

Cyclitol 誘導體 合成에 關한 研究

第 6 報 *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositol 類의 合成과 食品工業上 應用을 위한 試驗

孫 周 煥 · 金 容 仁* · 朴 英 娘

仁荷大學校 工科大學 化學工學科

(1973 年 9 月 18 日 受 理)

Studies on the Synthesis of Cyclitol derivatives

Part 6. Synthesis of *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositols and their test for food industry

by

Joo Hwan Sohn, Yong In Kim* and Young Rang Park

Department of Chemical Engineering, Inha University

(Received September 18, 1973)

Abstract

In the previous work, as we have reported on the reduction of penta-*O*-acetyl-*myo*-inosose-2 and penta-*O*-acetyl-*DL-epi*-inosose-2, *axial* and *equatorial* alcohol have been produced.

The synthesis of various inositol 5-nitro-2-furoate are described. The esters have been obtained by reaction of 5-nitro-2-furoylchloride with inositol stereomers in chloroform at low temperature. The ester have been characterized by paper chromatography and other determination. For the applicable purpose of food industry, their antimicrobial activities on microbes were tested, and it was found that the antimicrobial activity of *muco*-inositol ester was superior to the others, and considered that result would be related to the stereochemical structure.

序 論

炭素化學에서 특히 cyclohexane 과 그 誘導體에 關하여는 Sachse-Mohr 의 說⁽¹⁾을 先驅로 한 立體化學의 發展으로 말미암아 지금은 立體的 考察없이 이 化學을 論할 수 없다. cyclitol 가운데 특히 cyclohexanehexol, 이른바 inositol 에 關한 最近의 研究는 첫째 立體化學的, 둘째 生化學的 面에서의 研究로 大別된다.

1850年 Scherer⁽²⁾가 inositol 을 發見한 以來 많은 研究가 있어⁽³⁾ 오늘날 9種의 stereomer가 알려졌다. 이 가운데 *myo*-inositol(*my*-I로 略함)은 天然에 分布가 크고,

米糠에서 工業적으로 製造한다. 米糠의 phytin 含量은 9.5~14.5%, phytin 의 inositol 含量은 20%이어서 이것의 研究, 用途의 開發은 chemurgy 와 關聯되는 일이라 하겠다. 한편 inositol 은 Woolley⁽⁴⁾에 의하여 vitamin 活性이 알려진 以來 生化學的 研究도 많으나 아직 不明白한 點이 많다. 그러나 이것이 人體의 重要한 組織內에 많이 分布되었고, 人間의 細胞成長에 必須 營養成分⁽⁵⁾이며 lipotropic factor 라는 說⁽⁶⁾이 있어 現在 脂質代謝 改善의 目的으로 實用된다. 더구나 이것은 甘味이고 水溶性이며 安定하여 保存中 變質이 없어 사람이 이것을 服用함은 營養上 期待할만한 일이어서 食品添加物로 許

*弘益大學校 理工大學 化學工學科 前報(第5報), 孫周煥, 本誌 5, 240 (1973)

容된다.

有機化合物의立體構造는旋光性뿐만 아니라 그 밖의物性,生理作用等과關聯된다.가령 7-BHC의殺虫效果(7),幾何異性과抗菌性(8),furylfuramide의trans配位(9),微生物의立體選擇의反應性(10)等이다.

著者는 이러한點을考慮하여 몇가지 inositol stereomer와p-hydroxybenzoic acid와의ester를合成하여食品工業上應用을 위한抗菌力을檢討하여報告한바있다(11).

食品保存에는現在5-nitrofurantoin誘導體도利用된다.1944年Dodd(12)에의하여이것의抗菌力이안려진以來許多한이系の化合物이合成되었으나 이들은脂肪族,azomethine,vinyl,hetero環型으로四大別된다.nitrofuran系에關한지금까지의研究는 주로 azomethine 과 vinyl型이었고nitrofurazone,(12)furylfuramide(9)같은優秀한것이製出되었으나脂肪族型에屬하는것은nitrofurfuryl methyl ether(13)이實用되었을뿐이다.

著者는 inositol의興味있는構造를參照하여脂環狀誘導體의開發에뜻을두어my-I에서酸化와還元課程을거쳐서ax-및eq.-alcohol을각각얻었고,scyllo-,epi-,muco-inositol等stereomer에到達시켜우선 이들의5-nitrofuric acid와의ester8種을合成하였다.그리고이ester의食品工業上應用을檢討하기 위하여 몇가지微生物에對한抗菌力을比較檢討하여若干의知見을얻었다.

實驗方法

本實驗에서原料,目的하는化合物,中間生成物그리고分析하기 위하여合成하였거나確認한化合物等を一括하여Fig. 1에表示하였다.

1. 原料와 試藥

原料 my-I은京畿道富平所在韓國 이노시톨工業株式會社製品(1972年2月)을다음에記述한方法으로精製하여120°C에서12時間乾燥하여서使用하였다.

phenylhydrazine, benzaldehyde 등은 E.Merk製(GR),furfural은 Kishida製를 각각 10 mm Hg 下減壓蒸溜하였고,過酸化水素(35%),發煙窒酸,五鹽化磷 등은 Kanto製特級,그밖의모든試藥도特級을使用하여實驗하였다.

inositol, mp. 223~223.5°C.

phenylhydrazine, bp. 243~244°C.

benzaldehyde, bp. 179°C.

furfural, bp. 162°C.

2. my-I의精製

my-I 2.0g을이은交換樹脂處理하여再蒸溜한물4l에溶解하여amberlite IR-120, IRA-410處理,10mmHg減壓下半量으로濃縮하여結晶을얻고,母液은다시減壓濃縮하여더욱結晶을얻어서이것을合하여無水alcohol로洗滌하고眞空乾燥하였다.이때使用한器具는모두pyrex製유리器具이다.이것에對한純度및確認試驗의結果는Table 2에一括하여表示하였다.

3. inosose의製造

3-1. myo-inosose-2 [XII]

Heynes 및 Paulsen의方法(15)에따라my-I[I]를Adams觸媒存在下에空氣酸化하여phenylhydrazone으로만들어分離한다음inosose를再生시켜물에서再結晶하여얻었다.白色結晶

3-2. DL-epi-inosose-2 [XIV]

Posternak의方法(16)에따라[I]을窒酸으로酸化하여앞에記述한[XII]와同一하게精製하였다.白色結晶

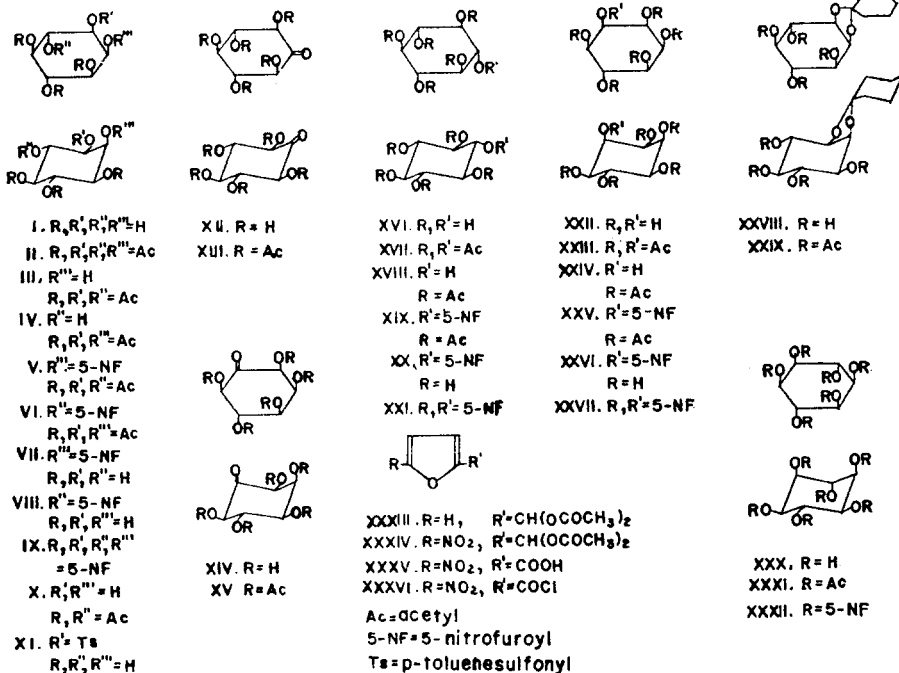


Fig. 1. Inositols and reaction products with furfural

4. penta-O-acetylinosose 의 合成

Posternak의 方法^(10,16)에 따라 inosose를 無水醋酸으로 acetyl化하여 얻었다. 이와같이 하여 [XII]에서 1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-*myo*-inosose-2 [XIII]를, [XIV]에서 1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-*DL-epi*-inosose-2[XV]를 각각 얻었다. 白色 結晶

5. penta-O-acetylinositol 類의 合成

5-1. 1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-*myo*-inositol [III]

Iselin 法⁽¹⁷⁾으로 [XIII]을 Adams 觸媒存在下에 還元하여 얻은것을 無水 alcohol에서 再結晶하였다. 白色 針狀 結晶

5-2. penta-O-acetyl-*scyllo*-inositol [XVII]

Posternak의 方法⁽¹⁶⁾을 適用하여 [XIII]을 醋酸酸性(pH 3~4)에서 sodium-amalgam로 還元하여 얻은것을 alcohol에서 再結晶하였다. 白色 結晶

5-3. 1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-*epi*-inositol [XXIV]

Reymond의 方法⁽¹⁸⁾에 따라 [XV]를 醋酸酸性(pH 3~4)에서 sodium borohydride로 還元하여 alcohol에서 再結晶하여 얻었다. 六角形 白色 結晶

5-4. 1, 2, 3, 5, 6-penta-O-acetyl-*myo*-inositol [IV]

Posternak의 方法⁽¹⁶⁾을 適用하여 [XV]를 醋酸酸性에서 sodium-amalgam으로 還元하여 alcohol에서 再結晶하여 얻었다. 白色 結晶

6. inositol stereomer의 合成

6-1. *scyllo*-inositol [XVI]

前報의 方法⁽¹¹⁾으로 [XII]를 sodium borohydride로 還元하여 cellulose powder column chromatography에 의하여 分離 精製하였다. 白色 結晶

6-2. *epi*-inositol [XXII]

Suemitsu의 方法⁽¹⁹⁾을 適用하여 [XIV] 18 g을 溫水 400 ml에 溶解하고 冷却한 다음 sodium borohydride 5.5 g을 徐徐히 加하고 24時間 攪拌反應시켜 (pH 8.5) 反應液에 amberlite IR-120, IRA-410 等量混合物 120 g을 加하여 30分間 攪拌하고 濾過한 濾液을 減壓濃縮, 24時間 放置하여서 結晶을 얻고 母液을 다시 減壓濃縮하여 더욱 結晶을 얻었다. 이것을 PC分析하고 column chromatography⁽²⁰⁾에 의하여 分離 精製하였다. 白色 結晶, 8.1g, 理論의 44.5%

6-3. *muco*-inositol [XXX]1) 1, 4, 5, 6-tetra-O-acetyl-*myo*-inositol [X]:

Angyal의 方法⁽²¹⁾에 따라 [I]에 cyclohexanone을 反應시켜서 얻은 1, 2-O-cyclohexylidene-*myo*-inositol [XXV III]을 無水醋酸으로 acetyl化하여 1, 4, 5, 6-tetra-O-acetyl-1, 2-cyclohexylidene-*myo*-inositol [XXIX]을 얻어 加水 分解하여 [X]을 얻었다. 白色 結晶

2) *muco*-inositol [XXX]: Angyal 및 Bender의 方法⁽²²⁾을 適用하여 [X]에 *p*-toluene sulfonylchloride를 反應시켜 1-O-(*p*-toluene sulfonyl)-*myo*-inositol [XI]을 얻어 Dowex 1×8, OH form 및 1N-HCl로 處理하여 diaxial opening시켜 이것을 PC로 分析하고 6-2에서 [XXII]를 얻는바와 같이 column chromatography에 의

하여 分離 精製하였다. 이와같이 하면 [I] 18 g에서 약 4.3 g의 [XXX]을 얻는다. 白色 結晶, 理論의 23.9%

7. O-(5-nitro-2-furoyl)-inositol 類의 合成

7-1. penta-O-acetyl-O-(5-nitro-2-furoyl)inosital 類

1) 5-nitro-2-furoic acid [XXXV]^(23, 24): 無水醋酸 120 g, SnCl₂·2H₂O 2.4 g에 furfural 110 g을 0~-3°C에서 徐徐히 攪拌反應시켜 氷水에 부어 얻은것을 水洗, 眞空乾燥하여 減壓蒸溜하여서 110~112°C/4mmHg 溜分을 取하여 alcohol에서 再結晶, furfural diacetate [XX-XIII]를 얻었다. 白色 板狀 結晶, 196 g, 理論의 86.4% 다음 無水醋酸 200 g에 [XXXIII] 160 g을 溶解한것에 無水醋酸 550 g과 發煙窒酸(d=1.5) 150 g 混合液을 0~-5°C에서 4時間 攪拌反應시켜 氷水에 부어 沈降物을 40% NaOH로 10°C以下에서 中和하고 同量의 pyridine에 低溫에서 溶解하여 氷水에 부어 12時間 氷冷下 放置하여 얻은것을 묽은 醋酸(5%)으로 洗滌, 水洗後 脫色, alcohol에서 再結晶, 5-nitrofurfural diacetate [XXXIV]를 얻었다. 淡黃色 結晶, 151g, 理論의 76.4%.

다음 물 500 ml에 [XXXIV] 細粉末 150g을 分散시켜 進한 黃酸 150 g을 加하고 水浴上 1時間 攪拌, 冷却後 35% H₂O₂ 60 ml를 加하고 1時間 攪拌反應시켜 2/3量으로 減壓濃縮하여 結晶을 얻어 水洗, 熱湯에서 再結晶하였다. 黃色 結晶, 76.1 g, 理論의 78.5%

2) 5-nitrofuroyl chloride [XXXVI]⁽²⁴⁾: [XXXV]와 1.5倍量의 PCl₅를 水浴上 加熱하여 얻은 黃色溶液을 50 mmHg 減壓下 蒸溜하여 154~160°C 溜分을 取하였다. 淡黃色 薄葉狀 結晶, [XXXV] 314 g에서 [XXXVI] 136 g을 얻는다. 理論의 41.2%

3) penta-O-acetyl-O-(5-nitro-2-furoyl)-inositol [V], [VI], [XIX], [XXV]: chloroform 40 ml에 5-nitrofuroyl chloride [XXXVI] 10 g을 溶解하여 寒劑로 冷却하고 乾燥한 [III], [VI], [XVIII], [XXIV] 12 g을 각각 約 3時間 攪拌反應시켜 氷冷下 12時間 放置, 氷水에 부어 chloroform層을 水洗, Na₂SO₄로 脫水, 溶媒를 溜去하고 殘留物을 ether로 洗滌하고 chloroform에서 再結晶하여 다음 四種을 각각 얻었다.

1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [V], 淡黃色 結晶, 11.0 g, 理論의 67.6%

1, 2, 3, 5, 6-penta-O-acetyl-4-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VI], 淡黃色 結晶, 11.8 g, 理論의 72.7% penta-O-acetyl-O-(5-nitro-2-furoyl)-*scyllo*-inositol [XIX], 淡黃色 結晶, 12.1 g, 理論의 74.6%

1, 3, 4, 5, 6-penta-O-acetyl-2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*epi*-inositol [XXV], 淡黃色 結晶, 10.6 g, 理論의 64.9%

7-2. O-(5-nitro-2-furoyl)-inositol 類 [VII], [VIII], [XX], [XXVI]

Everette L. May의 方法⁽²⁵⁾을 適用하여 [V], [VI], [XIX], [XXV] 각 8 g을 飽和 methanol 性 ammonia(25°C) 80 ml에 溶解하여 常溫에서 2時間 振盪하고 25°C에서 12時間 放置, ether 50 ml을 加하여 氷冷下 放置하여 析出한 結晶을 濾過하고 母液은 減壓濃縮하여 더욱 結晶

을 얻었다. 이것을 승하여 물에서 再結晶하였다. 이와 같이 하여 다음 四種을 얻었다.

2-O-(5-nitro-2-furoyl)-myo-inositol[VII], 淡黄色 結晶, 3.5g, 理論의 71.5%

4-O-(5-nitro-2-furoyl)-myo-inositol[VIII], 淡黄色 結晶, 3.7g, 理論의 76.1%

O-(5-nitro-2-furoyl)-scyllo-inositol [XIX], 淡黄色 結晶, 4.1g, 理論의 84.8%

2-O-(5-nitro-2-furoyl)-epi-inositol [XXVI], 淡黄色 結晶, 3.1g, 理論의 64.5%

8. hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-inositol[IX], [XX], [XXVII], [XXXII]의 合成

[XXXVI] 20g 을 chloroform 30ml 에 溶解하여 寒劑로 冷却하고 [I], [XV], [XXI], [XXIX] 細粉末 1.8g 을 7-1, 3)의 方法과 同一하게 反應시켜 chloroform에서 再結晶하여 다음 四種을 각각 얻는다.

hexahis-O-(5-nitro-2-furoyl)-myo-inositol [IX],

黄色 結晶, 5.3g, 理論의 54.6%

hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-scyllo-inositol [XX],

黄色 結晶, 6.4g, 理論의 65.8%

hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-epi-inositol [XXVII],

黄色 結晶, 4.8g, 理論의 49.4%

hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-muco-inositol [XXXII],

黄色 結晶, 4.3g, 理論의 44.3%

위에서 合成한 여러 化合物의 融點 및 元素分析의 結果는 Table 4에 一括하여 表示하였다.

9. 反應生成物의 分析

9-1. paper chromatography

inositol 및 inosose 의 分析을 위한 PC 는 Angyal法⁽²⁶⁾을 適用, Trevelyan法⁽²⁷⁾으로 檢出하였다. 濾紙는 PC用 Whatman No. 1(2×25cm), 展開劑는 特記한 경우 以外는 acetone-water(4:1, V/V)를 使用하였다. 이 結果는 Table 2, 3, 5, 6, 7 등을 보면 안다.

9-2. inositol stereomers

inositol stereomer [XVI], [XXII], [XXX] 등에 對하여 다음과 같이 實驗하였다.

1) PC(paper chromatography) 分析: 9-1과 같이 하여 文獻의 R_f 값⁽²⁶⁾과 比較하였다.

2) acetyl化: 常法에 의하여 acetyl化한 것을 無水 alcohol에서 再結晶하여 각각 inositol hexaacetate[XXVII] [XXVIII], [XXXI] 등의 融點과 比較하였다.

3) KMnO₄ 酸化: Posternak 의 方法⁽²⁸⁾을 適用하여 알칼리性 KMnO₄로 酸化하였다.

위의 結果는 Table 3에 表示하였다.

9-3. 5-nitrofuroic acid 와의 ester類

여기서 合成한 ester類 [V]~[IX], [XIX]~[XXI], [XXV]~[XXVII] [XXXII] 등 12種에 對하여 다음과 같이 實驗하여 檢討하였다.

1) 加水分解: 前報⁽¹¹⁾ 4-2와 같이 각 0.5g 을 KOH로 加水分解하고 알칼리를 逆測하였다.

2) PC 分析: 加水分解生成物에 對하여 PC 分析을 行

하여 R_f 값을 比較檢討하였다.

3) nitro group 의 確認: 文獻의 方法에 따라 각각 ferrous hydroxide test^(29,30) 還元試驗⁽¹⁴⁾ 및 PC 分析⁽¹⁴⁾을 行하였다. 위의 여러 結果는 Table 5, 6, 7에 一括하여 表示하였다.

10. 抗菌試驗

本 實驗에서 合成한 [VII], [VIII], [IX], [XX], [XXI], [XXVI], [XXVII], [XXXII] 등 8種化合物에 對한 抗菌試驗을 平板法에 準하여 行하여 供試化合物의 抗菌力을 각각 比較 檢討하였다. 이 試驗에서의 供試微生物과 培養試驗은 表 1에 表示한 바와 같다.

Table 1. Antibacterial test

Microbes	Medium	pH	Temp (°C)	Period (hr)
<i>Bacillus subtilis</i>	glucose bouillon	6.1	37	72
<i>Escherichia coli</i>	glucose bouillon	6.1	37	72

※ Microbes are obtained from NISRI.

接種方法은 Table 1에 表示한 培地를 使用하여 각각 1日前 培養하여 前報⁽¹¹⁾와 同一하게 行하였다.

이 結果는 Table 8, Fig 3, 4에 表示하였다.

實驗結果 및 考察

1. 原料의 精製 및 分析

本 實驗의 出發原料 my-I 을 앞에 記述한 方法으로 精製하여 分析한 結果를 Table 2에 表示하였다.

Table 2. Purity and identification of myo-inositol

physical properties	white crystal, sweet, odorless soluble(H ₂ O); insoluble (Et ₂ O, EtOH, CHCl ₃ etc.)
mp.	223~224°C
hexaacetate, mp.	215~216°C
Fick's reaction	standard
Cloetta's reaction	standard
Vohl's reaction	standard
Scherer's reaction	standard
aqueous solution	colorless
chloride	0.004%
sulfate	0.006%
heavy metal	0.0025%
iron	0.005%
Fehling solution	negative
R _f value (PC)	0.19 ^{a)} , 0.21 ^{b)} 0.11 ^{c)}
IR spectrum	see Fig. 2

a) acetone-water (4 : 1, V/V)

b) phenol-water (4 : 1, W/W)

c) pyridine-amyl alcohol-water (7 : 7 : 6)

2. inosose 및 inosose pentaacetate 의 還元

inosose [XII], [XIV]의 還元生成物[XVII], [XXII]에 對하여 9-2와 같이 分析한 結果와 inosose pentaacetate [XIII], [XV]의 還元生成物[III], [IV], [XVII], [XXIV]等을 前報⁽¹¹⁾ 4-1과 같이 carbonyl test, acetyl化, 加水分解生成物의 PC 分析結果 等을 一括하여 Table 3에 表示하였다.

inosose [XII], [XIV]을 sodium borohydride 로 還元한 生成物을 PC 分析하여 [XII]에서 scyllo-inositol [XVI], [XIV]에서는 epi-inositol [XXII]의 文獻의 R_f 값과 一致한것을 얻었고, 이것을 각각 acetyl化하여 scyllo-inositol hexaacetate [XVII], epi-inositol hexaacetate [XXIII]와 融點이 같은 것을 얻었고, 알칼리性 KMnO₄ 酸化로 [XVI]에서는 syrup 狀物質을 얻고 이것을 phenyl hydrazine 과 反應시켜 alcohol, ether 에 不溶인 黃色結晶을 얻었다. [mp. 217°C (dec.)]⁽³¹⁾

이것은 [XVI]이 酸化開裂되어 phenylhydrazine 과 反應하면 生成될 것으로 豫測되는 (DL-idosaccharic acid)-

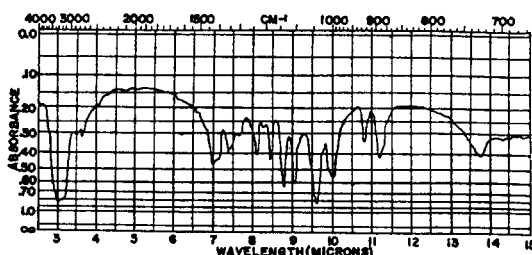


Fig. 2. Infrared spectrum of starting material (myo-inositol, KBr disk)

The infrared spectra were recorded by a Perkin-Elmer 137 double-beam spectrometer.

3440 and 3280: νOH, 1451: νCH, 1147, 1113 and 1051: νC-O

Table 3. Analysis of reduction products of inosose and inosose pentaacetates

Comp.	Carbonyl test		mp. of acetylated product (°C)	R _f value of PC			KMnO ₄ oxidized product
	FS.	DNP		A	B	C	
III	—	—	215~216	0.19	0.21	0.08	DL-idosaccharic acid
IV	—	—	214~216	0.19	0.21	0.08	
XVI	—	—	294~295	0.17	0.16	0.07	
XVIII	—	—	294~295	0.17	0.16	0.07	
XXII	—	—	187~188	0.22	0.33	0.11	DL-talomucic acid
XXIV	—	—	188	0.22	0.33	0.11	

FS: Fehling solution,

DNP: 2,4-dinitrophenyl hydrazine,

A: acetone-water (4 : 1, V/V), B: phenol-water (4 : 1, W/W) C: butanol-acetic acid-water (4 : 1 : 1, v/v)

bis-phenylhydrazide 의 性質과 一致한다⁽³¹⁾.

또 [XXII]에서는 冷水, 熱 alcohol 에 易溶이지만 ether, chloroform, benzene 等に 不溶性藥狀結晶을 얻었다 [mp. 158°C (dec.)]. 이것은 [XXII]가 酸化開裂되어 生成될 것으로 豫測되는 DL-talomucic acid 의 性質⁽³²⁾과 一致한다. 따라서 [XII]의 還元生成物[XVI]은 分明히 eq. 水酸基만을 가졌고, [XIV]의 還元生成物 [XXII]는 a,e,a, e,e,e 水酸基를 가졌다.

inosose pentaacetate [XIII], [XV]의 還元生成物 가운데 [III], [IV]의 acetyl 化生成物의 融點은 myo-inositol hexaacetate [II], [XVIII]의 acetyl 化生成物은 scyllo-inositol hexaacetate [XVII], [XXIV]의 acetyl 化生成物은 epi-inositol hexaacetate [XXIII]의 融點과 一致하고, 加水分解生成物의 PC 分析에 의한 R_f 값도 [III], [IV]에서는 myo-inositol [I], [XVIII]에서는 scyllo-inositol [XVI], [XXIV]에서는 epi-inositol [XXII]의 文獻값과 一致된다.

inosose 의 還元에 對한 Posternak 의 考察^(10,16)에 의하면 接觸水素化로 ax.-alcohol 이, sodium-amalgam 로 還元하면 eq.-alcohol 이 된다. 그러나 이 還元過程에는 von

Auwers-Skita 의 規則 및 Barton 의, 規則⁽³³⁾이 있어 强酸性溶液內의 水素添加로 ax.-alcohol 이 中性溶液內에서는 eq.-alcohol 이 되지만 立體障害를 받으면 ax.-alcohol 이 된다. 이 規則은 白金觸媒下에서는 잘 이루어지지만 그밖의 경우에는 例外가 있어 液性, 溫度, 水素壓, 觸媒의 活性等이 生成物의 支配因子라 생각한다⁽³⁴⁾. 한편 metal hydride 에 의한 還元은 이것과 還元生成物과의 空間的 要請에 따라 生成物의 豫測이 困難하나 接近하는 hydride ion 이 要求하는 空間은 매우 작기 때문에 product development control⁽³⁵⁾에 의하여 安定한 eq.-alcohol 이 生成한다. 그러나 hydride ion 의 ax.-方向의 接近이 다른 ax.-結合 때문에 阻害되어 있을 경우에는 必然 eq.-方向으로 接近되어 이른바 steric approach control product⁽³⁵⁾인 ax.-alcohol 이 生成할 것이다.

著者は Adams 觸媒下 [XIII]의 接觸還元과 [XIV], [XV]를 立體選擇性이 클것으로 豫測되는 sodium borohydride 로 還元하여 ax.-alcohol 에 到達시켰고, [XII]를 sodium borohydride 로, 그리고 [XIII], [XIV]를 sodium-amalgam 로 還元하여 각각 eq.-alcohol 에 到達시켰다. 이 結果는 Posternak 및 Barton 等의 考察과 同一한 結果라

하겠으나 이들의還元課程에 對하여는 더욱 仔細히 檢討하여야겠다.

3. ester 化 反應生成物

本 實驗에서 出發原料 [I], 目的하는 ester [VII] ~ [IX], [XX], [XXI], [XXVI], [XXVII], [XXXII] 等 8種 inositol stereomer [XVI], [XXII], [XXIX] 等 3種, 이것들을 얻기 위하여 合成한 中間體 [III] ~ [VI], [X] ~ [XV], [XVIII], [XIX], [XXIV], [XXV], [XXVIII], [XXIX], [XXXIII] ~ [XXXVI] 等 20種, 合計 36種에 對한 融點 및 元素分析結果는 Table 4와 같다.

ester [V] ~ [IX], [XIX] ~ [XXI], [XXV] ~ [XXVII], [XXXII] 等 12種에 對하여 9-3의 方法으로 加水分解하고 알칼리를 滴定한 結果와 PC 分析의 結果는 Table 5, 6, 7과 같다.

이 結果에서 아노바 [V], [VI], [IX], [XIX], [XXI], [XXV], [XXVII], [XXXII] 等 8種은 ester 結合 6 개를, [VII], [VIII], [XX], [XXVI] 等 4種은 ester 結合 한 개를 加水分解하고 남은 알칼리의 理論量과 잘 一致한다. (각각의 경우 中和에 要하는 N/2-HCl 의 量으로 換算하면 V=18.40, VI=18.45, VII=17.13, VIII=17.10,

Table 4. Melting point and elementary analysis of reaction products

Comp.	mp. (°C) []*		Formula and molecular weight	Analysis				References
				Calc'd		Found.		
				C	H	C	H	
I	223~223.5	[222~224]	C ₆ H ₁₂ O ₆					20
II	214	[212~214]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂					18
III	178~179	[177~179]	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁					17
IV	160~161		C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁					
V	145~146		C ₂₁ H ₂₃ O ₁₅ N	529.41	47.64 4.38	47.75 4.31		
VI	152~153		C ₂₁ H ₂₃ O ₁₅ N	529.41	47.64 4.38	47.81 4.40		
VII	159~160		C ₁₁ H ₁₃ O ₁₀ N	319.22	41.39 4.11	41.43 4.20		
VIII	167~169		C ₁₁ H ₁₃ O ₁₀ N	319.22	41.39 4.11	41.51 4.25		
IX	172~173		C ₃₆ H ₁₈ O ₃₀ N ₆	1,014.55	41.62 1.79	41.65 1.81		
X	139~140	[138~140]	C ₁₄ H ₂₀ O ₁₀					21
XI	223~224(d.)	[223~224(d.)]	C ₁₃ H ₁₈ O ₈ S					21
XII	197~198(d.)	[198(d.)]	C ₆ H ₁₀ O ₆					15
XIII	210~211	[211]	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₁					10
XIV	197~200(d.)	[198~200(d.)]	C ₆ H ₁₀ O ₆					16
XV	138~139, 105~107**	[106~108]	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₁					16
XVI	335~338	[330~340]	C ₆ H ₁₂ O ₆					20
XVII	294~295	[293~295]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂					20
XVIII	211~213	[211~213]	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁					25
XIX	177~178		C ₂₁ H ₂₃ O ₁₅ N	529.41	47.64 4.38	47.74 4.40		
XX	189~190		C ₁₁ H ₁₃ O ₁₀ N	319.22	41.39 4.11	41.44 4.21		
XXI	189~190		C ₃₆ H ₁₈ O ₃₀ N ₆	1,014.55	41.62 1.79	41.73 1.85		
XXII	284~285(d.)	[285(d.)]	C ₆ H ₁₂ O ₆					16
XXIII	188	[188]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂					16
XXIV	152~154	[153~154]	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁					16
XXV	147~148		C ₂₁ H ₂₃ O ₁₅ N	529.41	47.64 4.38	47.70 4.43		
XXVI	160~161		C ₁₁ H ₁₃ O ₁₀ N	319.22	41.39 4.11	41.45 4.13		
XXVII	168~170		C ₃₆ H ₁₈ O ₃₀ N ₆	1,014.55	41.62 1.79	41.78 1.87		
XXVIII	178	[178]	C ₁₂ H ₂₀ O ₆					21
XXIX	118	[118]	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₀					21
XXX	286	[286]	C ₆ H ₁₂ O ₆					22
XXXI	177	[177~178]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂					36
XXXII	163~165		C ₃₆ H ₁₈ O ₃₀ N ₆	1,014.55	41.62 1.79	41.69 1.90		
XXXIII	52~53	[52.5~53]	C ₉ H ₁₀ O ₅					23
XXXIV	92~93	[92~92.5]	C ₉ H ₉ O ₇ N					23
XXXV	185	[185]	C ₅ H ₃ O ₅					24
XXXVI	38	[38]	C ₅ H ₂ O ₄ Cl					24

* Value of references, **Observed in a soft glass capillary.

Table 5. Analysis of penta-O-acetyl-O-(5-nitro-2-furoyl)inositols

Comp.	Identification of nitro group			Hydrolysis			R _f of PC	
	Ferrous hydroxide test	Result of reduction	Result of PC	Weight of sample (g)	N/2-KOH (ml) f=1.039	Titred N/2-HCl (ml) f=1.057 (ml)	A	B
V	brown	colorless	single spot	0.522	30	18.44	0.19	0.21
VI	"	"	"	0.515	30	18.50	0.19	0.21
XIX	"	"	"	0.509	30	18.62	0.17	0.16
XXV	"	"	"	0.511	30	18.61	0.22	0.33

Table 6. Analysis of O-(5-nitro-2-furoyl) inositols

Comp.	Identification of nitro group			Hydrolysis			R _f of PC	
	Ferrous hydroxide test	Result of reduction	Result of PC	Weight of sample (g)	N/2-KOH (ml) f=1.046	Titred N/2-HCl (ml) f=1.035 (ml)	A	B
VII	brown	colorless	single splt	0.510	20	17.22	0.19	0.21
VIII	"	"	"	0.514	20	17.23	0.19	0.21
XX	"	"	"	0.507	20	17.26	0.17	0.16
XXVI	"	"	"	0.513	20	17.23	0.22	0.33

Table 7. Analysis of hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)inositol

Comp.	Identification of nitro group			Hydrolysis			R _f of PC	
	Ferrous hydroxide test	Result of reduction	Result of PC	Weight of sample (g)	N/2-KOH (ml) f=1.038	Titred N/2-HCl (ml) f=1.021 (ml)	A	B
IX	positive	colorless	single spot	0.516	30	24.61	0.19	0.21
XXI	"	"	"	0.514	30	24.63	0.19	0.16
XXVII	"	"	"	0.518	30	24.53	0.22	0.33
XXXII	"	"	"	0.509	30	24.68	0.35	0.27

A: acetone-water (4 : 1, V/V), B: phenol-water (4 : 1, W/W)

IX=24.52, XIX=18.59, XX=17.14, XXI=24.55, XXV=18.53, XXVI=17.11, XXVII=24.50, XXXII=24.60 ml).

그리고加水分解生成物은 PC分析에서 [V]~[IX]는 *myo*-inositol [I], [XIX]~[XXI]은 *scyllo*-inositol [XVI], [XXV]~[XXVII]은 *epi*-inositol [XXII], [XXXII]는 *muco*-inositol [XXIX]의 文獻의 R_f 값과 잘一致한다. 또 각각에 對한 nitro group 確認反應에서 ferrous hydroxide test에 陽性이고 還元試驗의 結果 反應液은 徐徐히 溶解되어 無色으로 되었으며, 이들 10 mg을 ethanol 20 ml에 溶解한것을 sampling하여 물을 飽和한 butanol을 展開劑로하여 約 30 cm 높이까지 展開한 다음 風乾하여 NaOH 溶液(1 : 10)을 spray하여 PC分析한바 單一 spot가 檢出되었다. 이와같은 結果와 Table 4의 結果로 ester化 反應生成物 각각의 構造를 알 수 있다.

4. O-(5-nitro-2-furoyl)-inositol 類의 抗菌力

[VII], [VIII], [IX], [XX], [XXI], [XXVI], [XXVII], [XXXII]等 8種에 對한 抗菌試驗結果는 Table 8, Fig. 3, 4에 表示한 바와 같다.

抗菌力은 供試化合物의 *Bacillus subtilis* 및 *Escherichia coli*에 對한 發育阻止濃度(mg/l)로 表示하였다.

4-1. *Bacillus subtilis*에 對한 抗菌力

Table 8, Fig. 3에 表示된바 供試化合物의 種類에 따라 抗菌力에 큰 差가 나타난다. *scyllo*-inositol ester에 屬하는 [XX], *myo*-inositol ester에 屬하는 [VIII]의 抗菌力은 弱하게 나타나고 2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*epi*-inositol [XXVI], 2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VII]의 抗菌力은 거의 같은 程度이나 다른것보다는 強하게 나타난다. 大體로 보아 *hexakis* ester [IX], [XXI], [XXXVII], [XXXII]의 抗菌力이 크며 *hexakis*-O-(5-nitro-2-furoyl)-*muco*-inositol [XXXII]이 가장 強하게 나타난다.

4-2. *Escherichia coli*에 對한 抗菌力

Table 8, Fig. 4에서 보는바 抗菌力은 供試化合物의 種類에 따라 差가 크게 나타나고 *Bacillus subtilis*인 경우보다 強하게 나타난다. 抗菌力은 大體로 *myo*-, *epi*-, *muco*-inositol ester의 順으로 增大하며 이 경우에서도 *hexakis* ester가 強力하고, *muco*-inositol ester가 가장 強力하게 나타나는 傾向이다.

Table 8. Antibacterial activities of *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositols.

Microbes	<i>Bacillus subtilis</i>				<i>Escherichia coli</i>			
Medium (pH)	glucose bouillon (6.1)				glucose bouillon (6.1)			
period (hr.)								
comp.	mg/l	24	48	72	mg/l	24	48	72
VII	85*	—	—	+	75	—	—	+
	80**				70			
VIII	130	—	—	+	105	—	—	+
	125				100			
IX	65	—	—	+	50	—	—	+
	60				45			
XX	140	—	—	+	115	—	—	+
	135				110			
XXI	95	—	—	+	75	—	—	+
	90				70			
XXVI	85	—	—	+	80	—	—	+
	80				75			
XXVII	60	—	—	+	45	—	—	+
	55				40			
XXXII	40	—	—	+	30	—	—	+
	35				25			

condition: pH 6.1, 37°C, 72 hrs

* minimum inhibitory concentration, ** maximum growing concentration.

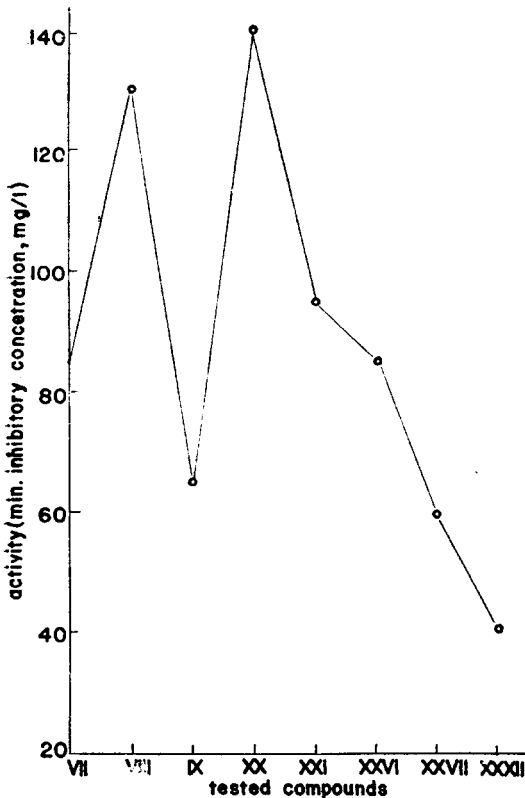


Fig. 3. Relation between *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositols and their antimicrobial activities against *Bacillus subtilis*

以上 몇가지 結果로 確然한 結論을 얻기 힘드나 大體로 *hexakis ester*의 抗菌力이 크게 나타나고 *scyll-*, *myo-*,

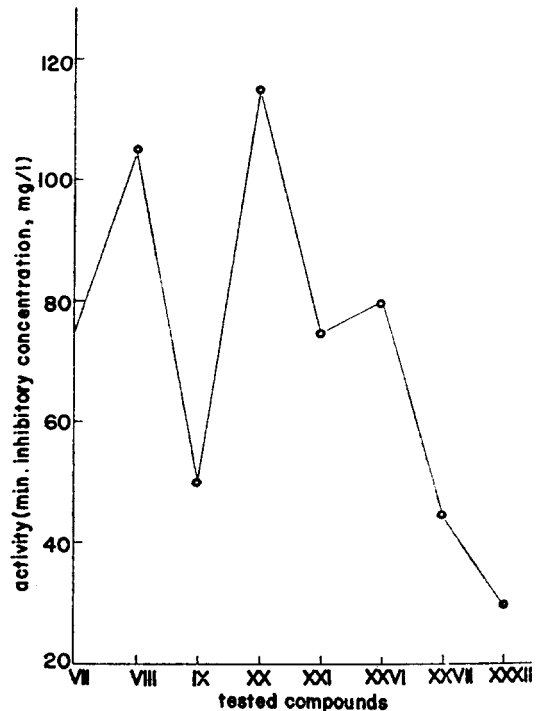


Fig. 4. Relation between *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositols and their antimicrobial activities against *Escherichia coli*.

epi-, *muco*-inositol ester 의 順으로 增大되는 傾向이 있다. 또 *myo*-inositol ester 가운데 4-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VIII]의 抗菌力이 2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VII]보다 弱하고 [VII]은 2-O-(5-nitro-furoyl)-*epi*-inositol [XXVI]의 抗菌力과 비슷하다. 이러한 結果는 著者의 前報⁽¹⁾와 매우 一致되는 結果이며 *axial* 結合일수록 抗菌力이 커지는 傾向이 있어 抗菌力은 供試化合物의 立體構造와 關聯된다는 것이 觀察되었으나 이에 關하여 는 더욱 仔細히 檢討하여야겠다.

要 約

1. *myo*-inositol 에서 酸化, 還元反應을 거쳐서 *scyllo*-[XVI], *epi*-inositol [XXI], *ax.*-과 *eq.*- alcohol [III], [IV], [XXIII], [XXIV] 등에 到達시켰고, *muco*-inositol [XXIX] 을 合成하였다.

2. inositol stereomer 의 5-nitrofuroic acid ester 인 8 種 新化合物을 合成하였다. 즉

hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [IX],
hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-*scyllo*-inositol [XXI],
hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-*epi*-inositol [XXVII],
hexakis-O-(5-nitro-2-furoyl)-*muco*-inositol [XXXII],
2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VII],
4-O-(5-nitro-2-furoyl)-*myo*-inositol [VIII],
O-(5-nitro-2-furoyl)-*scyllo*-inositol [XX], 그리고
2-O-(5-nitro-2-furoyl)-*epi*-inositol [XXVI] 등이다.

3. 이 8種 ester 는 모두 抗菌力이 있고, *scyllo*-, *myo*-, *epi*-, *muco*-inositol ester 의 順으로 增大되는 傾向이 있으며 抗菌力은 ester 의 立體構造와 關聯되는 것이라 생각된다.

이 研究를 위하여 研究助成費를 支給해 주신 仁荷産業科學技術研究所에 感謝하며 抗菌試驗을 協助해 주신 慶熙大學校 産業大學 食品加工學科 朴啓仁教授에게도 感謝한다.

參 考 文 獻

- 1) Sachse H.: *Ber.*, **23**, 1363 (1890).
- 2) Scherer: *Ann.*, **73**, 322 (1850).
- 3) Angyal S. J. and Laurens Anderson: *Advanced carbohydrate chemistry*. **14**. Academic press, New York. p. 135 (1959).
- 4) Woolley D. W.: *J. Biol. Chem.*, **136**, 113 (1940).
- 5) Eagle H. and Oyama V.I.: *J Biol. Chem.*, **228**, 191 (1957).
- 6) Balatre P. H.: *Compt. Rend. soc. biol.*, **145**, 579 (1950).
- 7) Haller H. L.: *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 467 (1947).
- 8) Yuasa K. and Takeichi K.: *J. Ferment. Technol.*, **45**, 743 (1967).
- 9) Saikachi H. and Tanaka T.: *Yauugaku Zasshi*, **83**, 147 (1963).
- 10) Posternak T.: *Helv. Chim. Acta*, **24**, 1045 (1941); **25**, 746 (1942).
- 11) 손주환: 한국농화학회지: **13**, 197 (1970); 한국 식품과 학회지, **5**, 249 (1973).
- 12) Dodd M. C. and Stillman W. B.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **82**, 11 (1944).
- 13) Edmunds: *Ind. Eng. Chem.*, **77**, 358 (1955).
- 14) J.P.: **VIII**, 第一部解説書, C-170, 廣川書店 (1971).
- 15) Heynes K. und Paulsen H.: *Chem. Ber.*, **86**, 833 (1953).
- 16) Posternak T.: *Helv. Chim. Acta*, **19**, 1333(1936).
- 17) Beat M. Iselin: *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3822(1949).
- 18) Reymond D.: *Helv. Chim. Acta*, **40**, 492(1957).
- 19) Suemitsu R. and Komiyama S.: *Sci. Eng. Rev. of Doshisha Univ.*, **9**, 47 (1968).
- 20) Angyal S. J. and McHugh D. J.: *J. Chem. Soc.*, 3682 (1957).
- 21) Angyal, S. J. Tate M.E. and Gero S. D.: *J. Chem. Socy.*, 4116 (1961).
- 22) Angyal, S.J. Bender V. and Curtin J.H.: *J. Chem. Soc.*, 798 (1966).
- 23) 有機合成化學協會: 有機化合物合成法, III, 技報堂, 東京, p.92 (1953).
- 24) Marquis R.: *Ann.*, [8] **4**, 255 (1905).
- 25) Everette L. May: *J. Org. Chem.*, **17**, 286 (1952).
- 26) Angyal, S. J. McHugh D. J. and Gilham P. T. *J.: Chem. Soc.*, 1432 (1957).
- 27) Trevelyan, W. E. Proctor D. P. and Harrison J.S.: *Nature.*, **166**, 444 (1950).
- 28) Posternak T.: *Helv. Chim. Acta*, **33**, 350 (1950).
- 29) Hearon: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **9**, 352(1937).
- 30) 杉山登: 有機化合物 微量確認法, 培風館, 東京, p. 162, 177 (1969).
- 31) Behrend, Heyer: *Ann.*, **418**, 308, 315 (1919).
- 32) Fischer E.: *Ber.*, **24**, 3626 (1891).
- 33) K.von Auwers: *Ann.*, **420**, 91 (1920); A Skita: *Ann.*, **431**, 1 (1923); D.H.R. Barton. *J. Chem. Soc.*, 1027 (1953).
- 34) Skita A. and Faust W.: *Ber.*, **64**, 2878 (1931).
- 35) Dauben, W. G. Fonken G. J. and Noyce D. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2579(1956).
- 36) Nakajima, M. Tomida, I. Kurihara N. and Takei S.: *Chem. Ber.*, **92**, 173 (1959).