

# Carbanilide 誘導體의 合成 및 抗菌作用에 關한 研究

姜 會 洋

啓明實業 專門大學

## Studies on the Syntheses and Antimicrobial Activity of Carbanilide Derivatives

Hoeyang Kang

Keimyung Junior College

### Abstract

Thirteen Carbanilides, *P*-chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy carbanilides, 4,4'-dichlorocarbanilide, and 4-bromo, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy 4'-chlorocarbanilides have been newly synthesized by reacting *P*-phenetidine, *P*-anisidine, aniline, *P*-chloroaniline, *P*-bromoaniline, *P*-methoxy aniline, and *P*-ethoxy aniline with phenyl and *P*-chlorophenyl isocyanate, respectively.

The compounds generally exhibited antibacterial activity against *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*.

The results obtained were as follows;

4-chlorocarbanilide and 4,4'-dichlorocarbanilide were active against *Escherichia Coli*, and *Staphylococcus aureus* at the concentration of 50 ug/ml.

4-methyl-4'-chloro carbanilide, and 4-ethoxy-4'-chloro carbanilide were active against *Escherichia Coli* at the concentration of 100ug/ml.

4-methyl-4'chloro carbanilide were active against *Staphylococcus aureus* at the concentration of 50ug/ml.

### I. 緒 論

Carbanilide 誘導體에 關하여는 1957年 1957 D.J. Beaver<sup>1)</sup>等이 halogen 및 trifluoromethyl carbanilide 誘導體를 合成하였고 1957年 D.P. Romann<sup>2)</sup>等은 3,4,4'-trichlorocarbanilide의 cutaneous antiseptic activity에 對하여, 1965년에는 W.E. Frick<sup>3)</sup>等이 2-methoxy-4,6-bis(trifluoro methyl) aniline이나 3,5-bis(trifluoromethyl) aniline에 3,4-dichlorophenyl isocyanate를 結合시켜서 bis(trifluoromethyl) carbanilide 誘導體를 合成하고 殺虫, 殺菌 및 抗菌作用을 報告하였다.

또한 1967年 D. Corern<sup>4)</sup>等은 aminodiphenyl ether와 aryl isocyanate를 結合시켜서 phenoxy carbanilide類를 合成하고 殺菌劑로서 높은 効力を 示唆하였고 그 翌年인 1968년에는 D.R. Osborne<sup>5)</sup>等은 naphthylaminophenyl ether와 aryl isocyanate로 合成한 naphthoxy carbanilide類는 그 抗菌作用이 biocidal, germicidal agents로서 強한 作用이 發顯함을 報告하였다.

특히 近來에 와서 有機水銀劑, 有機磷劑等은 慢性 및 急性中毒과 殘留性 등의 公害問題 若起로 因하여 그 使用이 制約되고 있어 carbanilide類 化合物이 脚光을 받게 되었으며, 이는 carbanilide類 化合物이 殺菌力은 比較的 強하고 動物 및 人體에 對한 毒性이 적은點<sup>6)</sup>等

으로 殺虫劑, 殺菌劑로서 뿐만 아니라 化學療法劑로서의 開發이 可能하리라 思料되기에 때문이다<sup>5)</sup>.

그러나 以上에서 열거한 carbanilide類 化合物의 많은 報告中에는 P-phenetidine, P-anisidine 등의 amine 體(A)와 phenyl isocyanate, P-chlorophenyl isocyanate(B)로부터 carbanilide類를 合成한 報告는 아직없다.

그러므로 強力하고 低毒性인 새로운 carbanilide類를 合成할 수 있으리라는 데 着服하고 이들 合成化合物은 殺虫劑로서 보다 抗菌劑로서의 作用에 興味를 느껴 本研究에 着手하였다.

著者は 이들 두系統의 化合物로부터 文獻에 記載되지 않은 새로운 carbanilide化合物 13種을 合成하고 抗菌作用을 觀察하여 若干의 知見을 얻었기에 報告코자 한다.

## II. 實 驗

### 1. 合成方法

1) Carbanilide類 化合物의 合成<sup>2)</sup>: P-phenetidine, P-anisidine, aniline, P-chloro aniline, P-bromoaniline, P-methoxy aniline, 및 P-ethoxy aniline (A)와 phenyl isocyanate, P-chlorophenyl isocyanate (B)를 1.0 : 1.2 mole比로 常溫에서 攪拌하면서 滴加하여 1時間 還流하여 反應시켰으며 折出한 沉澱을 여췌, 세척하여 다음과 같은 化合物을 얻었다.

Carbanilide (I)

4-chloro-Carbanilide (II)

4-bromo-Carbanilide (III)

4-methyl-Carbanilide (IV)

4-ethyl-Carbanilide (V)

4-methoxy-Carbanilide (VI)

4-ethoxy-Carbanilide (VII)

4, 4'-dichloro-Carbanilide (VIII)

4-bromo-4'-Chlorocarbanilide (IX)

4-methyl-4'-Chlorocarbanilide (X)

4-ethyl-4'-Chlorocarbanilide (XI)

4-methoxy-4'-Chlorocarbanilide (XII)

4-ethoxy-4'-Chlorocarbanilide (XIII)

2) 精製: 以上에서 얻은 合成化合物 I~XIII을 ether로 세척하고 ethanol로 各各 再結晶하였다.

### 2. 合成化合物의 確認

1) 元素分析: 各化合物의 C, H, N, 에의 分析은 F & M model 180元素分析 裝置를 使用하였다.

2) 赤外線分光分析: KBr錠劑法으로 Hitachi EPI-G, greating infrared spectrophotometer를 使用하였다.

3) 融點測定: 微量融點測定裝置(三田村製)를 使用하였다.

4) 分子量測定: 等溫蒸溜에 依한 方法(Rast)으로 測定하였다. 標準物質로서 diphenyl carbazide를, 溶媒로는 N,N'-dimethylformamide (DMF)를 使用하였다.

### 3. 抗菌力에 關한 實驗

合成物質 13種에 對한 抗菌實驗을 agar dilution method<sup>7)-12)</sup>에 準하여 實施하였다.

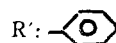
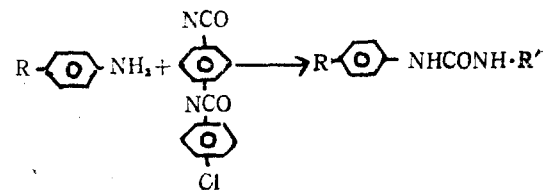
培地는 nutrient broth medium (peptone 10g, beef extract 10g, NaCl 5g을 蒸溜水 1l 溶解시켜 調製, pH 7.1~7.2를 使用하고 試驗菌株는 staphylococcus aureus (stap.)와 Escherichia coli (Esch.)를 使用하였다. 檢液은 合成物質 各 20mg을 N,N'-dimethyl formamide (DMF) 10ml에 溶解시켜 1ml當 2000 $\mu$ g이 含有된 溶液을 만든후 DMF로 稀釋하여 稀釋液 1ml當 1000 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 250 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 20 $\mu$ g이 各各 含有하도록 調製하였으며, 菌液은 試驗菌을 nutrient broth medium (37°C, 18~24時間)中에서 培養한 菌 1mg을 10倍 稀釋하여 그 0.1ml씩을 接種하고 37°C, 18~24時間 培養시킨 다음, 肉眼으로 菌의 發育을 認知할 수 없는 最少濃度로 抗菌力 有無를 判定하였다.

## III. 實驗結果 및 考察

### 1. 合成 및 確認

1) 本 合成方法의 反應經路를 表示하면 scheme 1과 같다.

Scheme 1. Syntheses of carbanilide



R: I = H

II = -Cl

III = -Br

VI = -CH<sub>3</sub>

V = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

VI = -OCH<sub>3</sub>

VII = -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R: VIII = -Cl

IX = -Br


X = -CH<sub>3</sub>














XI = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

XII = -OCH<sub>3</sub>

XIII = -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

2) 合成化合物 I~XIII의 分析結果는 Table 1과 같다. 化合物 I~XIII은 元素分析值가 計算值와 實驗誤差範圍內에서 一致하고, 分子量이 各各 計算值와 거의 一

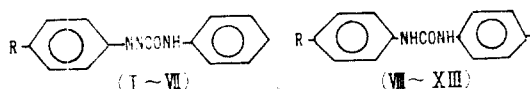
Table 1. Syntheses of R--NHCOH·R

Compd.	R	R	Formula	Appearance	Yield (%)	Recryst. Solvent	m·p (°C)	Elementary analysis (%)			Mol. wt. (calcd.)
								C	H	N	
I	H		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	colorless needles	83.4	ethanol	184~185	73.72 (73.57)	5.47 (5.70)	13.54 (13.20)	226 (212.25)
II	-Cl		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OCl	colorless needles	82.2	ethanol	229~230	63.40 (63.29)	4.82 (4.49)	11.02 (11.36)	250 (246.70)
III	-Br		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	(olorless Needles	80.7	ethanol	218~219	53.34 (53.63)	3.58 (3.81)	9.16 (9.62)	299 (291.15)
IV	-CH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	colorless needles	79.4	ethanol	204~205	74.08 (74.31)	6.44 (6.24)	12.44 (12.38)	233 (226.28)
V	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	colorless needles	80.8	ethanol	185~186	74.34 (74.98)	6.84 (6.71)	10.94 (11.66)	238 (240.30)
VI	-OCH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	colorless needles	76.2	ethanol	189~200	69.82 (69.41)	5.68 (5.82)	11.25 (11.56)	249 (242.28)
VII	-CO <sub>2</sub> H		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	colorless needles	78.8	ethanol	187~188	70.56 (70.30)	6.42 (6.29)	10.28 (10.93)	261 (256.30)
VIII	-Cl		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub>	colorless needles	84.2	ethanol	198~199	55.62 (55.54)	3.62 (3.59)	10.04 (9.96)	274 (281.14)
IX	-Br		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OBr	colorless needles	82.6	ethanol	225~226	48.02 (47.96)	3.06 (3.10)	8.06 (8.60)	332 (325.60)
X	-CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> OCl	colorless needles	77.6	ethanol	181~182	64.50 (64.74)	5.27 (5.03)	10.32 (10.74)	256 (260.73)
XI	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> H <sub>2</sub> OCl	colorless needles	78.5	ethanol	210~211	65.42 (65.57)	5.26 (5.50)	10.86 (10.20)	282 (274.75)
XII	-OCH <sub>3</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	colorless needles	77.2	ethanol	221~222	60.54 (60.77)	4.56 (4.74)	9.44 (10.12)	284 (277.72)
XIII	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	colorless needles	78.4	ethanol	228~229	60.82 (61.97)	5.48 (5.20)	10.24 (9.63)	296 (290.75)

致하였으며, scheme 1의 反應에 依하여 各種 carbanilide化合物이 合成되었음을 알 수 있다.

또한 그 IR·Spectrum<sup>14), 15)</sup>에서 3300cm<sup>-1</sup> 부근에 ν<sub>N-H</sub>, 1650~1710cm<sup>-1</sup>에 ν<sub>C=O</sub>로 인한 吸收가 各各 나타났으며, 이 領域에서는 -CO-NH의 共鳴效果에 依하여 C=O吸收帶가 低波數쪽으로 移動됨을 볼 수 있었으며, 1090cm<sup>-1</sup>에 ν<sub>C-C</sub>에 起因한 吸收帶가 各各 나타났다.

以上과 같이 그 元素分析, 分子量, IR 및 反應過程을 綜合적으로 考察해 보면 各 合成化合物의 構造는 다음과 같다.



## 2. 抗菌力

化合物 I~XIII의 抗菌力을 實驗한 結果는 table 2와 같다.

合成化合物 I~XIII은 Gram陽性菌인 Stap.와 Gram陰性菌인 Esch.에 對하여 共히 約 250μg/ml以上の 濃度에서 菌의 發育을 阻止하였으며, chlorophenyl群, phenyl群의 結合에 따른 化合物의 抗菌效果를 比較해

보면 Stap.에 對하여는 모든 化合物의 效果가 거의 大同小異하였으나, Esch.에 對하여는 chlorophenyl群의 結合에 依한 化合物(VIII~XIII)이 比較的 強한 抗菌效果(50μg/ml 以上에서 阻止)를 나타내었으며, Halo-Carbanilide類(II, III, VIII, IX)는 50μg/ml 以上の 濃度에서, alkyl carbanilide類(VI, V, X, XI)는 100μg/ml 以上の 濃度에서, 發育을 阻止하였고 alkoxy carbanilide類(VI, VII, XII, XIII)는 500μg/ml 以上の 濃度에서 그 發育을 阻止하였다. 또한 chlorophenyl群이 結合된 化合物의 抗菌效果를 比較해 보면 Esch.에 對하여는 alkyl, alkoxy carbanilide類(VIII, IX, X, XIII)가 共히 비슷한 傾向을 나타내었으나 Stap.에 對하여는 Halo(I), alkyl carbanilide類(X)가 alkoxy-carbanilide類(XII, XIII)보다 比較的 強한 傾向을 나타내었다.

以上の 結果에서 本 合成化合物은 그 構造上 Halogen, alkyl, alkoxy基의 種類와 有無 및 P-位에 chlorophenyl群이 置換됨에 따라 抗菌效果에 差異가 있는 것 같다.

D.R. Osborne<sup>9)</sup>과 Hamada等<sup>10)</sup>은 數種의 carbanilide類가 Stap.와 bacillus에 對하여 ortho體群이 para體群보다 더 強한 抗菌力을 나타내고 E. Coli와 salmonella等에 對하여는 ortho體群보다 para體群이 더 強한 抗菌

Table 2. Antibacterial Activity of the Compounds (I~XIII)\*

Strains Drug conc. ug/ml Comnd.	Esch.					Stap.				
	20	50	100	250	500	20	50	100	250	500
I	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
II	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
III	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
VI	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
V	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
VIII	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
X	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
X	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
XI	+					+	+	+		
XII	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
XIII	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
Nitrofurantion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\*-; absence of growth, +; presence of growth.

力을 가지며 phenoxy群을 導入하였을때보다 naphthoxy群을 導入하였을때가 더 강한 作用이 있다고 報告한바 있으나 carbanilide誘導體에 對해서는 alkyl, alkoxy 또는 Halogen元素와의 置換問題라든지, ortho, meta, para位에 對한 抗菌作用의 比較는 없었으며 本實驗의 結果로서 carbanilide類는 置換基 및 그 置換位置에 基因한 化學構造와 抗菌作用間에 一聯의 相關關係가 있음을 推測할 수 있다.

#### IV. 結 論

1) P-phenefine, P-anisidine, aniline, P-chloroaniline, P-bromoaniline, P-methyl aniline, P-ethyl aniline, P-methoxy aniline, P-ethoxy aniline과 phenyl, P-chloro phenyl isocyanate를 結合시켜 carbanilide類 13種을 合成하였다.

2) 上記 新化合物 13種에 對하여 Escherichia coli 및 Staphylococcus를 實驗菌株로 한 抗菌力實驗을 한 결과

3) 4-chloro carbanilide, 4,4'-dichloro-carbanilide는 Escherichia coli 및 Staphylococcus aureus에 對하여 50 $\mu$ g/ml의 濃度에서 抗菌作用을 나타냈다.

4) 4-methyl-4'-chloro carbanilide, 4-ethoxy-4'-chloro carbanilide는 Escherichia coli에 對하여 100 $\mu$ g/ml의 濃度에서 抗菌作用을 나타냈다.

5) 4-methyl-4'-chloro carbanilide는 staphylococcus

aureus에 對하여 50 $\mu$ g/ml의 濃度에서 抗菌作用을 나타냈다.

#### 參 考 文 獻

- 1) D.J. Beaver, D.P. Romann, and P.J. Staffel: J. Am. Chem. Soc. 79, 1263, 1957.
- 2) D.P. Romann, E.H. Barnett, and R.J. Balske, Proc. Sci Toilet Goods, Assoc., 28, 12, 1957.
- 3) W.E. Frick and W. Stambach, U.S. Patent: 3214468, 1965.
- 4) D. Corern and A.P. Rhodes; J. Med. Chem., 11, 163, 1968.
- 5) D.R. Osborne, Brit. Pat., 1224638.
- 6) 濱田喜樹·松岡英子·度邊倫子: 日本藥學雜誌 96, 163, 1976.
- 7) Framkel, S. Reitman, and A.C. Sonnenwir: Clinical Laboratory & Diagnosis, 7th Ed. C.V. Mosby, Saint Louis, p.140. 1976,
- 8) J.B. Bauer and P.G. Acherman: Clinical Laboratory Method, 8th Ed., C.V. Mosby, Saint Louis, p.662, 1974.
- 9) 朴商煥: 抗生物質感受性試驗法에 關한 研究. 中央醫學, 6: 401~418, 1964.
- 10) 金重明: Studies on Antibiotic Activity of Various plants. 慶北大學校 論文集(自然), 8, 119,

- 1965.
- 11) 全燾基·李在九·許東燮·朴秉琦：韓國에서 分離한 Salmonella 및 Shigella의 抗菌性耐性. 中央醫學, 10 : 715, 1966.
  - 12) 梁學道：抗生劑 感受性試驗. 中央醫學, 20, 491, 1971.
  - 13) 金炯祐·徐城鐸·全燾基：尿路系 및 腸系病原細菌이 各種 抗菌劑에 對한 感受性. 中央醫學, 25, 165, 1973.
  - 14) R.M. Silverstein, and G.C. Bassler: Spectrometric Identification of Organic Compound. 2nd. Ed., John Wiley & Sons, New York, 1967.
  - 15) L.J. Bellamy: The Infrared Spectra of Complex Molecules. 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1958.
-