

Alkyl thiosulfi(o)nate 화합물의 합성과 생리활성

정현진¹ · 경규항³ · 정이숙⁴ · 경석현^{2,*}¹건국대학교 응용생물화학과, ²건국대학교 분자생명공학과, ³세종대학교 식품공학과, ⁴아주대학교 의과대학

Synthesis and Biological Activities of Aklyl Thiosulfi(o)nates

Hyun-Jin Jung¹, Kyu Hang Kyung³, Yi-Sook Jung⁴ and Suk-Hun Kyung^{2,*}¹Department of Applied Biology & Chemistry Konkuk University, Seoul 143-701, Korea²Department of Molecular Biotechnology, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea³Department of Food Science, Sejong University, Seoul 143-747, Korea⁴Department of Physiology, Department of Molecular Science & Technology, Ajou University, Suwon 442-749, Korea

Received August 13, 2008; Accepted August 29, 2008

Alkyl thiosulfi(o)nates, analogs of allyl-2-propene-1-thiosulfinate isolated from *Allium sativum* and having antibacterial activity, were chemically synthesized and their biological activities were investigated. Alkyl thiosulfonates were prepared by oxidation of corresponding disulfides with organic peroxy acid, while alkyl thiosulfonates could be obtained by oxidation of the alkyl thiosulfonates using sodium periodate. All synthetic thiosulfi(o)nates showed antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* B33 and antifungal activity against *Candida utilis* ATCC42416. Further more synthetic alkyl thiosulfonates displayed antioxidant activity and have also prevention effect of platelet aggregation induced by collagen in rat.

Key words: Alkyl thiosulfinate, alkyl thiosulfonate, anti-aggregation activity, antibacterial activity, antioxidant, garlic

서 론

마늘(*Allium sativum* L.)은 백합과(Liliaceae), 파속(*Allium*)의 식물로 국내에서는 채소류 중 배추, 무, 고추 다음으로 많이 생산되는 주요 작물의 하나로 예로부터 향신료와 약용으로 사용되어 왔으며,¹⁾ 민간요법으로 사용되어 왔던 식품으로 현재의 향생제가 발명되기 전 전염병 치료에 널리 이용되어 왔다.^{2,3)}

현재 알려진 마늘의 향미생물질은 allicin으로 대표되는 thiosulfinate 구조의 화합물과 이들의 분해산물 들인 이황화합물(sulfide)과 ajoenes이 있으며, 이들은 모두 마늘에 존재하는 S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxides(대부분 alliin)이라는 일종의 아미노산이 분해되어 생성된다.

마늘에 있는 alliin은 allicin의 전구물질로서 마늘 중에 함유되어 있는 효소인 alliinase에 의해서 allicin과 ammonium pyruvate로 분해된다. Allicin은 화학적으로 매우 불안정하여⁴⁾ 산, 열기 및 열 등에 용이하게 분해되어 이황화합물, 2-vinyl-4H-1,3-dithin, E-ajoene 및 allyl methyl trisulfide 등으로 분해된다.⁵⁻⁹⁾

Alliin이나 thiosulfonates 구조를 가지는 물질의 향미생물 작

용기작은 이들이 침투한 미생물의 세포 내 중요한 효소 단백질의 SH기를 산화시켜 불활성화 시키기 때문으로 알려져 있다.^{10,11)} 이와 같은 SH기와 반응하는 향미생물 작용 외에도 우수한 항산화 작용을 가지고 있다.^{12,13)}

1957년 ethyl ethanethiosulfinate가 항암 활성이 있음이 알려진 이래로 *Allium* spp.의 항암효과에 관심이 집중되었다.⁵⁾ 6개국에서 마늘 소비와 위장암의 발병 가능성이 연관이 있음을 조사하여 특히 위암 환자가 많은 중국에서 마늘 섭취의 증가와 비례하여 암 발병률이 현저히 떨어졌음이 밝혀졌다.¹⁴⁾

본 연구에서는 향미생물 작용, 항암 작용, 항산화 작용이 있는 것으로 알려진 여러 형태의 alkyl thiosulfinate와 alkyl thiosulfonates 화합물들을 합성하고 효모(*Candida utilis* ATCC42416)와 세균(*Staphylococcus aureus* B33)에 대해서는 항균성과 항세균성을 조사하였다. DPPH에 의해 항산화 활성과 콜라겐에 의한 쥐에서의 항응고 활성도 실험 확인하였다

재료 및 방법

시약 및 기기. 본 연구에 사용한 ¹³C-NMR, ¹H-NMR은 BRUKER DRP-400(9.4T)Spectrometer, Dual 5 mm probe를 사용하여 얻었으며 용매는 CDCl₃를 사용하였다. 정량분석을 위해 사용한 HPLC는 Waters사의 Millennium 2010를 이용하였다. 본 연구에서 출발 물질로 사용된 *m*-chloroperoxybenzoic acid

*Corresponding author

Phone: +82-2-450-3758; Fax: +82-2-450-3726

Email: shkyung@konkuk.ac.kr

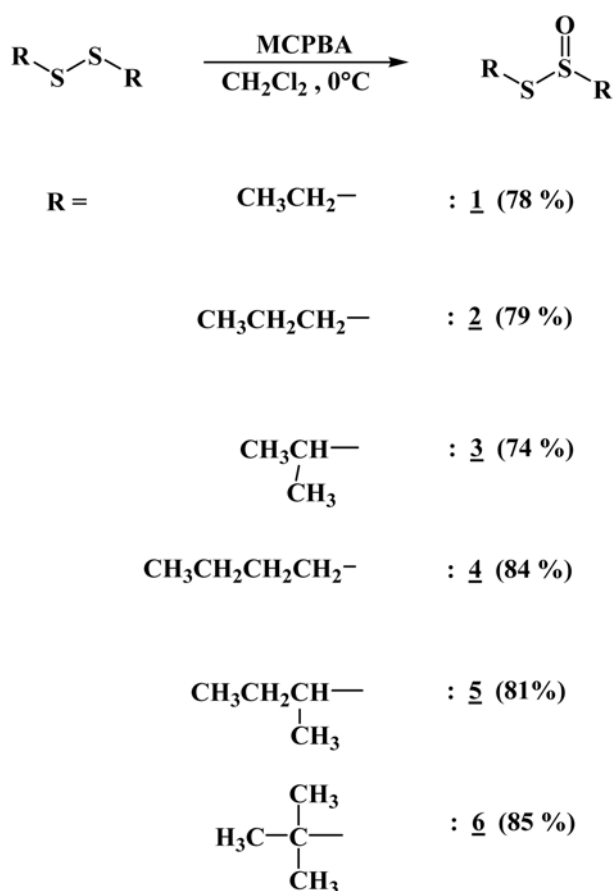


Fig. 1. Synthesis of alkyl thiosulfonates.

(*m*CPBA), sodium periodate (NaIO_4), butyl disulfide, *sec*-butyl disulfide, *tert*-butyl disulfide, ethyl disulfide, isopropyl disulfide 및 propyl disulfide는 Aldrich사 제품을 구입하여 사용하였다.

Alkyl thiosulfonates의 합성(Fig. 1). 250 ml 삼구 플라스크에 dialkyl disulfide 0.04 mol과 CH_2Cl_2 20 ml를 넣고 0°C 에서 10 분간 반응시키고 *m*-chloroperoxybenzoic acid(*m*CPBA) 8.96 g (0.04 mol)을 CH_2Cl_2 100 ml에 용해 후 적하 깔대기를 통해 1 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 0°C 에서 1시간 반응 후 5% NaHCO_3 수용액 300 ml로 3회, 물 300 ml로 3회 세척하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 하에서 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼을 이용하여 정제하여 alkyl thiosulfonates를 얻었다.

Ethyl thiosulfinate (1): 4.28 g (수득율: 78%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30(3H, t, $J=7.5$ Hz), δ 1.36(3H, t, $J=7.4$ Hz), δ 3.07-2.99 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9, δ 16.3, δ 27.1, δ 50.1

Propyl thiosulfinate (2): 3.93 g (수득율: 79%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95(3H, t, $J=7.3$ Hz), δ 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz), δ 1.79-1.72 (4H, m), δ 3.06-2.97 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.8, δ 13.2, δ 17.3, δ 24.3, δ 34.9, δ 58.1

Isopropyl thiosulfinate (3): 3.66 g (수득율: 74%), light

yellow liquid. 분자식 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.47 (6H, d, $J=7.0$ Hz), δ 3.18 (1H, m), δ 3.62 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.0, δ 24.9, δ 38.5, δ 55.5

Butyl thiosulfinate (4): 4.89 g (수득율: 84%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J=5.6$ Hz), δ 0.96 (3H, t, $J=5.6$ Hz), δ 1.50-1.44 (4H, m), δ 1.81-1.75 (4H, m), δ 3.14-3.08 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.6, δ 13.7, δ 21.8, δ 22.0, δ 25.6, δ 32.7, δ 33.0, δ 56.1

***sec*-Butyl thiosulfinate (5):** 4.71 g (수득율: 81%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), δ 1.03 (3H, t, $J=7.0$ Hz), δ 1.37 (3H, d, $J=6.8$ Hz), δ 1.46 (3H, d, $J=6.8$ Hz), δ 1.75 (2H, m), δ 1.94 (2H, m), δ 2.94 (1H, m), δ 3.40 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.2, δ 11.6, δ 12.9, δ 22.3, δ 24.0, δ 31.0, δ 45.3, δ 62.1

***tert*-Butyl thiosulfinate (6):** 4.92 g (수득율: 85%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{OS}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (9H, s), δ 1.47 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.3, δ 32.4, δ 48.7, δ 59.5

Alkyl thiosulfonates의 합성(Fig. 2). 250 ml 삼구 플라스크에 alkyl thiosulfinate 0.03 mol, 에탄올 20 ml를 넣고 상온에서 10분간 교반시킨 다음 HCl을 넣고 30분간 반응시킨다. Sodium periodate 6.41 g(0.03 mol)을 물 100 ml에 용해시킨 후 적하 깔대기를 통해 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반시키면서 반응시킨 후 5% NaHCO_3 수용액 300 ml로 3회, 물 300 ml로 3회 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 하에서 용매를 제거하고 실리카겔 컬럼을 이용하여 정제하여 alkyl thiosulfonates를 얻었다.

Ethyl thiosulfonate (7): 1.99 g (수득율: 43%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J=7.6$ Hz), δ 1.45 (3H, t, $J=7.4$ Hz), δ 3.14 (2H, q, 7.5), δ 3.32 (2H, q, $J=7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.5, δ 15.3, δ 30.8, δ 57.3

Propyl thiosulfonate (8): 2.18 g (수득율: 40%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), δ 1.08 (3H, t, $J=7.5$ Hz), δ 1.76 (2H, m), δ 1.94 (2H, m), δ 3.11 (2H, t, $J=7.3$ Hz), δ 3.28 (2H, t, $J=7.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 12.8, δ 13.2, δ 17.5, δ 23.3, δ 38.2, δ 64.5

Isopropyl thiosulfonate (9): 2.24 g (수득율: 41%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (6H, d, $J=2.9$ Hz), δ 1.48(6H, d, $J=3.0$ Hz), δ 3.36 (1H, sept, $J=6.7$ Hz), δ 3.69 (1H, sept, $J=7.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.5, δ 24.4, δ 43.1, δ 63.7

Butyl thiosulfonate (10): 2.8 g (수득율: 44%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), δ 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), δ 1.49-1.41 (4H, m), δ 1.72 (2H, m), δ 1.89 (2H, m), δ 3.13 (2H, t, $J=7.3$ Hz), δ

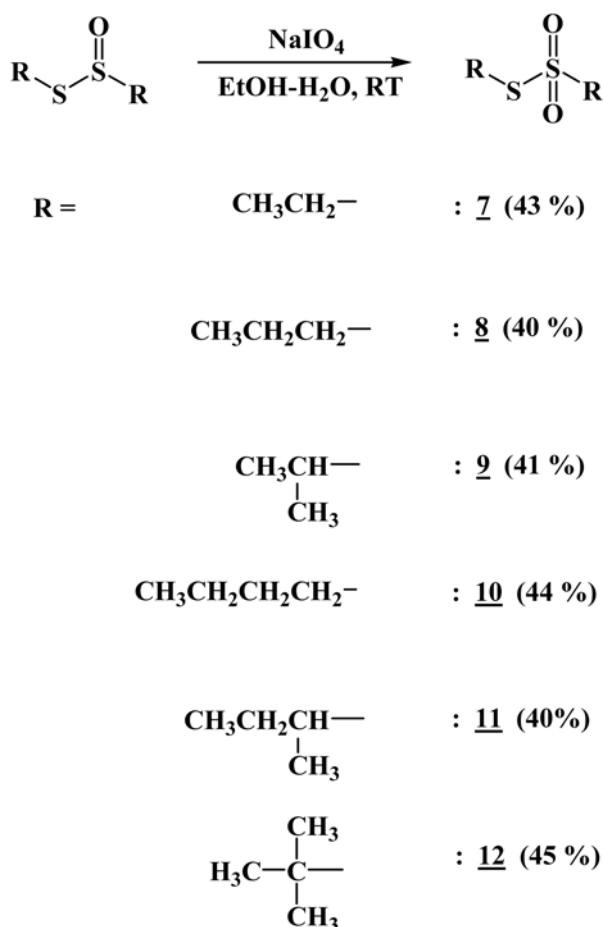


Fig. 2. Synthesis of alkyl thiosulfonates.

3.29 (2H, t, $J=8.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.5, δ 13.6, δ 21.4, δ 21.8, δ 25.6, δ 31.8, δ 36.0, δ 62.6

sec-Butyl thiosulfonate (11): 2.52 g (수득율: 40%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 (3H, t, $J=7.0$ Hz), δ 1.06 (3H, t, $J=7.0$ Hz), δ 1.46 (3H, d, $J=6.8$ Hz), δ 1.47 (3H, d, $J=7.0$ Hz), δ 1.58-1.67 (2H, m), δ 1.68-1.78 (2H, m), δ 3.08-3.13 (1H, m), δ 3.47-3.52 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.3, δ 11.4, δ 13.5, δ 22.2, δ 23.4, δ 30.5, δ 49.5, δ 69.6

tert-Butyl thiosulfonate (12): 2.84 g (수득율: 45%), light yellow liquid. 분자식 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), δ 1.62 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 23.9, δ 31.7, δ 56.5, δ 68.2

항미생물 활성

실험 균주. 본 실험에서 평균 배양에 사용된 배지로는 일반 세균 *Staphylococcus aureus* B33은 Tryptic Soy Broth를, 효모 *Candida utilis* ATCC42416는 YMPG Broth(0.3% yeast extract, 0.3% malt extract, peptone 0.5%, glucose 1%)를 사용하였다.

실험 방법. 선택배지에 합성한 alkyl thiosulfonates와 alkyl thiosulfonates를 1,000 ppm(w/v)으로 희석한 후, 여과 제균 후 5,000 ppm(w/v)의 농도를 첨가하여 희석이 용이하도록 하였다.

배양된 균주는 spiral autoplate system을 이용하여 Plate Count Agar에 plate하였으며, 30°C에서 24시간 내지 48시간 배양 후 나타나는 콜로니 수를 계수하여 처음 접종하였을 때보다 균수가 더 증가하지 못한 최소농도를 minimum inhibition concentration (MIC)로 정하였고, 3회의 실험 중 가장 높은 수치를 MIC로 기록하였다.

항산화력 측정. Mellors and Tappel Method¹⁵⁾에 따라, 안정한 자유 라디칼 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl(DPPH)를 에탄올에 녹여 0.5 mM 용액을 제조하였다. 0.5 mM DPPH 1 ml에 Tris-HCl buffer(100 mM, pH 7.4) 1 ml를 넣고, 1, 0.5, 0.1, 0.01%의 합성한 alkyl thiosulfi(o)nate 들의 시료 0.1 ml 첨가하여 37°C, 암실에서 15분을 반응시킨 다음 517 nm에서 DPPH의 흡광도를 측정하였다.

항응고 측정. 쥐로부터 혈액을 채취하여 총 부피의 1/10의 비율로 3.8% sodium citrate를 넣고 100×g으로 10분간 원심 분리하였다. 혈소판이 존재하는 상층액을 분리하여 세포 수를 측정하고 각 실험구마다 2×10^8 의 세포 수를 포함하는 상층액과 tyroid-BSA buffer의 총 부피가 360 μl 가 되도록 제조하였다. 여기에 시료를 농도별로 각각 40 μl 씩 첨가하여 5분간 방치하고 길항제인 콜라겐을 2 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 만큼 넣고 응고 활성을 측정하였다. 이 때 대조군 실험은 saline을 이용하였다.

결과 및 고찰

Alkyl thiosulfonates의 합성. Alkyl thiosulfonates의 합성 방법은 Fig. 1에 나타내었다. 미반응의 출발 물질인 산을 제거하기 위하여 NaHCO_3 수용액을 이용하였고, 다른 출발 물질인 dialkyl disulfide는 alkyl thiosulfonate보다 끓는점이 낮은 성질을 이용하여 감압 하에 제거하였다. 순도를 높이기 위해 실리카겔 컬럼을 이용하여 정제하였고, 이 때, 용매 조건은 hexane과 ethyl acetate는 5:1의 비율 이었다.

반응 시간을 1시간 이상일 경우에는 황화합물들의 열, 산 및 용매 등에 대한 불안정성으로 인하여 반응 시간을 1시간으로 했을 때보다 더 많은 불순물이 생성되었다. 또한 0°C가 아닌 상온에서 반응을 시키게 되면 연한 노란색의 화합물이 아닌 진한 노란색의 화합물들이 생성되며 정제가 어려웠다. 따라서 반응 시간은 1시간이 적당하며 반응 온도는 0°C가 적합하였다. Dialkyl disulfide와 *m*CPBA가 모두 잘 녹고 반응에 어떠한 영향도 미치지 않으며 용매는 CH_2Cl_2 를 사용할 경우 수율이 가장 높았다.

Alkyl thiosulfonates의 합성. Alkyl thiosulfonates의 합성 방법은 Fig. 2에 나타내었다. Figure 1에서 *m*CPBA를 이용하여 얻은 alkyl thiosulfonate를 NaIO_4 를 이용하여 다시 산화시켜 alkyl thiosulfonate를 합성하였다. NaIO_4 는 *m*-chloroperoxybenzoic acid(*m*CPBA)보다 선택적 산화력을 가지고 있어 alkyl thiosulfonate의 합성에서 유용하다. 이 때 NaIO_4 는 산성 조건 하에서 반응이 잘 일어나기 때문에 반응 조건을 pH 3으로 조절하였다. NaIO_4 는 물에서만 용해되므로 (물 1 ml당 NaIO_4 0.07 g 용해) 용매 조건이 물과 에탄올의 혼합일 경우 반응 가장 잘 일어난다. 반응되지 않은 NaIO_4 는 물로 추출하여 제거하

Table 1. Minimum inhibition concentration of alkyl thiosulfonates and alkyl thiosulfonates against *Candida utilis* ATCC42416 and *Staphylococcus aureus* B33

Compounds	MIC (ppm)	
	<i>Candida utilis</i> ATCC42416	<i>Staphylococcus aureus</i> B33
Garlic oil	25	100
Alkyl thiosulfonates		
Ethyl thiosulfinate (1)	3	50
Propyl thiosulfinate (2)	5	40
Isopropyl thiosulfinate (3)	30	300
Butyl thiosulfinate (4)	7	35
<i>sec</i> -Butyl thiosulfinate (5)	20	200
<i>tert</i> -Butyl thiosulfinate (6)	90	500
Alkyl thiosulfonates		
Ethyl thiosulfonate (7)	30	50
Propyl thiosulfonate (8)	11	50
Isopropyl thiosulfonate (9)	9	50
Butyl thiosulfonate (10)	8	40
<i>sec</i> -Butyl thiosulfonate (11)	8	40
<i>tert</i> -Butyl thiosulfonate (12)	8	35

고 실리카겔 컬럼을 통하여 미반응의 alkyl thiosulfinate와 원하는 생성물을 분리 정제하였다(전개용매, hexane:ethyl acetate=2:1). 주의할 점은 반응 시간을 오래할수록 부산물의 양이 많이 생성되므로 반응 온도와 반응시간의 적절한 조절이 필요하다. 반응 온도를 상온보다 낮추게 되면 반응이 잘 일어나지 않았다. 적하 깔대기를 통해 Na₂O₄를 첨가하게 되면 반응액이 점도가 높아지며 온도가 상승되었다. 따라서 1시간에 걸쳐 서서히 첨가를 해주어야 이를 방지할 수 있었다.

항미생물 활성. Alkyl thiosulfinate들과 alkyl thiosulfonates들의 항미생물 활성 결과는 Table 1과 같다. Alkyl thiosulfonates와 alkyl thiosulfonates의 대부분은 *Candida utilis* ATCC42416에 대해 강한 활성을 보였다. 항효모 활성이 뛰어나다고 알려져 있던 기존 물질인 Garlic oil의 *Candida utilis* ATCC42416에 대한 MIC가 25 ppm인 것과 비교했을 때, ethyl thiosulfinate (1), propyl thiosulfinate (2), butyl thiosulfinate (4), ethyl thiosulfonate (7), propyl thiosulfonate (8), isopropyl thiosulfonate (9), butyl thiosulfonate (10), *sec*-butyl thiosulfonate (11)에서는 10 ppm 미만으로 뛰어난 활성이 있음을 알 수 있었다. 또한 alkyl thiosulfinate들과 alkyl thiosulfonate 화합물들은 치환기에 따라 다른 양상이 나타났다. Alkyl thiosulfinate 화합물들에서 항효모 활성은 ethyl>propyl>butyl의 순으로, 치환기의 크기가 작을수록 활성이 좋았다. 그러나 alkyl thiosulfonates에서는 butyl>propyl>ethyl>methyl로 반대 순으로 강한 활성이 나타났다. 즉, alkyl thiosulfonate에서는 치환기가 클수록 활성이 좋았다. 그리고 alkyl thiosulfonates에서는 가지형 치환기보다 사슬형 치환기에서 더 강한 활성이 나타났지만 alkyl thiosulfonates는 가지형 치환기에서 활성이 더 좋았다. 가지형 치환기만 비교하면, alkyl thiosulfonates가 alkyl thiosulfonates보다 더 강한 활성을 보였다.

Staphylococcus aureus B33에 대한 MIC는 garlic oil에서

Table 2. Free radical scavenging activity of alkyl thiosulfonates and alkyl thiosulfonates by DPPH

Compounds	Antioxidant activity (%)			
	1%	0.5%	0.1%	0.01%
Ascorbic acid			100	
Alkyl thiosulfonates				
Ethyl thiosulfinate (1)	11.6	5.9	4.5	1.0
Propyl thiosulfinate (2)	8.4	5.3	2.3	0.9
Isopropyl thiosulfinate (3)	7.5	2.7	0.7	0
Butyl thiosulfinate (4)	8.2	5.1	2.0	0.5
<i>sec</i> -Butyl thiosulfinate (5)	4.7	1.8	0.5	0
<i>tert</i> -Butyl thiosulfinate (6)	0.5	0.1	0	0
Alkyl thiosulfonates				
Ethyl thiosulfonate (7)	44.9	35.1	17.7	2.3
Propyl thiosulfonate (8)	39.0	29.3	10.2	1.8
Isopropyl thiosulfonate (9)	10.5	5.2	2.1	0.8
Butyl thiosulfonate (10)	36.6	27.3	8.7	1
<i>sec</i> -Butyl thiosulfonate (11)	6.0	3.4	0.9	0.4
<i>tert</i> -Butyl thiosulfonate (12)	2.2	1.7	0.5	0

Table 3. Effect of alkyl thiosulfonates and alkyl thiosulfonates on rat platelet aggregation induced by collagen

Compounds	Aggregation activity (%)		
	10 ppm	3 ppm	1 ppm
Control		100	
Alkyl thiosulfonates			
Ethyl thiosulfinate (1)	1	59	85
Propyl thiosulfinate (2)	5	62	95
Butyl thiosulfinate (4)	17	71	91
Alkyl thiosulfonates			
Ethyl thiosulfonate (7)	18	58	77
Propyl thiosulfonate (8)	57	57	62
Butyl thiosulfonate (10)	80	85	85

100 ppm인 것과 비교하였을 때 thiosulfinate 화합물 중 3, 5 및 7 등 만이 35-50 ppm으로 대부분 강한 활성을 보여주었다. 그러나 *sec*-butyl thiosulfinate(*), *tert*-butyl thiosulfinate(*), isopropyl thiosulfinate(*)에서는 활성이 거의 나타나지 않았다. 즉, alkyl thiosulfonates의 경우에 가지형 치환기에서는 활성이 나타나지 않았다. 그러나 alkyl thiosulfonates의 경우에는 가지형 치환기에서도 강한 활성이 나타났으며, 오히려 가지형 치환기가 사슬형 치환기보다 더 좋은 활성을 보였다. 전체적으로 thiosulfonate들이 보다 좋은 효과를 나타내었다.

항산화력 측정. Mellors and Tappel Method를 이용하여 항산화 활성을 측정한 결과는 Table 2와 같다. 항산화 활성이 뛰어나다고 알려져 있는 물질인 아스코르브산을 100%로 생각했을 때, alkyl thiosulfonates에서는 36.6-47.3%로 좋은 활성을 나타내었지만 alkyl thiosulfinate 화합물들은 활성을 거의 가지지 않았다. 전체적으로 alkyl thiosulfonate계 화합물은 alkyl thiosulfinate계보다 활성이 좋았다. 그리고 치환기에 따라 ethyl thiosulfinate>propyl thiosulfinate>butyl thiosulfinate>isopropyl thiosulfinate>*sec*-butyl thiosulfinate>*tert*-butyl thiosulfinate의 순서로 항산화 활성이 나타났다. 치환기가 크

기가 감소할수록 높은 활성을 나타냈으며 사슬형 치환기가 가지친형 치환기보다 활성이 좋았다. Alkyl thiosulfonates의 경우에는 사슬형 치환기와 가지친형 치환기의 활성 차이가 매우 크게 나타났다.

항응고 측정. Alkyl thiosulfonates와 alkyl thiosulfonates의 항응고 활성 결과는 Table 3과 같다. Ethyl thiosulfinate (1)는 10 ppm 농도에서 혈소판 응집능을 거의 완전히 차단하였으며 propyl thiosulfinate (2) 10 ppm은 90% 이상, butyl thiosulfinate (7)와 ethyl thiosulfonate (11)는 80% 이상 억제하였다. 10 ppm에서 화합물 11를 제외한 alkyl thiosulfonates는 alkyl thiosulfonates에 비해 월등히 떨어지는 항응집능을 가지고 있다. 그러나 alkyl thiosulfonates의 경우에 농도가 3 ppm과 1 ppm으로 낮아지게 될수록 항응집능이 현저히 떨어지게 되지만, propyl thiosulfonate (8)와 butyl thiosulfonate (10)는 농도에 따른 격차가 작기 때문에 1 ppm에서 오히려 propyl thiosulfonate (8)와 butyl thiosulfonate (10)가 더 좋은 항응집능을 가지는 것을 볼 수 있었다.

결 론

Alkyl thiosulfonates는 disulfide를 산화제(mCPBA)로 산화를 시켜 합성하였고, alkyl thiosulfonates는 합성한 alkyl thiosulfonates에 산화제(NaIO₄)를 이용하여 산화시켜 합성하였다.

합성한 alkyl thiosulfonates와 alkyl thiosulfonates는 효모 (*Candida utilis* ATCC 42416)에 대하여 MIC 3-90 ppm의 강한 활성이 나타났다. 세균(*Staphylococcus aureus* B33)의 활성 또한 MIC 35-50 ppm으로 역시 높은 항균효과가 나타내었다. 한편 alkyl thiosulfonates들은 DPPH에 의한 항산화 활성이 36.5-47.3%로 높은 활성이 나타났고, 치환기의 크기가 작을수록 더 강한 활성을 보였다.

항응고 활성에서는 ethyl thiosulfinate는 10 ppm 농도에서 혈소판 응집능을 거의 완전히 차단하였으며 propyl thiosulfinate 10 ppm은 90% 이상, butyl thiosulfinate와 ethyl thiosulfonate는 80% 이상 억제하였다.

초 록

본 연구에서는 마늘 중의 향미생물 작용을 가지고 있는 allyl-2-propenyl-1-thiosulfinate의 유사체들인 alkyl thiosulfinate 및 이의 산화물인 thiosulfonate 화합물들을 합성하고 이들의 생물 활성을 검사하였다. Alkylthiosulfinate는 이황화 화합물(disulfide)를 유기 과산화산으로, 또 alkyl thiosulfonate는 thiosulfinate를 sodium periodate로 산화시켜 합성하였다. 합성한 모든 alkylthiosulfinate 및 alkyl thiosulfonate들은 *Staphylococcus aureus* B33에 대해서는 항세균성을, *Candida utilis* ATCC42416에 대해서는 항곰팡이성을 나타내었다. 나아가 이들 화합물들은 항산화성과 항응고 활성도 나타내었다.

Key words: Alkyl thiosulfi(o)nate, 항응고성, 항생물성, 항산화성, 마늘

감사의 글

이 논문은 2005년도 건국대학교 학술진흥연구비 지원에 의한 논문임.

참고문헌

1. Kim, M. R. and Ahn, S. Y. (1983) Garlic flavor. *Korean J. Food & Nutrition*, **12**, 176.
2. Cavallito, C. and Bailey, J. H. (1944) Allicin, the anti-bacterial principles of *Allium sativum* I. Isolation, physical properties and anti-bacterial action. *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1952-1954.
3. Ankri, S. and Mirelman, D. (1999) Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infection* **2**, 125-129.
4. Kwon, S. K. (2003) Organosulfur compounds from *Allium sativum* and physiological activities. *J. Applied Pharmacology* **11**, 8-32.
5. Block, E. (1992) The organosulfur chemistry of the Genus *Allium*-Implications for the organic chemistry of sulfur. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **31**, 1135-1178.
6. Iberl, B., Winker, G. and Knobloch, K. (1990) Production of allicin transformation: Ajoenes and dithiins, characterization and their determination by HPLC. *Planta Med.* **56**, 202-211.
7. Lawson, L. D., Wang, Z. J. and Hughes, B. G. (1991) Identification and HPLC sulfides and dialk(en)yl thiosulfonates in commercial garlic products. *Planta Med.* **57**, 363-370.
8. Block, E., Ahmad, S., Catafano, J. L., Jain, M. K. and Apitz-Castro, R. (1986) Antithrombotic organosulfur compounds from garlic: Structural, mechanistic, and synthetic studies. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 7045-7055.
9. Yu, T. J. and Wu, C. M. (1989) Stability of allicin in garlic juice. *J. Food Sci.* **54**, 977-980.
10. Small, L. D., Bailey, J. H. and Cavallito, C. J. (1947) Alkyl thiosulfonates. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1710-1713.
11. Small, L. D., Bailey, J. H. and Cavallito, C. J. (1949) Comparison of some properties of thiosulfonates and thiosulfonates. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3565-3566.
12. Qiuhui H., Qing Y., Yamato, O., Yamasaki, M., Maede, Y. and Yoshihara, T. (2002) Isolation and identification of organosulfur compounds oxidizing Canine Erythrocytes from Garlic (*Allium sativum*). *J. Agric. Food Chem.* **50**, 1059-1062.
13. Wu, C. C., Sheen, L. Y. and Chen, H. W. (2001) Effects of organosulfur compounds from garlic oil on the antioxidation system in rat liver and red blood cells. *Food Chem. Toxicol.* **39**, 563-569.
14. Han, J. (1993) Highlights of the cancer chemoprevention studies in China. *Prev. Med.* **22**, 712-722.
15. Mellor, A. and Tappel, A. L. (1966) The inhibition of mitochondria peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* **241**, 4353-4356.