2-2. *cis*-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-methanol (9)의 합성 :

플라스크에서 화합물(8) 14.5g(0.03mol)을 dioxane 100ml와 증류수 150ml에 넣은 다음 저으면서 50% NaOH 수용액 20ml을 가하여 100에서 30분 동안 환류시켰다. 여기에 증류수 20ml을 넣고 저어 주면서 dichloromethane 200ml를 넣고 층분리 하였다. 유기층을 분리하여 증류수로 세척한 다음 무수 MgSO₄로 유기층의 수분을 제거하였다. 그리고 감압 농축하여 얻어진 시험상 물질에 헥산 100ml를 넣고 실온에서 6시간 동안 저어주었다. 그리고 걸러서 얻은 고체를 소량의 dichloromethane에 녹이고 헥산 : 이소프로필 알콜 (1 : 1, v/v) 혼합 용매로 재 결정하여 6.2g의 백색 결정을 얻었다.

수율: 62.78%

녹는점 138~140 °C

IR(KBr)cm⁻¹: 3110~3155 (O-H, imidazole=C-H), 3015~3060(=C-H), 1725 (C=O), 1584, 1580 (C=C)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.3(d, 2H, CH₂OH), 3.5~3.8(m, 1H, dioxolane ring C₄-H), 4.0~4.2(d, 2H, dioxolane ring C5-CH₂), 4.4(d, 2H, N-CH₂), 7.0~7.3 (m, 3H, imidazole-H), 7.4 and 7.7(m, 3H, C₆H₃-H)

2-2-3. *cis*-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl]methane sulfonate (10)의 합성:

플라스크 내에서 피리딘 50ml에 화합물(9) 9.9g(0.03mol)을 녹이고 이를 한재를 넣은 얼음조를 써서 -5 °C로 냉각 시켰다. 이 용액에 methanesulfonyl chloride 3.44g(0.03mol)를 약 15 분간 천천히 넣은

다음 혼합물을 약 6 시간 동안 저어주었다. 여기에 증류수 약 120ml를 소량씩 넣어준 다음 석출된 결정 화합물을 여과하여 회수하였다. 이 화합물을 50 ml의 CHCl_3 에서 재 결정하여 10.6g의 백색 결정을 얻었다.

수율: 86.75%

녹는점 110~112 °C

IR(KBr) cm^{-1} : 1581, 1509(C=C), 1342, 1175(S=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.0(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.5~3.9(m, 2H, 1,3-dioxolane ring C5- CH_2 ; m, 1H, 1,3-dioxolane ring C4-H and s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.4(d, 2H, N- CH_2-), 7.0~7.35(m, 3H, imidazole-H), 7.5~7.7(m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$)

2-3. 무화과 성분이 치환된 아졸 항진균제의 합성

2-3-1. (2s,4s)-4-[(3 β ,22E)-Stigmasta-5-enyl]-3-oxomethyl]-2-[(2,4-dichlorophenyl)]-2-(1H-imidazol-1-yl methyl)-1,3-dioxolane (11)의 합성

플라스크 내에서 재 증류한 DMF 20ml에 화합물 (10) 1.5g(0.004mol)을 넣어 녹였다. 그리고 K_2CO_3 0.51g(0.004mol)을 넣고 무화과에서 추출한 A 화합물 1.53g(0.004mol)을 넣은 후 약 80°C에서 약 6시간 동안 교반하였다. 그리고 감압 농축하여 증류수 150ml을 넣은 다음 이 혼합물을 200ml의 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 증류수로 2회 세척한 다음 무수 MgSO_4 로 건조 시키고 용매를 감압 농축하여 액상 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 실리카겔 60F-154로 (전개액: CHCl_3 : MeOH = 90:10, v/v) 관 크로마토그래프 하고 정제하여 갈색 고체 화합물 2.3g을 얻었다.

수율: 31 %

녹는점: 178 Dec

IR(KBr) cm^{-1} : 3123~3134 (O-H, imidazole=C-H), 3006~3008(=C-H), 1707(C=O), 1565, 1634 (C=C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.7~1.3(m, 6H, 2 C2- CH_3), 1.6(t, 3H, C18- CH_3), 1.7(q, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.2(t, 3H, C13- CH_3), 2.0~2.6(m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CO}$) and (m, 1H=CH- CH_2), 2.5(s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}-$), 3.0(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.5~3.7(m, 1H, dioxolane ring C4-H), 4.0~4.1(d, 2H, dioxolane ring C5- CH_2), 4.4(s, 2H, N- CH_2-), 5.3(quin, 1H, =CH-),

5.5(d, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 7.0~7.2(m, 3H, imidazole-H), 7.2(d, 1H, C8-H), 7.5~7.6 and 7.8~7.9(m, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$) and (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$)

2-3-2. (2s,4s)-4-[(Cumarinyl)-7-oxomethyl]-2-[(2,4-dichlorophenyl)]-2-(1H-imidazol-1-yl methyl)-1, 3-dioxolane(12)의 합성

플라스크 내에서 재 증류한 DMF 20ml에 화합물 (10) 1.5g(0.004mol)을 넣어 녹였다. 그리고 K_2CO_3 0.51g(0.004mol)을 넣고 무화과에서 추출한 B 화합물 0.65g(0.004mol)을 넣은 후 약 80°C에서 약 6시간 동안 교반하였다. 그리고 감압 농축하여 증류수 150ml을 넣은 다음 이 혼합물을 200ml의 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 증류수로 2회 세척한 다음 무수 MgSO_4 로 건조 시키고 용매를 감압 농축하여 액상 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 실리카겔 60F-154로 (전개액: CHCl_3 : MeOH = 90:10, v/v) 관 크로마토그래프 하고 정제하여 갈색 고체 화합물 1.54g을 얻었다.

수율: 31.5 %

녹는점: 142 Dec

IR(KBr) cm^{-1} : 3117~3145 (O-H, imidazole=C-H), 3008~3020(=C-H), 1715 (C=O), 1483, 1632 (C=C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.3(m, 4H, N- CH_2-C), 3.7~3.9(m, 1H, dioxolane ring C4-H), and (d, 2H, dioxolane ring C5- CH_2), 4.3(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.3(d, 1H, C5=CH), 6.2 and 6.8(d, 1H, C6-H), 7.0~7.2(m, 3H, imidazole-H), 7.3(d, 1H, C3=CH), 7.32~7.6 (m, 1H=CH) and (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$)

2-3-3. (2s,4s)-4-[(Phenyl-2-propenoicacidyl)-4-oxomethyl]-2-[(2,4-dichlorophenyl)]-2-(1H-imidazol-1-yl methyl)-1, 3-dioxolane (13)의 합성

플라스크 내에서 재 증류한 DMF 20ml에 화합물 (10) 1.5g(0.004mol)을 넣어 녹였다. 그리고 K_2CO_3 0.51g(0.004mol)을 넣고 무화과에서 추출한 C 화합물 0.66g(0.004mol)을 넣은 후 약 80°C에서 약 6시간 동안 교반 하였다. 그리고 감압 농축하여 증류수 150ml을 넣은 다음 이 혼합물을 200ml의 클로로포름으로 추출 하였다. 유기층을 증류수로 2회 세척 한 다음 무수 MgSO_4 로 건조 시키고 용매를 감압 농축하여 액상 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 실리카겔 60F-154로 (전개액: CHCl_3 : MeOH = 90:10, v/v) 관 크로마토그래프하고 정제하여 갈

색 고체화합물 2.1g을 얻었다.

수율: 42.7 %

녹는점: 164<

IR(KBr) cm^{-1} : 3109~3135 (O-H, imidazole =C-H), 3012~3020(=C-H), 1720 (C=O), 1596, 1480 (C=C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.25(m, 4H, N-CH₂-C), 3.9(m, 1H, dioxolane ring C4-H), and (d, 2H, dioxolane ring C5-CH₂), 4.5(m, 2H, -CH₂-O), 5.4(d, 1H, C5=CH), 6.2 and 6.8(d, 1H, C6-H), 6.9~7.0(m, 3H, imidazole-H), 7.3(d, 1H, C3=CH), 7.4~7.7 (m, 1H, =CH) and (m, 4H, -C₆H₄-)

2. 3-4. (2s,4s)-4-[(Phenyl-2-propenolyl)-4-oxomethyl]-2-[(2,4-dichlorophenyl)]-2-(1H-imidazol-1-yl methyl)-1, 3-dioxolane (14)의 합성

플라스크 내에서 재 증류한 diethylether 60ml에 화합물(13) 1.43g(0.003mol)을 넣어 녹였다. 그리고 LiAlH₄(0.004mol)을 넣고 실온에서 약 12시간 동안 교반 하였다. 그리고 이를 걸른 다음 감압농축하여 증류수 150ml을 넣고 이어서 200ml의 CHCl₃로 추출하였다. 유기층을 증류수로 2회 세척 한 후 무수 MgSO₄로 건조 시키고 용매를 감압농축하여 액상 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 실리카겔 60F-154로 (전개액: CHCl₃: MeOH = 90:10, v/v) 관 크로마토그래프를 실시하여 백색 고체화합물 1.3g을 얻었다.

수율: 94 %

녹는점: 145 Dec

IR(KBr) cm^{-1} : 3109~3230 (O-H, imidazole =C-H), 3009~3010(=C-H), 1725(C=O), 1603, 1470 (C=C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.3(m, 4H, N-CH₂-C), 4.0(m, 1H, dioxolane ring C4-H), and (d, 2H, dioxolane ring C5-CH₂), 4.52(m, 2H, -CH₂-O), 5.4(d, 1H, C5=CH), 6.22 and 6.7(d, 1H, C6-H), 6.5~7.3(m, 3H, imidazole-H), 7.4(d, 1H, C3=CH), 7.5~7.9 (m, 1H=CH) and (m, 4H, -C₆H₄-)

3. 결과 및 고찰

무화과 성분분리 화합물들의 항진균 작용과 항균

작용을 동시에 가질수 있는 활성존재 유무를 확인하기 위해 각 화합물의 구조 및 물성을 확인하고, 최소 발육 저지 농도(MIC)에 대한 결과를 조사하여 다음 결론을 얻었다. 화합물 (11)에서는 *Candida adlicans*와 *Saccharomyces cerevisia*에 대해 0.84와 1.32로 케토코나졸 보다 *Candida adlicans*는 2배이상 우수하고 *Saccharomyces cerevisia*는 활성도가 비슷하였다. 그리고 화합물 (12)와 (13)에 대한 활성을 측정한 결과 Table 1에서 나타낸 바와 같이 화합물 (12)가 화합물(13)에 비해서 대등한 활성을 보였으나 일반적으로 케토코나졸보다 대체적으로 약 2배 가량 우수하였다. 또한 무화과 성분에 따른 화학구조 동정 결과 베타 시토스테롤의 존재를 확인함과 동시에 이 물질을 이용하여 합성한 새로운 유도체 화합물은 많은 키랄성 위치를 갖고 있다. 그런 결과 실제 케토코나졸 중간체와의 화학반응실험 결과 이들 화합물중 화합물(11)의 경우 예상했던 것과는 달리 오히려 전반적으로 기존 약제인 케토코나졸 보다 항진균 활성 효과가 우수하게 나타났다. 그러나 무화과 분리 성분의 함량이 부족했던 관계로 충분한 활성도와 구체적인 분석은 수행하지 못했으나 NMR데이터 결과 새로운 화합물임을 확인하였다. 앞으로 용도 개발에 있어서의 부가가치 창출에도 도움이 될 수 있을것으로 기대된다. 특히 *Candida adlicans* 경우 화합물(13) 경우 0.83으로 화합물 (11)과 같은 항균력을 나타냈으며 *Candida utilis*에 대해서는 오히려 화합물(11)이 더 우수하였다. 그러나 전반적으로 케토코나졸 보다 2배 가량 활성이 우수하였다. 이러한 결과는 아졸계 항진균제를 합성하여 활성도를 검토한 연구경험을 바탕으로 볼때 치환체 자체에 부제탄소가 있어서 치환기가 결합한 최종생성물 또한 더 활성이 강하리라 생각된다.

4. 결론

아졸 항진균제인 Ketoconazole유도체의 합성 경로는 Scheme 1과 2 그리고 3에 나타났다. 즉 본 연구에서는 Heeres 등이 보고한 방법¹⁰⁾ 수정하여 아졸 화합물의 기본구조인 케탈 형태을 1,3-dichloroactophenon과 glycerin의 반응으로 합성하고 이 케탈 화합물로 부터 시작하여 새로운 1,3-dioxolane구조를 갖는 아졸 화합물을 합성 하였다. 목표 화합물을 합성하는 과정에서 생성되는 이성체의 혼합물 (7)을 분리 하는 데는 Heeres의 방법을 사용하였다. 이 방법에 의하면 화합물 (7)의 합성 과정중에서 *trans*와 *cis*의 알코올에 대한 용해도를

이용하여 활성 물질인 cis만을 고체 화합물로 분리할 수 있었다. 그래서 본 실험에서도 알코올을 사용하여 trans를 제거하고 cis체인 고체 결정 화합물을 분리할 수 있었다. 이 결과 에탄올 보다는 메탄올을 사용했을 때 결정 화합물이 쉽게 석출 하였으며 이는 cis 화합물이 에탄올에 대한 용해도가 더 증가되기 때문인 것으로 생각 되었다. 그래서 분리하여 얻은 cis인 화합물 (7)을 녹는점을 측정 한 결과 117~118 로 Heeres⁹⁾가 보고한 118.3와 거의 일치 함을 알 수 있었다. 그리고 Heeres 등은 Ketoconazole 유도체를 합성하기 위하여 화합물(10)과 1-acetyl-4-hydroxy phenylpiperazine을 반응시켰으나 본 연구에서는 서론에서 언급한 ketoconazole과 itraconazole 항진균제의 구조와 활성관계를 고려하여 중간체로는 이미다졸을 치환한 ketoconazole 중간체 화합물(10)과 활성이 기대되는 치환체 화합물인 무화과성 분인 화합물 A, B, C를 이용하여 새로운 항진균제를 합성하였다. 그리고 이들 각각의 중간체 화합물(10)을 치환체 화합물 A, B, C를 이용하여 커퍼링한 합성방법은 DMF 존재 하에서 K₂CO₃를 사용하여 새로운 진균제 화합물인 (11), (12), (13)을 각각 31%, 31.5%, 42.7%의 수율로 합성하였다. 그리고 화합물 13을 환원하여 화합물(14)를 94%의 수율로 얻었다. 이들 새로운 아졸 화합물들은 고체상태로서 ketoconazole이 클로로포름에는 용해도가 좋으나 알코올에는 용해도가 감소한 것과 비교 했을 때 이들 화합물이 에탄올에 녹는 것으로 보아 극성용해도가 크게 증가하였다. 그러나 화합물의 경우 거대 분자량에 따른 극성여부는 비극성일 것으로 예상했으나 거의 케토코나졸의 용해도와 비슷한 물성을 나타냈다. 앞으로 이들 화합물에 대한 보다 더 구체적인 다양한 균종을 이용하여 항진균성 약효검색을 실시하여 가까운 시일내에 보고하려고 한다.

참고문헌

1. J. Van Cutsem, and D. Thienopont, Treatment of Crop Candidosis in Turkeys with R 41 400 Preclinical Research Reort R 41 400/1. Janssen Pharmaceutica, Beeres, Belgium(1977).
2. J. Van Cutsem, and D. Thienopont, Oral Treatment with R41 400 of Systemic Candidosis in Chickens; Preclinical Report R41 400/6, Janssen Pharmaceutica, Beers, Belgium(1977).
3. J. Van Cutsem, and D. Thienopont, Oral Treatment with R 41 400 of Systemic Candidosis in Chickens, Preclinical Research Reort R 41 400/6, Janssen Pharmaceutica, Beeres, Belgium(1977).
4. M. Borgers, in 'The Scientific Basis of Antimicrobial Chemotherapy', ed. D. Greenwood and F. O' Grady, Cambridge University Press, Cambridge, p.133(1985).
5. P. A. Janssen, New Antifungal Agents, A Rsut of Target-Oriented Drug Design, 29(1978).
6. H. Vander Bossche, G. willemsens, W. Cools, W. Lauwers, P. Marichal, and F. Cornelissen, *Pestic. Sci.*, 15,188(1984).
7. M. J. Henry and H. D. Sisler, *Antimicob. Agents Chemother.*, 15,603(1979).
8. Javier Bartroli, Enric turmo, *J. Med. Chem.*, 38, 3918-3932 (1995).
9. L. J Heeres.. Backx, J. H. Mostmans, and J. Van Cutsem, *J. Med. Chem.*, 22, 1003, (1979).
10. 福代良一, あるましあ, 15,491(1979).
11. L. L. Zaika and J. C. Kissinger, Inhibitory and stimulatory effects of oregano on Lactobacillus plantarum and pedicoccus cerevisiae. *J. Food Sci.*, 46. 1205-1208(1981).
12. M. B. Liewen and E. H. Marth Growth, Inhibition of microorganisms in the presence of sorbic acid. *J. Food Protect.*, 48, 364-368(1985).
13. R. S. Farag., Z. Y. Daw, F. M. Hewe and G.S.A. Elbaroty, Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J. Food Protect.*, 52, 665-667(1989).
14. H. P, Fleming., W. M. walter and J. R. Etchells, Isolation of a bacterial Inhibition from green olives. *Appl. Microbial.*, 18. 856-860(1969).
15. A. M, Clark., T. M. Jurgens and C. D. Hufford, Antimicrobial activity of Juglone. *Phytochemistry Reserch.*, 4. 1114(1990).
16. L. R. Beuchat and D. A. Golden *Antimicrobials occurring naturally in Food Technol.*, 43. 134-138(1989).