

4,4'-Biphenol 유도체의 합성 및 충치균 *Streptococcus mutans* OMZ 176에 대한 항균작용¹⁾

배기환* · 서원준 · 임승희

충남대학교 약학대학

(Received January 4, 1992)

Synthesis of 4,4'-Biphenol Derivatives and Antibacterial Activities against a Cariogenic Bacterium, *Streptococcus mutans* OMZ 176¹⁾

Ki Hwan Bae*, Won Jun Seo and Seung Hee Leem

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

Abstract—In a continuous study for the developing of the anticariogenic agents, 3,3'-diacyl-4,4'-biphenol derivatives (Fig. 2, 2 and 3) and 3,3'-bis-(1-hydroxyalkyl)-4,4'-biphenol (Fig. 3, 4 and 5) derivatives are synthesized successively from 4,4'-diphenol (Fig. 2, 1). The synthesized compounds are tested for their antibacterial activity against a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* OMZ 176. The acyl derivatives, 2 and 3, do not show antibacterial activity, but the hydroxyalkyl derivatives, 4 and 5, reduced from the acyl group of 2 and 3, show the activity. The antibacterial activity of 2 and 3 may be inhibited due to intramolecular hydrogen bonding between the acyl group and the hydroxyl one (Fig. 4).

Keywords □ Magnolol, acyl and hydroxyalkyl derivatives of biphenol, *Streptococcus mutans*.

천연물로부터 충치치료제를 개발할 목적으로 Namba 등²⁾은 수종의 생약을 선택하여 충치균 *Streptococcus mutans*에 대한 스크리닝을 행한 결과 일본후박 (*Magnolia obovata* Thunb.의 수피)에서 강한 항균성을 발견하고, 항균활성성분으로 magnolol (Fig. 1)과 honokiol을 단리하였다. 저자 등³⁻⁴⁾은 이들 화합물의 유도체 또는 유사체를 합성하여 충치균에 대한 항균력을 검토한 결과, hydroxy기는 항균활성에 있어 필수적이었고 allyl기는 항균력을 증가시켜준다는 사실을 밝혔다. 본 연구에서는 hydroxybiphenol계 화합물의 하나인 4,4'-biphenol을 출발물질로하여 acyl기를 도입한 화합물들과, acyl기를 다시 hydroxyalkyl기로 환원시킨 화합물들의 항균력을 검토하고, 아울러 화학구조와 활성관계를 규명하였다.

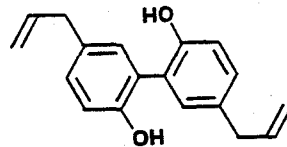


Fig. 1—Magnolol isolated from the stem bark of *Magnolia obovata*.

실험방법

시약—4,4'-Biphenol (Aldrich), propionyl chloride (Aldrich), pentanoyl chloride (Aldrich), brain heart infusion (Difco), 기타시약은 특급 또는 일급품을 사용하였다.

기기—Electrothermal melting point apparatus, IR spectrophotometer (Perkin-Elmer 783), NMR spectrophotometer (EM Varian 360), digital grating

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

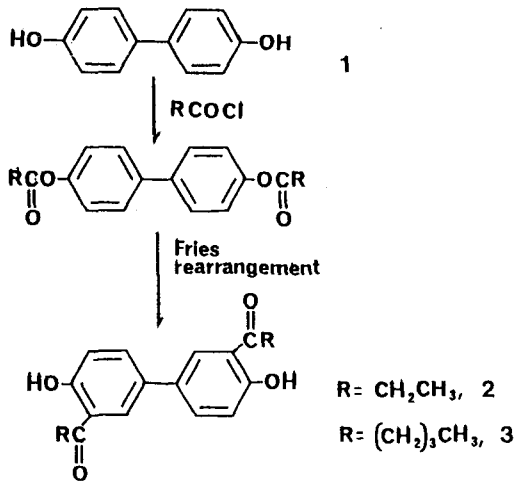


Fig. 2—Synthetic procedures of 3,3'-diacyl-4,4'-biphenol derivatives

spectrophotometer (Cecil 393).

3,3'-Diacyl-4,4'-Biphenol유도체 합성 (Fig. 2)—Misar 등의 방법⁵⁾에 따랐다. 4,4'-biphenol 9.3g (0.05 M, 1)을 triethylamine 15.2g (0.15M)과 chlorobenzene 10 ml에 녹인 다음 80°에서 propionyl chloride 10.2g (0.11 M)을 서서히 적가하면서 교반, 24시간 반응시켰다. 에스테르화에 의해 생성된 침전물을 여과하여 얻고, 에타놀로 재결정한다. 이 에스테르체에 NaCl 2g (34.2 mM)과 AlCl₃ 10g (75 mM)을 가하여 210°에서 2분간 반응시킨 다음 냉각한다. 이것을 산분해하여 Fries 전이에 의한 반응물을 chloroform으로 추출, 농축, silica gel column chromatography (용매, hexane-benzene = 1 : 1)로 정제하여 3,3'-dipropionyl-4,4'-biphenol (2)을 얻었다. 3,3'-dipentanoyl-4,4'-biphenol (3)도 이와 같은 방법으로 합성했다.

3,3'-Bis-(1-hydroxyalkyl)-4,4'-Biphenol유도체 합성 (Fig. 3)—3,3'-dipropionyl-4,4'-biphenol 0.75g (2.8 mM, 2)을 chloroform에 녹인 다음 LiAlH₄ 0.45g (11.2 mM)을 소량씩 가하면서 교반, 상온에서 30분간 반응시킨다. 반응액을 농축, silica gel column chromatography (용매, chloroform : methanol = 10 : 1)로 분리, 정제하여, 3,3'-bis-(1-hydroxypropionyl)-4,4'-biphenol (4)을 얻었다. 3,3'-bis-(1-hydroxypentanoyl)-4,4'-biphenol (5)도 같은 방법으로 합성했다.

항균실험—사용균주는 *Streptococcus mutans* OMZ 176이었으며, Namba 등²⁾의 방법에 따라 disk plate

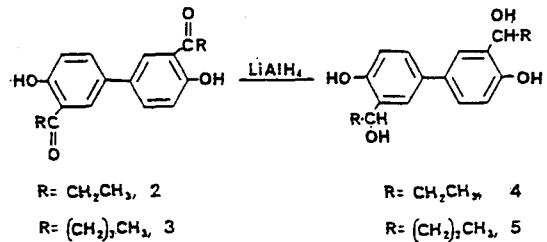


Fig. 3—Synthetic procedure of 3,3'-bis-(1-hydroxyalkyl)-4,4'-biphenol derivatives

method로 측정하였다.

결과 및 고찰

1. 합성물질의 동정

2—mp 143~4°, IR spectrum에서 aromatic OH 신축은 3000 cm⁻¹ 부근에서 알킬밴드와 중첩되어 나타났다. 이는 acetyl기의 C=O와 수소결합에 의해 낮은 에너지 쪽으로 이동하였음을 의미한다. acetyl기의 C=O 밴드도 역시 낮은 에너지 쪽으로 이동되어 1620 cm⁻¹에서 나타났다. ¹H-NMR 스펙트럼에서 aromatic proton이 7~8 ppm에서, OH의 proton이 13 ppm에서, 그리고 acetyl기의 proton 3개가 3 ppm에서 singlet로 나타났다.

3—mp 80~80.5°, IR spectrum에서 aromatic OH 신축은 3000 cm⁻¹ 부근에서, propionyl의 C=O가 1625 cm⁻¹에서 나타났다. ¹H-NMR에서 aromatic proton이 7~8 ppm에서, OH의 proton이 13 ppm에서, -CH₂-의 proton이 2.0 ppm에서 quartet로, -CH₃의 proton이 1.35 ppm에서 나타났다.

4—mp 103~5°, IR에서 분자 자체내의 수소결합의 영향에 의해 aliphatic OH와 aromatic OH가 각각 3600 및 3000 cm⁻¹ 부근에서 나타났고, acyl유도체에서 볼 수 있었던 1620 cm⁻¹의 C=O band가 소실됨을 확인할 수 있었다. ¹H-NMR에서 aromatic OH proton이 8.7 ppm에서 singlet로, aromatic proton이 6.8~7.4 ppm에서, -CH(OH)-proton이 4.9 ppm에서, aliphatic OH의 proton이 2.9 ppm에서, -CH(OH)-CH₂-proton이 1.8 ppm에서, 말단의 CH₃ proton이 0.9 ppm에서 관찰되었다.

5—mp 151~2°, IR에서 분자 자체내의 수소결합의 영향에 의해 aliphatic OH와 aromatic OH가 3600 및

Table I—Antibacterial activities of starting and synthesized compounds against *Streptococcus mutans* OMZ 176

compounds	Diameter of inhibitory zone (mm) ¹⁾				
	10 ²⁾	20	40	80	160
1	— ³⁾	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—
4	—	—	9.0	10.0	11.2
5	—	—	11.0	13.2	14.5
magnolol	10.5	15.1	18.3	21.5	23.3

¹⁾Mean values from 3 observations

²⁾Added amounts (μg) per a disk

³⁾No inhibitory zone was formed

3000 cm⁻¹ 부근에서 나타났고, acyl유도체에서 볼 수 있었던 1620 cm⁻¹의 C=O band가 소실됨을 확인할 수 있었다. ¹H-NMR에서 aromatic OH proton이 8.7 ppm에서 singlet로, aromatic proton이 6.8~7.4 ppm에서, -CH(OH)- proton이 4.9 ppm에서, aliphatic OH의 proton이 2.9 ppm에서, -CH(OH)-CH₂- proton이 1.8 ppm에서, -CH₂CH₂- proton이 1.4 ppm에서, 말단의 -CH₃ proton이 0.9 ppm에서 관찰되었다.

2. 화학구조와 항균력 관계

출발물질 1 및 유도체의 충치균에 대한 항균력은 Table I과 같다. acyl 유도체인 2와 3은 항균력을 나타내지 않았다. 그러나 2와 3의 환원에 의해 합성된 hydroxyalkyl유도체인 4와 5는 항균력을 나타냈다. 2와 3이 항균력을 나타내지 않는 것은 aromatic OH기와 acyl기의 C=O의 분자내 수소결합 (Fig. 4)에 의한 free OH의 소실에 기인하는 것으로 판단된다. 이러한 사실은 acyl기를 환원시킨 hydroxyalkyl 유도체인 4와 5가 항균력을 나타낸 점과 이미 저자 등³⁾이 보고한 바와 같이 magnolol(Fig. 1)의 OH를 acetylation 하거나 benzoylation하면 항균력이 나타나지 않는 점으로도 설명할 수 있다.

Hydroxyalkyl유도체들 (4, 5)에 있어서는 탄소 수가 많은 5가 탄소 수가 적은 4보다 약간 강했다. Hydroxyalkyl의 길이와 항균력의 관계는 다양한 hydroxyalkyl유도체들을 합성, 항균력을 측정해야만 구조-활성의 상관성을 규명할 수 있을 것 같다. 그리고 이들 유도체들은 일본후박에서 단리한 magnolol (Fig. 1,

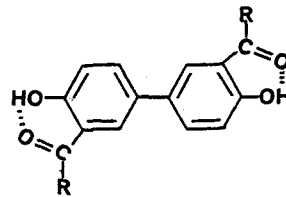


Fig. 4—Intramolecular hydrogen bonding of 3,3'-diacyl-4,4'-biphenol derivatives

Table I)의 항균력에는 미치지 못했다.

결 론

4,4'-Biphenol을 출발물질로 하여 3,3'-diacyl-4,4'-biphenol유도체 및 이들의 환원체인 3,3'-bis-(1-hydroxyalkyl)-4,4'-biphenol 유도체들을 합성하여 충치균의 하나인 *Streptococcus mutans* OMZ 176에 대한 항균력을 측정하였다. 그 결과, acyl유도체에는 항균력이 없었으나, 이들의 환원체인 hydroxyalkyl 유도체에는 항균력이 있었다. acyl유도체들의 충치균에 대한 항균활성이 없는 이유는 분자내의 aromatic OH와 acyl기의 C=O가 수소결합하므로써 free OH의 소실에 기인한다고 판단된다. 그러므로, hydroxybiphenyl유도체들이 항균력을 나타내기 위해서는 방향성 OH가 free형으로 존재하여야 한다고 생각한다.

감사의 말씀

본 연구의 연구비는 충남대학교 약학대학의 의약 품개발연구소의 1991년도 연구지원비에 의하여 이루어졌다. 이에 감사드린다.

문 헌

- 1) Part 4, Bae, K. Koo, S. and Seo, W.: Synthesis and antibacterial activities of 4-hydroxy-*o*-phenylphenol and 3,6-diallyl-4-hydroxy-*o*-phenylphenol against a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* OMZ 176, *Arch. Pharm. Res.*, **14**, 41(1991).
- 2) Namba, T., Tsunozuka, M., Bae, K. and Hattori, M.: Studies on dental caries prevention by traditional Chinese medicine (I), Screening of crude drug for antibacterial action against *Streptococcus mutans*,

Shoyakugaku Zasshi **35**, 295(1981).

- 3) Seo, W., Koo, S. and Bae, K.: Antimicrobial activities of hydroxybiphenyl derivatives (2), Synthesis and antibacterial activities of allylhydroxybiphenyl compounds against a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* OMZ 176, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 127 (1986).
- 4) Bae, K., Seo, W. and Park, J.: Antimicrobial activities of hydroxybiphenyl derivatives (3), The antibacterial activities of *p*-phenylphenol derivatives against a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* OMZ 176, *Yakhak Hoeji* **35**, 7(1991).
- 5) Misar, G.C., Pande, L.M., Joshi, G.C. and Misar, A. K.: *Aust. J. Chem.*, **25**, 1579(1972).