

새로운 Tetrayne계 화합물의 합성과 항균활성

박현주* · 성낙도

충남대학교 농과대학 응용생물화학부

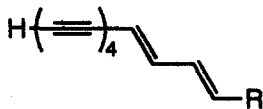
초 록 : 본 연구는 polyyne계 항생물질의 분자 구조와 활성관계를 체계적으로 살펴본 최초의 보고로서 친수성과 tetrayne 부분을 갖고 있는 화합물이 강한 항균활성을 가질 것이라는 결과를 얻었다. 이와 같은 선행 연구결과를 바탕으로 보다 개선된 활성을 갖는 화합물을 합성하기 위하여 tetrayneol 부분 구조를 가지는 novel한 polyhydroxy 화합물인 당류 유도체를 합성하고 항균성과 구조와의 관계를 검토하였다.(1998년 3월 17일 접수, 1998년 6월 23일 수리)

서 론

Conjugated polyyne은 항균활성, 항진균활성, 항바이러스성, 항암성 및 효소 저해활성 등의 다양한 생물학적 활성과 중합체화되는 매우 흥미로운 화합물로^{1,2)} 농축에 의해 생성된 불용성의 검은색 polymer는 안정한 반면에, terminal polyyne 화합물들은 극히 낮은 안정성을 갖는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 polyyne 화합물에 대한 구조와 활성에 관하여는 체계적으로 연구 되지 못하였다. 그 이유로는 첫째, 활성이 강하다고 믿어지는 말단 acetylene 부분을 갖는 polyyne 화합물이 불안정하다는 점 둘째, 미량밖에 얻어지지 않는다는 점 셋째, 간단한 방법으로 합성되지 못하고 있다는 점 등의 조건들 때문이다.

최근, 종래의 항균제에 대하여 전혀 효과가 없는 내성균 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)를 대상으로 한³⁾ 새로운 항균제의 개발의 필요성이 강하게 요구되고 있으며 polyyne 화합물들은 이와같은 목적에 부합되는 것으로 높은 약효성이 기대 된다.

예컨대, Caryoynencins는 항생제로서 식물 병원균, *Pseudomonas caryophylli*의 액체 배양에 의해 분리된 항생물질이다.⁴⁾ 저자는 Caryoynencins, 1과 관련된 polyyne 화합물들을 합성하였으며, 항균활성 검정 결과에 따르면, tetrayne 부분과 2차알콜 부분은 1의 활성 발현에 필수적임을 나타내었으나 diene 부분에 대한 효과는 아직 불명확하였다.



Caryoynencins 1. R=CHOH(CH₂)₄COOH

2. R=CH(OH)CH₃

이같은 선행 연구결과를 통하여 tetrayne과 친수성 부분이 결합된 화합물은 물론, 보다 높은 친수성 물질을 얻기 위

하여 novel한 polyyne-sugar 화합물을 합성 하고 그람 양성 및 음성균과 곰팡이균에 대한 항균활성을 검토하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

합성에 사용한 시약은 Aldrich제와 Wako 및 TCI제의 1급 시약을 사용하였으며, 반응에 사용한 유기용매는 시판의 시약을 CaH₂로 재증류하여 molecular sieve(4Å)로 저장하여 사용하였다. Terminal polyyne 화합물들은 농축에 의해 순간적으로 중합되므로 반응물은 항상 용액 상태에서 처리하였다. 그리고 2치환된 polyyne 화합물들은 비교적 안정하나, 점차적으로 분해 되므로 보관 할 때에는 반드시 용액 상태에서 저장을 해야한다. 정제를 위하여 flash colum chromatography에 사용한 silicagel은 Merk사제 Kieselgel 60 (230~400 mash)이었다.

합성한 화합물의 구조 확인은 JASCO FT/IR-7000 spectrometer로 IR spectrum, HITACHI M-52 또는 JEOL HX-110으로 Mass spectrum, 그리고 JASCO Ubest-30에 의해 UV spectrum을 각각 확인 하였으며, 고유 광회전도는 JASCO DIP-370 polarimeter를 사용 하였다. ¹H-NMR과 ¹³C-NMR spectra는 내부 표준물질, Me₃Si과 용매인 CDCl₃(δ7.24) 조건에서 Varian Gemini200(200 MHz)과 Bruker AM-600 (600 MHz) 모델을 사용하여 측정하였다.

각 화합물의 항균활성은 Sankyo(주)에 의뢰하여 당 연구소에서 실시하는 방법에 따라 검정된 결과를 자료화 하였다.

Methyl-6-O-trityl-α-D-glucopyranoside, 11

Methyl-α-D-glucopyranoside, 10(8.73 g, 45 mM), trityl chloride(13.8 g, 49.5 mM)를 triethyl amine(11.3 mL, 81 mM)의 혼합 용액에, N,N-dimethylformamide(47 mL)에 녹인 4-(dimethylamino)pyridine(437 mg, 2.3 mM)을 가하여 상온의 argon 기류하에서 19시간동안 저어준 다음에 탁한 노란색의 용액을 냉각수로 quenching하여 ethyl acetate로 추출하였

찾는말 : polyhydroxy, tetrayneol, antimicrobial activity

*연락처

다. 유기층은 ammonium chloride 수용액으로 처리하여 물로 세척후, sodium sulfate로 건조하였다. 감압 증류하여 얻어진 노란색의 고체는 ethanol로 재결정하여 화합물, **11** (16.4 g, 37.5 mM)을 83%의 수율로 얻었다. ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 2.11(OH, d, J=9.4 Hz), 2.54(OH, d, J=2.6 Hz), 2.65(OH, d, J=2.2 Hz), 3.44(3H, s), 3.50~3.77(6H, m), 4.78(1H, d, J=3.7 Hz), 7.26~7.32(9H, m), 7.44~7.50(6H, m).

Methyl-2,3,4-tris-O-triethylsilyl-6-O-trityl-α-D-glucopyranoside, 12

N,N-dimethylformamide(30 mL) 용액중의 **11**(2 g, 4.59 mM)에 imidazole(7.50 g, 110 mM)과 triethylsilyl chloride(7.46 g, 49.5 mM) 및 4-(dimethylamino)pyridine(252 mg, 2.06 mM)를 실온의 argon 기류하에서 가하였다. 혼합물은 70°C(유욕 온도)로 가온하여 2시간 저어주었다. 반응물은 물로 quenching하여 ethyl acetate로 추출하여 포화 ammonium chloride 수용액과 증류수로 세척하고 magnesium sulfate로 건조하여 농축시켰다. 잔류물은 flash silicagel column chromatography(hexane, hexane/ethyl acetate=50/1)에 의해 **12**(3.43 g, 4.19 mM, 92%)가 얻어졌다. ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 0.21~0.35(7H, m), 0.64~0.77(20H, m), 0.90~1.03(18H, m), 3.02~3.32(3H, m), 3.46~3.53(1H, m), 3.55(3H, s), 3.74~3.84(2H, m), 4.72(1H, d, J=3.5 Hz), 7.24~7.29(9H, m), 7.46~7.50(6H, m).

Methyl-2,3,4-tris-O-triethylsilyl-α-D-glucopyranoside, 13

Argon기류하의 toluene(3.3 mL)중 **12**(40 mg, 0.051 mM)에 *n*-heptane중의 diethylaluminium chloride(44 μL, 1.06 mM)를 -78°C에서 과량으로 첨가하여 -25°C까지 냉각하고 반응물의 색깔이 노란색으로 변화될때까지 50분동안 저어주었다. 반응물을 포화 sodium bicarbonate 수용액으로 quenching하여 ethyl acetate로 추출하였으며 추출물은 brine수로 세척하고 무수 magnesium sulfate로 건조시켜 감압증류 하였다. 잔류물은 flash silicagel column chromatography(hexane, hexane/ethyl acetate=10/1 또는 benzene/ether=40/1)에 의해 **13**(24 mg, 0.045 mM, 88%)을 얻었다. ¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃) δ 0.57~0.70(18H, m), 0.92~0.96(27H, m), 2.12(1H, t, J=6.3 Hz, OH), 3.29(3H, s), 3.40~3.51(3H, m), 3.62~3.79(3H, m), 4.59(1H, d, J=3.4 Hz), ¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃) δ 5.0, 5.2, 5.4, 6.7, 6.9, 7.0, 54.5, 61.9, 72.0, 72.4, 74.3, 75.1, 200.0., IR(neat) ν 3500, 2958, 2880, 1462, 1417, 1381, 1241, 1162, 1100, 1079, 1052, 1009, 849, 799, 733, 501, 433 cm⁻¹.

Methyl-2,3,4-tris-O-triethylsilyl-6-gluco-hexodialdopyranoside-(1,5), 14

Argon 기류하의 실온에서 toluene(10 mL)중 **13**(284 mg, 0.53 mM)에 Dess-Martin periodinane(410 mg, 0.97 mM)을 첨가하였다. 혼합물은 45°C(유욕온도)에서 30분동안 반응시킨 후에 ethyl ether로 희석하였다. sodium bicarbonate 수용액과 10% sodium thiosulfate 수용액을 첨가시켜 유기층은

ethyl ether로 추출하였다. 추출물은 포화 sodium bicarbonate 수용액과 증류수로 세척후에 무수 magnesium sulfate로 건조하여 감압 농축하였다. crude **14**(277 mg, 0.52 mM, 98%)는 정제하지 않고, 다음 반응에 사용하였다. ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 0.61~0.70(18H, m), 0.92~1.01(27H, m), 3.38(3H, s), 3.50(1H, dd, J=3.1, 8.1 Hz), 3.65(1H, dd, J=7.2, 8.4 Hz), 3.88(1H, t, J=7.9 Hz), 4.12(1H, m), 4.73(1H, d, J=3.1 Hz), 9.73(1H, d, J=1.1 Hz), ¹³C-NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 5.0, 5.2, 5.4, 6.8, 6.9, 7.0, 55.5, 72.6, 73.1, 74.8, 77.5, 99.7, 198.6.

(2S,3R,4S,5R,6R)-6-[9-(*t*-butyldiphenylsilyl)-1-hydroxy-2,4,6,8-nonatetraynyl]-6-methoxy-3,4,5-tris(triethylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran, 16

Argon 기류하의 -78°C에서 1,8-bis(*t*-butyldiphenylsilyl)-1,3,5,7-octatetrayne(715 mg, 1.25 mM)으로부터 합성된 hexane-tetrahydrofuran(5+20 mL) 용액에 녹인 화합물 **15**에 hexane(0.42 mL) 용액중의 *n*-butyllithium(0.67 mM)을 부가하였다. 이 온도에서 30분간 저어준 후, tetrahydrofuran(3 mL) 용액에 녹인 **14**(294 mg, 0.55 mM)를 가하였다. 반응용액을 같은 온도에서 1시간동안 저어주고 물을 가하여 quenching 하였다. 유기층은 ethyl acetate로 추출하여 brine수로 세척하고 무수 magnesium sulfate로 건조시켰다. 용매는 감압 증류에 의해 제거 하였고 잔류물은 flash column chromatography(hexane, hexane/ethyl acetate=40/1, hexane/toluene=5/2)에 의해 정제하여 **17**(120 mg, 0.137 mM, 24%)을 합성하였다. ¹H-NMR(600 MHz, CDCl₃) δ 0.62~0.72(18H, m), 0.95~1.00(27H, m), 1.10(9H, s), 2.36(1H, d, J=10.8 Hz, OH), 3.39(3H, s), 3.45(1H, dd, J=3.5, 9.0 Hz), 3.51(1H, dd, J=8.1, 9.5 Hz), 3.80(1H, t, J=8.17 Hz), 4.63(1H, d, J=10.6 Hz), 4.70(1H, d, J=3.5 Hz), 5.58(1H, dd, J=0.8, 9.6 Hz), 7.37~7.41(6H, m), 7.72~7.75(4H, m), ¹³C-NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 5.1, 5.2, 5.5, 6.8, 7.0, 7.1, 19.1, 27.0, 54.8, 61.1, 61.7, 62.5, 62.6, 63.5, 69.1, 71.7, 74.1, 74.1, 75.1, 78.4, 83.9, 91.2, 100.1, 127.9, 130.0, 131.8, 135.5., IR(neat) ν 3446, 2958, 2064, 1462, 1431, 1241, 1164, 1089, 1009, 934, 820, 795, 741, 698, 652, 605, 530, 507 cm⁻¹, [α]_D²⁰ 19.45(c. 1.04, CHCl₃).

(2S,3R,4S,5R,6R)-6-(1-hydroxy-2,4,6,8-nonatetraynyl)-6-methoxy-3,4,5-tris(triethylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran, 17

Tetrahydrofuran중의 **16**(113 mg, 0.13 mM)과 acetic acid(0.28 mL, 4.68 mM) 혼합물에 tetrabutyl ammonium fluoride(4.6 mL, 4.55 mM)를 -78°C에서 첨가한 다음에 -30°C로 승온시켰다. desilylation은 aliquot sample의 UV 스펙트럼으로 모니터링하여 1.3시간에 반응이 완결되었다.

반응물은 증류수로 quenching시켜 유기층 물질을 포화 sodium bicarbonate 수용액과 brine수로 씻고 무수 magnesium sulfate로 건조하였다. flash column chromatography(hex-

ane/ethyl acetate=50/1)로 정제하여 **17**을 합성하였다. ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ0.62~0.74(15H, m), 0.85~1.02(30H, m), 2.14(1H, s), 2.37(OH, d, J=10.9 Hz), 3.38(3H, s), 3.41~3.55(3H, m), 3.60~3.66(1H, m), 3.79(1H, dd, J=7.6, 9.0 Hz), 4.62(1H, d, J=10.9 Hz), 4.69(1H, d, J=3.5 Hz), UV-Vis(MeOH) λ_{max}.235, 224, 214 nm.

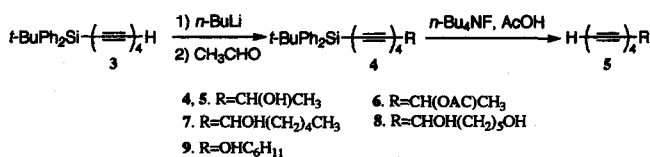
(2S,3R,4S,5R,6R)-6-(1-hydroxy-2,4,6,8-nonatetraynyl)-6-methoxy-3,4,5-trihydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran, 18

17의 tetrahydrofuran(3 mL) 용액은 용매교환을 하여 준비하였다. 증류수(0.4 mL)와 acetic acid(1.6 mL)를 0°C에서 가한 후에 혼합물을 실온에서 8시간동안 저어주었다. 반응물에 물을 첨가하여 quenching 후, ethyl acetate로 추출하였다. 유기층의 물질은 포화 sodium bicarbonate 수용액과 brine수로 씻은 다음에 무수 magnesium sulfate로 건조하여 농축하였다. Flash column chromatography(ethyl acetate, ethyl acetate/MeOH=95/5)로 정제하여 **8**(12 mg, 0.04 mM, 31%, **16**으로부터의 수율)을 얻었다. **18**를 포함하는 부분은 적은 양의 용량으로 농축하였다. NMR측정을 위한 시료는 감압 증류에 의해 DMSO-*d*₆ 용매교환으로 준비하였다. ¹H-NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ3.19(1H, dd, J=3.7, 6.5 Hz), 3.25(1H, t, J=8.8 Hz), 3.29(3H,s), 3.35(1H, dd, J=1.6, 9.8 Hz), 3.40(1H, t, J=9.2 Hz), 4.61(1H, d, J=3.7 Hz), 4.67(1H, dd, J=1.7, 7.7 Hz), 4.79(OH, d, J=3.7 Hz), 4.82(OH, d, J=5.2 Hz), 5.06(OH, d, J=5.9 Hz), 5.80(OH, d, J=7.7 Hz), ¹³C-NMR(150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 54.1, 59.6, 59.7, 60.8, 61.7, 62.0, 66.8, 67.3, 68.8, 71.6, 73.2, 73.4, 73.7, 81.6, 99.9.

결과 및 고찰

1-(*t*-Butyldiphenyl)-1,3,5,7-octatetrayne, **3**을 tetrahydrofuran 용액중의 *n*-butyllithium과 반응시켜 lithio화 하고, aldehyde를 부가시켜 silylated 3,5,7,9-decatetrayne-2-ol, **4**를 67% 수율로 합성 하였다. 알카리 조건하에서 silyl기의 제거가 원만히 이루어지지 않은 것은 아마도 Csp-Csp³ 결합이 끊어지기 때문으로 생각된다. Desilylation 반응은 여러차례 시도해 본 결과, **4**는 tetrahydrofuran중 *n*-Bu₄NF-AcOH를 처리하고 -70°C에서 1.5시간 저어줌으로써 효율적으로 desilylation하여 3,5,7,9-decatetrayne-2-ol, **5**를 42% 수율로 얻었다. **5**의 용액은 농축에 의해 중합체화되므로 농축 가능한 diazomethane 생성물에 대하여 수율을 계산 하였으며 **5**의 합성과정을 Scheme 1에 나타내었다.

관련된 화합물 **6**, **7** 및 **8** 뿐만 아니라, 2-acetoxy-3,5,7,9-decatetrayne, **6**은 **4**로부터 합성(①Ac₂O, pyridine: r.t., 0.5



Scheme 1.

hr, 84%, ②*n*-Bu₄NF-AcOH, tetrahydrofuran, -78°C에서 -50°C, 1 hr, 59%) 하였다. **7**은 **3**으로부터 합성(①*n*-BuLi, hexanal, tetrahydrofuran, -78°C, 1 hr, 65%, ②3M NaOH, tetrahydrofuran, *n*-Bu₄NBr, r.t., 0.6 hr, 41%) 하였으며 silyl기의 제거는 알카리 조건하에서 가능하였다.

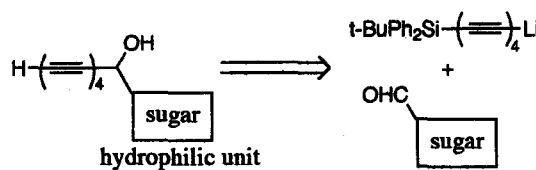
7,9,11,13,-Tetradeca-1,6-ol, **8**은 **3**으로부터 합성(①*n*-BuLi, 6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hexanal, tetrahydrofuran, -60°C, 1 hr, 65%, ②*n*-Bu₄NF-AcOH, -78~-50°C, 50 min, ③AcOH, H₂O, tetrahydrofuran, r.t., 1.3hr, 75%) 하였다.

주목되는 것은 tetrayneol, **5**가 2,4-tetradecadiene-7,9,11,13-tetrayne-6-ol, **2**에 비교 할 만큼 강한 활성(Table 1)을 갖는다는 점이다. 이는 **1**의 활성에 대하여 diene부분과 butanoic acid 부분이 불필요하다는 것을 시사 하여 준다. 그리고 단순한 분자구조로써 강한 항균활성을 나타내는 것은 주목 할 만하다. Acetate, **6**과 긴 결사슬을 가진 alcohol, **7**은 hydroxy 유도체, **5**보다 낮은 MIC값을 나타내었다. 이것은 분자의 hydrophilicity가 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 나타 낸다고 볼수 있을 것이다. 알콜, **7**에 비해 **8**의 높은 활성도는 위의 내용을 뒷받침 하여준다. Cyclohexyl analog, **9**는 cyclohexanon⁹으로부터 합성 되었으나, 이것 역시 **7**과 유사한 결과를 보여 주었다. 여기에서 분자가 terminal tetrayne unit와 적절한 hydrophilic unit를 갖게되면 보다 강한 항균활성을 나타 낼수 있을 것으로 할수 있다.

Table 1에 polyyne 화합물의 항균활성(MIC, μg/mL)을 정리하였다. MIC는 화합물의 농도가 최저 얼마만큼 있으면 균의발육을 저해하는가를 나타낸다. 수치가 작을수록 활성이 높은 것으로, 항균제로 0.1 μg/mL의 MIC는 강한 항균활성 이라고 할수 있다.

위의 가정에 따라, 당을 hydrophilic unit로 선택 하였으며 다음과 같은 즉, 1) hydroxy group의 수를 증가 시키는 것은 선행 연구결과 합리적인 확장이다. 2) 중성의 극성 화합물들은 이온성 화합물들 보다 다루기가 쉽다. 그리고 불안정한 polyyne unit와 높은 극성을 띠는 물질의 취급 방법에 대한 연구를 하였다. 3) 중요한 합성 중간체인 sugar aldehyde는 쉽게 합성 되었다. 4) polyyne-sugar conjugate는 suagr와 관련된 다양한 생물학적 활성을 나타낼 것으로 기대가 된다는 등의 이유로 polyyne-sugar conjugate 화합물의 합성을 시도 하였다. Novel polyyne-glucose conjugate는 anomeric 탄소원자에 다른 구조 즉, methyl glucoside, 1-hydroxy sugar 유도체, 환원된 유도체 등을 갖는 것을 설계 하였다.

합성 전략은 lithiate한 **3**과 protection된 sugar aldehyde를 부가하여 합성 한 후에 deprotection 하는 계획(Scheme 2)을 세웠다.

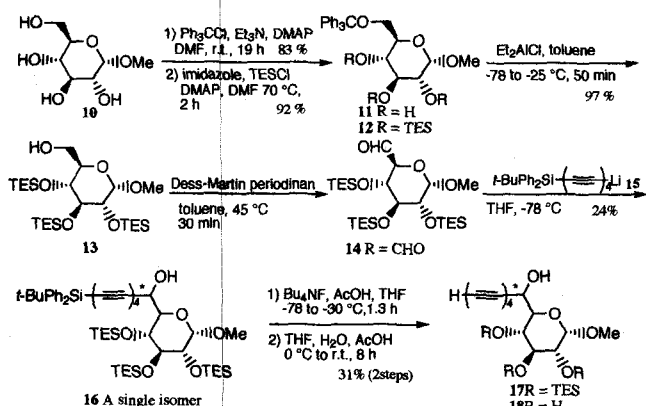


Scheme 2.

Table 1. Antimicrobial activity(MIC^a) of synthetic polyne compounds

Microorganism	1	2	5	6	7	8	9	18
Gram-positive bacteria								
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.4	0.2	0.4	6.2	0.6	0.6	1.5	6.2
<i>S.aureus</i> 56R	0.4	0.2	0.8	6.2	1.2	0.6	1.5	25
<i>S.aureus</i> 535(MRSA)	0.4	0.2	0.4	6.2	1.2	0.6	0.8	25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.4	0.8	3.2	12.5	N.D.	1.2	6.2	25
<i>Enterococcus faecalis</i> 681	0.8	3.2	1.6	>50	>25	2.4	12.5	>50
Gram-negative bacteria								
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	3.2	0.8	0.4	>50	>25	25	25	>50
<i>E. coli</i> 609	3.2	0.8	1.6	>50	>25	25	>25	>50
<i>Samonella enteritidis</i>	3.2	0.8	1.6	>50	>25	25	25	>50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 806	3.2	1.5	6.2	>50	>25	50	>25	>50
<i>K. pneumoniae</i> 846(R)	6.2	0.8	3.2	>50	>25	25	12.5	>50
<i>Serratia marcescens</i> 1184	3.2	0.8	3.2	>50	>25	25	>25	>50
<i>Protens vulgaris</i> 1420	0.8	0.8	0.4	25	>25	2.4	3.1	25
<i>Shigella Flexneri</i> HD 642	1.6	0.8	0.4	>50	N.D.	9.6	6.2	>50
<i>Enterobactor cloacae</i> 963	25	>25	25	>50	>25	>50	>25	>50
<i>Pesudomonas aeruginossa</i> 1001	>25	>25	12.5	>50	>25	50	>25	>50
Fungus								
<i>Cadidaalbicans</i>	0.2	1.5	1.6	>50	N.D.	9.6	6.2	>50
<i>Tricophyton interdigitale</i>	0.08	0.8	0.2	0.8	N.D.	2.4	1.5	>50
<i>T. rubrum</i>	0.08	0.2	0.4	0.8	N.D.	0.6	1.5	>50
<i>T. merntagrophytes</i> SC	N.D.	N.D.	N.D.	1.6	N.D.	N.D.	N.D.	>50

a: $\mu\text{g/mL}$, N.D.: Not determined.



Scheme 3.

Methyl glucoside 구조와 sugar aldehyde, **14**⁹⁾는 보고된 방법을 약간 변경하여 합성(Scheme 3) 하였다. 시판품 **10**은 trityl chloride와 처리하여 6-protected 유도체, **12**¹⁰⁾를 합성하였다. 다른 hydroxy group들은 triethylsilylated하여 얻어진 **12**에 -78~-25°C에서 toluene 중에서 diethyl aluminum chloride를 처리하여 trityl기를 제거하였다. Detritylation에 관한 원래의 연구보고는¹⁰⁾ 용매로 dichloromethane을 사용 하였으나 aromatic hydrocarbon에서의 반응은 거의 같은 정도로 잘 진행되었다. 알콜 **13**의 산화는 45°C에서 Dess-Martin oxidation¹²⁾에 의해 행하였으며 aldehyde, **14**는 높은 수율로 얻을 수 있었다.

Organometal을 crude **14**에 부가하여 단일 이성질체로서 한 개의 키랄중심을 포함하는 화합물 **16**이 얻어졌으나 새로운 비대칭 중심의 입체 화학은 아직 결정되지 않았다. 이

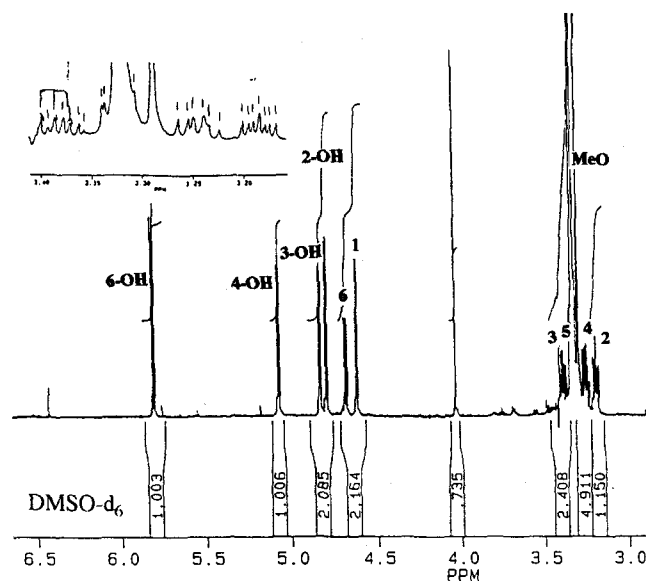


Fig. 1. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) spectra of **18**.

부분입체 이성질체의 독특한 특성은 5H와 6H 사이에 아주 작은 coupling constant를 갖는 다는 것이다. Acetylenic silyl group은 Bu₄NF-AcOH로 제거 하였으나 위의 반응 조건에서 triethylsilyl 보호기에는 영향을 주지 않았다.

결국 **17**은 acetic acid, 증류수 그리고 tetrahydrofuran의 혼합물에 의해 보호기를 제거하였다. Polyne-sugar conjugate, **18**은 ethyl acetate로 추출 하였고, 정제는 flash silicagel column chromatography에 의해 행하였다. NMR과 항균활성을 검토할 목적으로 ethyl acetate-hexane 용액에

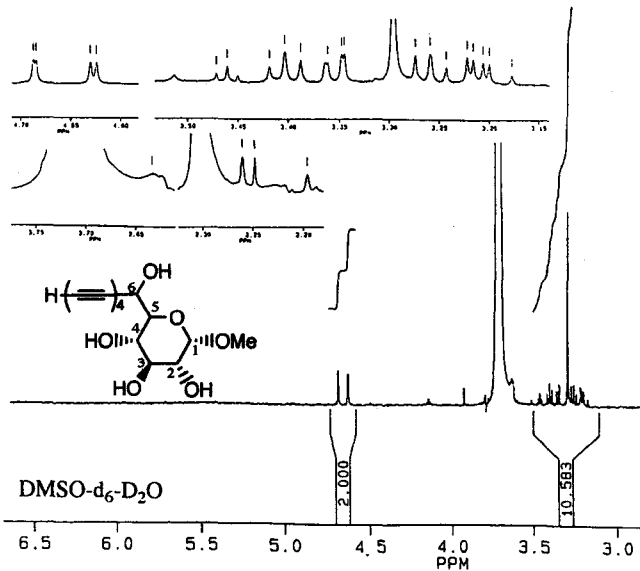


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6\text{-D}_2\text{O}$) spectra of **18**.

극성 용매를 가하여 감압 증류후, $\text{DMSO-}d_6$ 와 DMSO 용액을 제조 하였다. $\text{DMSO-}d_6$ 에서 NMR (Fig. 1)은 CH-OH 의 전통적인 $^1\text{H-}^1\text{H}$ coupling을 보였으며 D_2O 의 첨가(Fig. 2)에 의해 사라졌다. **18**의 chair conformation은 coupling constant로부터 분명히 알 수 있다.

불행하게도 polyynic-sugar conjugate, **18**이 어떤 항균활성도 나타나지 않은 이유로서는 1)당 유도체가 고리 구조이어서 입체적으로 손상되기 때문에 활성을 잃는다고 생각된다. Polyynic-polyol conjugate, **18**의 활성들은 이 issue에 대한 대답을 줄 것이다. 또한 2)많은 친수성 치환기의 도입은 활성을 감소 시켰다.

Gram-양성균과 Gram-음성균 bacteria는 둘다 세포벽과 세포막을 갖고 있는 것들로써 세포벽은 당 아미노산으로 구성되어 있으므로 극성 분자의 침투력이 높다. 그러나 세포막은 지질 2분자층이며 친수성적이고 낮은 분자량을 갖는 중성 분자를 통과¹³⁾ 시키므로 친수성과 소수성이 항균활성에 아주 중요한 요인으로 작용할 것으로 생각한다. 그러나 효소 또는 수용체와의 친화성과 같은 요인들도 중요하게 작용할 것이다. 따라서 보다 다양한 분자 구조를 갖는 화합물을 합성하고 항균활성과의 관계(SAR)를 체계적으로 검토하는 것이 중요하다고 생각한다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 박사후과정 연수(1997)

프로그램으로 수행된 연구 결과로써 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- Robbins, W. J., F. Kavanagh and A. Hervey (1947) Antibiotics from basidiomycetes II. *Polyporus biformis*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **33**, 176-182.
- Celmer, W. D. and I. A. Solomons (1952) Mycomycin. III. The structure of mycomycin, an antibiotic containing allene, diacetylene and cis, trans-diene groupings. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1372-1376.
- Cascon, S. C., W. B. Mors, B. M. Tursch, R. T. Aplin and L. J. Durham (1965) Ichthyothereol and its acetate, the active polyacetylene constituents of *Ichthyothere terminalis*(Spreng.) malme, a fish poison from the lower amazon. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5237-5241.
- Hudson, J. B., E. A. Graham and G. H. N. Towers (1986) Investigation of the antiviral action of the photoactive compound phenylheptatriyne. *Photo Chem. and Photobio.*, **43**, 27-33.
- Wright, J. J., M. S. Puar, B. Pramanik and A. Fishman (1988) EV-22, a novel antifungal triacetylenic dioxolone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 413-414.
- Masakazu, W., K. Chikako, H. Tadashi, M. Yoshihiro, A. Yumiko and O. Masahiro (1997) The case fatality rate of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) infection among the elderly in a geriatric hospital and their risk factors. *Tohoku J. Exp. Med.*, **183**, 75-82.
- Kusumi, T., I. Ohtani, K. Nishiyama and H. Kakisawa (1987) Caryophenins, potent antibiotics from a plant pathogen *Pseudomonas caryophylli*. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3981-3984.
- Yamaguchi, M., K. Torisu, S. Nakamura and T. Minami (1990) Synthesis and lithiation of monosilated 1,3,5,7-octatrayne. *Chem. Lett.*, 2267-2268.
- Kim, S-G., I-S. Kee and S-P. Lee (1991) Novel radical cyclization of N-aziridinyl imines. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9882-9883.
- Chauhary, S.K. and O. Hernandez (1997) A simplified procedure for the preparation of triphenylmethylethers. *Tetrahedron Lett.*, 95-98.
- Köster, H. and N.D. Sinha (1982) Dialkyl aluminium chloride: A reagent for removal of triyl group from trityl ethers of deoxynucleosides, deoxynucleotides, and oligodeoxynucleotides. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2641-2644.
- Dess, D.B. and J.C. Martin (1991) A useful 12-I-5-triacetoxy periodinane(the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7277-7287.
- Nozaki, M. and H. Nagase (1996) *Medicinal Chemistry*, 2nd Ed., 30-33, Kagakudounin, Japan.

Synthesis and Antimicrobial Activities of a New Tetrayneol Compounds

Hyeon-Joo Park* and Nack-Do Sung(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea.*)

Abstract : This is the first systematically research which investigates structure-activity relationships(SAR) of antibiotics of polyyne. In this paper, it is reported that tetrayne compounds composed of hydrophilic unit and tetrayne unit has possibility of strong antimicrobial activity. Based on the above results, the possibility of development as an antibiotic medicine was examined to synthesize the more improved antibiotic compounds with synthesized polyhydroxy novel sugar analog possessing the part of tetrayneol moiety.

Key words : polyhydroxy, tetrayneol, antimicrobial activity.

*Corresponding author