

O-(p-Aminosalicylyl)-inositol 類의 合成과 抗菌試驗

朴 正 斐

(忠北大學校 藥學部)

Synthesis of O-(p-Aminosalicylyl)-inositols and Their Antibacterial Test

PARK, Jung Sup

(Dept. of Pharmacy, Choongpook National College)

ABSTRACT

Four stereoisomers of inositol *p*-aminosalicylate, that is *hexakis*-O-(*p*-aminosalicylyl)-*myo*-inositol, *hexakis*-O-(*p*-aminosalicylyl)-*epi*-inositol, *hexakis*-O-(*p*-aminosalicylyl)-*scyllo*-inositol, and *hexakis*-O-(*p*-aminosalicylyl)-*muco*-inositol were synthesized by *p*-aminosalicylyl chloride with *myo*-, *epi*-, *scyllo*-, and *muco*-inositol respectively.

Their antibacterial activity was tested against human type tubercle bacilli H₃₇Rv, in contrast to 1.25γ/ml of *p*-aminosalicylic acid used as control.

Hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*muco*-inositol showed the strongest antibacterial action at 0.625γ/ml, the other compounds more or less active than *p*-aminosalicylic acid.

緒 論

p-Aminosalicylic acid(以下 PAS로 略함)는 1902年 Seidel이 合成하였다. 그러나 이것의 抗菌作用은 1946年 Lehman이 salicylic acid 및 benzoic acid 誘導體에 對한 結核菌 發育抑制作用의 檢索 結果 判明되었고, 1947年 Sievers, Younmans 등이 *in vitro* 및 *in vivo*에서의 抗菌性을 檢討하였고 1949年 Easthake, Barach 등에 의한 臨床實驗結果 有力한 抗結核劑로 使用하게 된 것이다.

한편 Scherer(1850)가 처음으로 發見한 inositol의 生化學的 活性이 Woolley(1940)에 의하여 報告된 以來 inositol에 關한 生化學的 研究 그리고 立體化學的 研究가 이

루어져, 많은 基礎報文에 의하여 現在 이것의 stereoisomer 9種이 모두 알려졌으나 實上 inositol 化學에는 아직 分明치 못한 點이 많다.

炭素化學의 立體的 考察은 1874年 van't Hoff의 正四面體說과 Sachse(1890), Mohr(1922)의 說을 先驅로 하여 지금은 단지 分子의 物理的 및 化學的 現象을 對象으로 한 研究뿐만 아니라 生物學的 特性에 關聯된 研究로 發展되고 있다. 實上 有機化合物에 對한 立體的 考察은 1828年 Friedlich Wöhler의 그 有名な 尿素合成 以前의 일이었으며 가령 1813年 Biot의 旋光現象의 發見이 바로 이것이다. 또한 1860年 Louis Pasteur의 古典的 研究에도 卓越한 業績이 있어 이러한 여러가지 歷史的 背景이 오늘과

같은 炭素立體化學의 基礎를 만들어 發展하게 한 것이라 생각된다.

分子的 立體構造는 物理的, 化學的 性狀 뿐만 아니라 生理學的으로도 興味있는 關聯을 가진 경우가 많다. 가령 잘 알려진 바와 같은 γ -BHC의 殺虫力, 微生物에 의한 選擇的 酸化等이다. γ -BHC의 立體構造는 *mucositol*과 비슷하고 Srivastava(1952)에 의하여 提唱된 *myo-inositol*(以下 *my-I*로 略함)과 γ -BHC 間의 生理的 拮抗性은 有機化合物의 化學構造와 生理作用과의 關聯을 考察한 魅力的인 것이라 하겠다. 더구나 *inositol*은 *actinopterin*, *streptomycin*, *glebomycin*, *bluensomycin*, *kanamycin*, *neomycin*, *paromomycin*, *gentamycin*, *kasugamycin* 등 抗生物質의 部分構造를 이룬다는 事實이 Straube-Rieke(1953), Schmitz(1958), Bannister(1963), Dyer(1963) 등 여러 사람들에 의하여 알려졌고, Majumdar(1962)는 *streptomycin*의 生合成 過程에서 培養液에 *inositol*을 0.5g/l 添加하면 *streptomycin*의 收率이 約 40% 增加됨을 알았다.

著者は 이러한 *inositol* 化學의 여러가지 興味있는 點을 考慮하고, *nicotinic acid*, *fatty acid*, *acetylsalicylic acid*, *p-iodophenylacetic acid* 등의 *inositol ester*가 Badgett(1947), Gibbons(1950), Huber(1961), Yoshitomi 製藥(1965), Covello(1970) 등에 의하여 開發되었다는 點과 *inositol*의 *p-hydroxybenzoate* 및 *5-nitrofuroate* 등의 抗菌性을 立體構造와 關聯시켜 考察한 前報(1970, 1973) 등을 參照하여 *inositol stereoisomer* 가운데 가장 쉽게 얻을 수 있는 *my-I*를 出發原料로 하여 *epi-inositol*, *mucositol* 그리고 *scyllo-inositol*에 到達시켜 이들의 PAS ester 4種을 合成하였다. 그리고 이들의 立體構造와 關聯시켜 抗菌性의 一端을 實驗하여 檢討한 結果 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

材料 및 方法

1. 供試化合物의 合成

1) 合成原料

本 實驗에서 供試化合物의 合成出發原料로 使用한 *my-I* [I]은 京畿道 富平 所在 韓國 이노시톨 工業株式會社 製品(1972年 1月)을 精製하여 120°C에서 12時間 乾燥하여 使用하였다.

PAS는 USP 規格品을, *phenylhydrazine*, *benzaldehyde* 등은 E. Merk 製 GR을, 그 밖의 試藥도 特級을 使用하였다.

my-I, mp. 223~223.5°C

phenylhydrazine, bp. 243~244°C

benzaldehyde, bp. 178°C

PAS, mp. 147~148°C(dec.)

2) *my-I*의 精製

*my-I*의 精製는 前報(1973)와 同一한 方法을 適用하여 行하였다. 즉 *my-I*을 이온 交換 樹脂處理를 한 다음 結晶시켜 眞空乾燥하였고 藥典規格과 一致함을 確認하였다.

3) 酸化菌株

*my-I*을 酸化하기 위한 微生物은 Institute for fermentation Osaka에 保存되어 있는 *Acetobacter suboxydans* Kluyver et de Leeuw(IFO No. 3172)를 1972年 3月 2日에 分讓받아 使用하였다.

4) *myo-Inosose-2*[VI]

Posternak의 方法(1941)을 改良한 Carter의 方法(1948)에 따라 *my-I* [I]을 *Acetobacter suboxydans* Kluyver et de Leeuw(IFO No. 3172)에 의한 微生物學的 酸化의 方法으로 얻었다. 이것의 精製는 *inosose*를 *phenylhydrazone*으로 一旦 만들어 分離하여 *benzaldehyde*와 加熱하여 *inosose*를 再生시켜 물에서 再結晶하였다.

白色 結晶

收率은 30~32°C에서 18時間 培養하여 理論의 約 63%

phenylhydrazone, mp. 179°C(dec.)

5) DL-*epi-Inosose-2*[VIII]

Posternak의 方法(1936)에 따라 *my-I* [I] 40g을 窒酸(SG=1.4) 40ml로 水浴上 加熱하여 되도록 迅速하게 酸化하여 얻은 syrup

狀 crude inosose를 앞에서 [VI]을 精製한
바와 同一한 方法으로 處理하여 얻었다.

白色 結晶, 7.3g, 理論의 18.5%

6) *scyllo*-Inositol[X]

Suemitsu의 方法(1968)에 따라 [VI] 18g
을 물에 溶解하여 1N-H₂SO₄로 pH2~3으로
調節하면서 sodium borohydride 2.7g를
徐徐히 加하여 還元하여 얻은 것을 Angyal
의 方法(1957)을 適用하여 cellulose pow-
der column chromatography에 의하여 分
離하여 paper chromatography(以下 PC로
略함)分析으로 $R_f=0.16$ 인 fraction을 減壓
濃縮하여 얻었다.

白色 結晶, 3.8g, 理論의 20.9%

7) *epi*-Inositol[XIII]

Suemitsu의 方法(1968)에 따라 [VIII] 18g
을 溫水 400ml에 溶解하여 sodium boro-
hydride 6.1g를 徐徐히 加하여 還元하였다.
이 때 反應液의 pH는 8.5이었다. 還元生成
물은 [X]을 分離한 方法과 同一하게 cell-
ulose powder column chromatography로
分離하여 PC上 $R_f=0.22$ 인 fraction을 減
壓濃縮하여 얻었다.

白色 結晶, 8.1g, 理論의 44.5%

8) *muco*-Inositol[XVIII]

Angyal의 方法(1961)에 따라 *my*-I[I]
36g에 *p*-toluene sulfonic acid 0.5g, benz-
ene 90ml, cyclohexanone 360ml를 넣고
激烈히 攪拌反應시켜 1,2-*O*-cyclohexylid-
ene-*myo*-inositol [XVI]를 얻어 이것 26g을
無水 pyridine 150ml, 無水醋酸 170ml
로 acetyl化하여 1,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-2,
3-cyclohexylidene-*myo*-inositol [XV II]을
얻었다. 다음 이것 28g에 氷醋酸 40ml, 물
10ml를 加하여 水蒸氣浴에서 加熱하여 1,4,
5,6-tetra-*O*-acetyl-*myo*-inositol [IV]를 얻
었다.

白色 結晶, 16.5g, 理論의 74.4%

다음 Angyal 및 Bender의 方法(1966)을
適用하여 tosyl 化合物을 거쳐 *muco*-inositol
에 到達시켰다. 즉 [IV] 14g을 無水 pyridine

140ml에 溶解하여 *p*-toluene sulfonyl chl-
oride 11.6g을 加하여 tosyl化한 反應生成
物을 chloroform 으로 抽出하여 1-*O*-(*p*-
toluene sulfonyl)-*myo*-inositol [V]를 얻
었다.

白色 結晶, 9.5g, 理論의 68.9%

다음 [V] 8.4g을 methanol 200ml, 물
200ml 混合液에 溶解하여 Dowex 1×8 OH
form 90g을 加하여 處理한 濾液을 1N-HCl
로 處理하여 [X], [XIII] 등과 同一하게
cellulose powder column chromatography
로 分離하여 PC 分析上 $R_f=0.35$ 인 frac-
tion을 減壓濃縮하여 *muco*-inositol[XVIII]
을 얻었다.

白色 結晶, 3.1g, 理論의 68.5%

9) *p*-Aminosalicylyl chloride

Kopetschni의 方法(1914)으로 合成하였
다. 즉 減壓下(10mm-Hg) 20°C에서 12時
間 乾燥한 sodium *p*-aminosalicylate 88g
을 thionyl chloride 120g에 攪拌하면서 加
하고, 反應이 끝나면 thionyl chloride를
減壓蒸溜한 다음 ligroin으로 抽出하여 減
壓蒸溜하여 얻었다.

淡黃色, mp. 23~24°C, 收率은 理論의 35%

10) *hexakis-O*-(*p*-Aminosalicylyl)- inositol類 [III],[XII],[XV],[XX]

p-Aminosalicylyl chloride 20g을 chloro-
form 90ml에 溶解하여 氷冷下 蒸溜하면서
inositol [I],[X],[XIII],[XVIII] 1.8g을 加
하고 乾燥한 pyridine 2ml를 滴加하여 각
각 12時間 攪拌하면서 反應시킨 다음 24時
間 더욱 放置하고 反應液을 氷水에 부어
chloroform 層을 Na₂SO₄로 乾燥하고 溶媒
를 減壓下에 溜去한 다음 물, ethanol, ether
의 順으로 잘 洗滌하고 각각을 chloroform
에서 再結晶하여 다음 4種化合物을 얻었다.

hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*myo*-inositol[III]

白色 結晶, 5.9g, 理論의 59.6%

hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*scyllo*-inositol
[XII]

白色 結晶, 6.8g, 理論의 68.7%

hexakis-O-(p-aminosalicylyl)-epi-inositol

[XV]

白色 結晶, 6.3g, 理論의 63.6%

hexakis-O-(p-aminosalicylyl)-muco-inositol

[XX]

白色 結晶, 4.8g, 理論의 48.5%

2. 反應生成物의 分析 및 確認

1) PC 分析

Inositol stereoisomer 및 inosose의 分析을 위한 PC는 Angyal의 方法(1957)을 適用하였고 檢出은 Trevelyan의 方法(1950)을 適用하였다.

2) acetyl 化

Inositol [I], [X], [XIII], [XVIII] 및 inosose [VI], [VIII] 등은 常法에 따라 이들 각 0.1g에 無水醋酸 1mL, 진한 黃酸 2滴을 加하고, 加熱溶解하여 1時間 放置하고 氷水에 부어 얻은 것을 無水 alcohol에서 再結晶하여 각각 inositol hexaacetate [II], [XI], [XIV], [XIX] 및 inosose pentaacetate [VII], [IX] 등의 物性과 比較하였다.

3) 加水分解生成物의 分析

여기서 合成한 ester類 [III], [XII], [XV], [XX] 등 四種에 對하여 각각 다음과 같이 分析하였다.

이들 각 1g을 精秤하여 N/2-alcohol 性 KOH 50mL를 加하고 還流冷却하면서 30分間 加熱하고 冷却한 다음 蒸溜水 10mL를 冷却器 上部로 부터 부어 內壁을 잘 洗滌하고, N/2-HCl로 滴定하였다. (指示藥: phenolphthalein)

다음 이것을 ether 50mL로 5回 抽出하여 抽出液을 合하여 ether을 溜去하고 殘渣 50mg을 methanol 5mL에 溶解하여 묽은 鹽酸 2mL, M/10 NaNO₂液 1mL 및 β-naphthol 試液 3mL를 加할 때의 呈色狀態를 觀察하였다. ether로 抽出하고 남은 母液은 amblerlite IR-120, IRA-410 等量 混合物 20g을 加하여 30分間 攪拌하고 2-1의 方法에 따라 PC 分析을 行하였다.

또 加水分解 生成物의 알칼리性 水溶液 (1:50) 2mL에 FeCl₃ 試液 2~3 滴을 加할

때의 呈色狀態를 觀察하였다.

3. 抗菌試驗

여기서 合成한 供試化合物 [III], [XII], [XV], [XX] 등의 人型 結核菌 H₃₇Rv에 對한 發育 阻止力 試驗을 行하였다.

試驗方法은 Dubos-Middlebrook 培地에 7~10日間 培養한 H₃₇Rv 菌株로 부터 約 0.5mg/mL의 菌液을 만들어 이것을 Kirchner 培地 각 2mL에 1Pt-loop씩 接種하여 培養開始 4週後에 判定하였다.

本 實驗에서 抗菌力을 試驗하기 위한 供試化合物의 合成原料, 目的하는 化合物, 이들을 合成하기 위한 中間 生成物 그리고 供試化合物을 分析하기 위하여 合成하였거나 確認한 化合物 等 合計 20種을 Fig. 1에 一括하여 表示하였다.

結果 및 考察

1. 反應生成物의 分析結果

本 實驗에서 出發原料 [I]로 부터 到達시킨 inositol stereoisomer [X], [XIII], [XVIII] 3種: 目的하는 ester [III], [XII], [XV], [XX] 등 4種: 合成中間體 [IV], [V], [VI], [VIII], [XVI], [XVII] 6種: 그리고 이들을 確認할 目的으로 合成된 化合物 [II], [VII], [IX], [XI], [XIV], [XIX] 등 6種, 合計 20種에 對한 融點, 元素分析의 結果는 Table 1과 같다.

또 本 實驗에서 合成한 inositol [X], [XIII], [XVIII], 및 inosose [VI], [VIII]의 PC 分析에 의한 R_f 값은 Table 2와 같다.

그리고 [III], [XII], [XV], [XX] 등 ester 4種을 加水分解하여 分析한 結果는 Table 3과 같다.

Table 1에 表示된 바와 같이 [I], [X], [XIII], [XVIII], [VI], [VIII] 그리고 이들의 acetyl 化 生成物 [II], [XI], [XIV], [XIX], [VII], [IX] 등의 融點은 각각 *myo*-, *scyllo*-, *epi*-, *muco*-inositol, *myo*-inosose-2, DL-*epi*-inosose-2 그리고 *myo*-, *scyllo*-, *epi*-, *muco*-inositol hexaacetate, *myo*-inosose-2-pentaacetate, DL-*epi*-inosose-2-pentaacetate 의

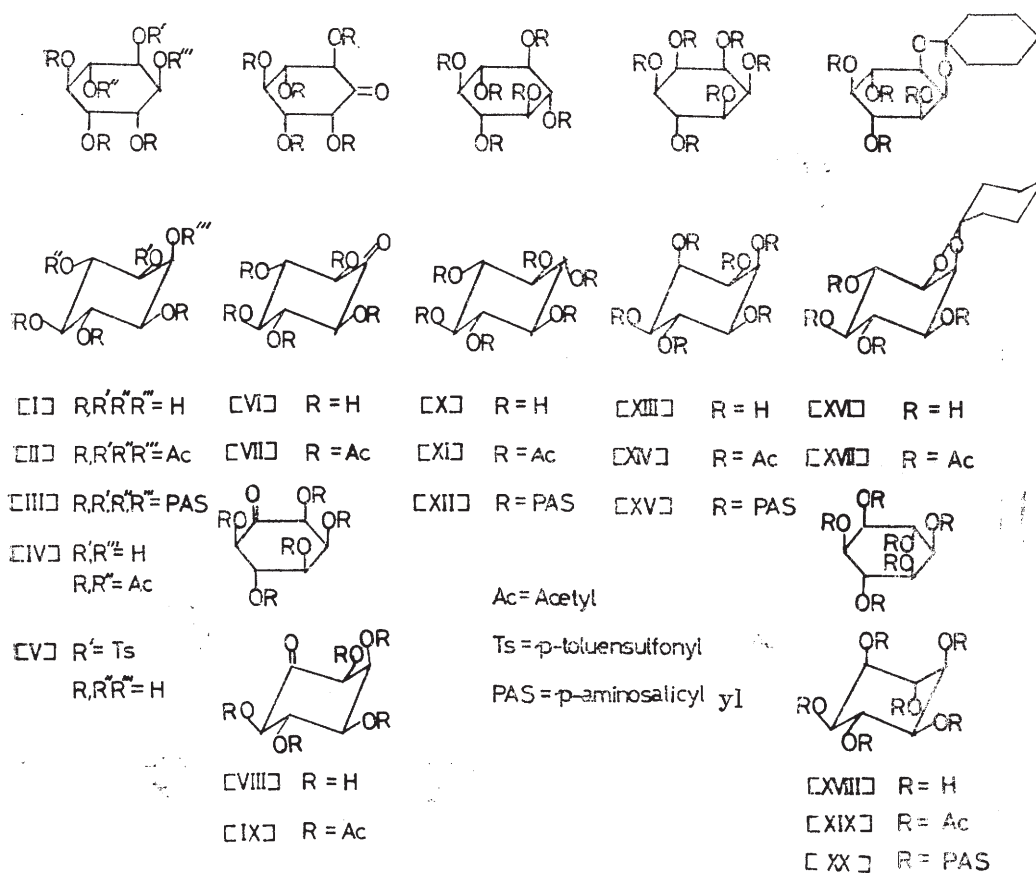


Fig. 1 Inositols and reaction products of PAS.

Table 1. Melting point and elementary analysis of reaction products

Compd. No.	mp(°C) []*	Formula and molecular weight	Analysis(%)				Literature
			Calc'd. C	H	Found. C	H	
I	223~223.5 [223~224]	$C_6H_{12}O_6$					2
II	213~214 [212~214]	$C_{18}H_{24}O_{12}$					19
III	197~199	$C_{48}H_{42}O_{18}N_6$ 990.888	58.18	4.27	57.92	4.15	
IV	138~139 [138~140]	$C_{14}H_{20}O_{10}$					3
V	223~224(d)[223~224(d)]	$C_{13}H_{18}O_8S$					3
VI	197~198(d) [198(d)]	$C_6H_{10}O_6$ 178.139	40.45	5.66	41.07	5.78	8,18
VII	210~211 [210~211]	$C_{16}H_{20}O_{11}$					27
VIII	197~200(d)[198~200(d)]	$C_6H_{10}O_6$					17
IX	138~139 [138~139]	$C_{16}H_{20}O_{11}$					27
X	335~338 [335~340]	$C_6H_{12}O_6$					2
XI	293~294 [293~295]	$C_{18}H_{24}O_{12}$					2
XII	202~203	$C_{48}H_{42}O_{18}N_6$ 990.888	58.18	4.27	58.25	4.19	
XIII	285~285.5(d) [285(d)]	$C_6H_{12}O_6$					17
XIV	188 [188]	$C_{18}H_{24}O_{12}$					17
XV	178~180	$C_{48}H_{42}O_{18}N_6$ 990.888	58.18	4.27	57.89	4.36	
XVI	178~179 [178]	$C_{12}H_{20}O_6$					3
XVII	118 [118]	$C_{20}H_{28}O_{10}$					3

XVIII	285~286	[286]	C ₆ H ₁₂ O ₆					4
XIX	177~178	[177~178]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂					16
XX	189~191		C ₄₈ H ₄₂ O ₁₈ N ₆	990.888	58.18	4.27	57.96	4.38

* literature value.

Melting point were observed in a pyrex glass capillary.

[I]: <i>myo</i> -inositol	[II]: <i>myo</i> -inositol hexaacetate
[III]: <i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>myo</i> -inositol	
[IV]: 1,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- <i>myo</i> -inositol	[V]: 1- <i>O</i> -(<i>p</i> -toluenesulfonyl)- <i>myo</i> -inositol
[VI]: <i>myo</i> -inosose-2	[VII]: 1,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetyl- <i>myo</i> -inosose-2
[VIII]: DL- <i>epi</i> -inosose-2	[IX]: 1,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetyl-DL- <i>epi</i> -inosose-2
[X]: <i>scyllo</i> -inositol	[XI]: <i>scyllo</i> -inositol hexaacetate
[XII]: <i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>scyllo</i> -inositol	
[XIII]: <i>epi</i> -inositol	[XIV]: <i>epi</i> -inositol hexaacetate
[XV]: <i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>epi</i> -inositol	
[XVI]: 1,2- <i>O</i> -cyclohexylidene- <i>myo</i> -inositol	
[XVII]: 1,4,5,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2,3-cyclohexylidene- <i>myo</i> -inositol	
[XVIII]: <i>muco</i> -inositol	[XIX]: <i>muco</i> -inositol hexaacetate
[XX]: <i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>muco</i> -inositol	

Table 2. R_f values of inositol and inosose.

Compd. No.	A	B	C	D
I	0.19	0.21	0.08	0.11
VI	0.25			0.13
VIII	0.32			0.18
X	0.17	0.16	0.07	
XIII	0.22	0.33	0.11	
XVIII	0.35	0.27	0.15	

filter paper: Whatman No.1 for chromatography, 2×25cm

A: acetone-water (4:1, v/v)

B: phenol-water (4:1, w/w)

C: butanol-acetic acid-water (4:1:1, v/v)

D: pyridine-amyl alcohol-water (2:1:1, v/v)

文獻 값과 잘 일치하며 Table 2에 표시된 바와 같이 [I], [X], [XIII], [XVIII], [VI], [VIII]의 PC 분석의 R_f 값도 각각 *myo*-, *scyllo*-, *epi*-, *muco*-inositol, *myo*-inosose-2, DL-*epi*-inosose-2의 文獻값과 잘 일치한다.

또 Table 3에서 보는바와 같이 ester化反應 生成物 [III], [XII], [XV], [XX] 등을加水分解하고 남은 KOH의 量을 滴定한 結果 각각 ester 結合 6개를加水分解하고 남은 KOH의 理論量과 잘 일치한다.

(각각의 경우 中和에 要하는 N/2-HCl의 量으로 換算하면 [III]은 37.68ml, [XII]는 37.46ml, [XV]는 37.52ml, [XX]은 37.80

Table 3. Analysis of *hexakis-O*-(*p*-aminosalicylyl)-inositols.

Compd. No.	Result of hydrolysis			Identification of PAS		R_f value of PC	
	Weight of sample(g)	N/2-KOH (ml) $f=1.027$	Titrated N/2-HCl (ml) $f=1.031$	Coupling with β -naphthol	FeCl ₃ test	A	B
III	1.032	50	37.75	RO	DR	0.19	0.21
XII	1.051	50	37.60	RO	DR	0.17	0.16
XV	1.046	50	37.57	RO	DR	0.22	0.33
XX	1.022	50	37.87	RO	DR	0.35	0.27

A: acetone-water (4:1, v/v)

DR: dark red

B: phenol-water (4:1, w/w)

RO: reddish orange

ml이다). 그리고加水分解 生成物の PC 分析의 結果로 [III]은 *myo*-inositol [I], [XII]는 *scyllo*-inositol [X], [XV]는 *epi*-

inositol [XIII], [XX]은 *muco*-inositol [XVIII]의 R_f 값과 잘 일치한다는 것이 觀察되었고, diazo化 한 다음 β -naphthol을

coupling 시켰을 때의 呈色 狀態, FeCl_3 試驗 등으로 芳香族 第1級 amino基와 phenol性 水酸基의 存在가 明白하다.

이와 같은 結果와 Table 1의 元素分析의 結果를 綜合하여 考察하면 ester化 反應生成物의 構造는 각각 [III], [XII], [XV], [XX] 이라는 것을 알 수 있다.

2. *O*-(*p*-Aminosalicilyl)-inositol 類의 抗力

本 實驗에서 合成한 供試化合物 [III], [XII], [XV], [XX] 等 4種의 人型 結核菌 $H_{37}Rv$ 에 對한 抗菌試驗 結果는 Table 4에 表示하였다.

抗菌力은 供試化合物의 $H_{37}Rv$ 에 對한 發育阻止濃度(r/ml)로 각각 表示하였다.

Table 4. Antibacterial activities of *hexakis-O*-(*p*-aminosalicylyl)-inositols.

Compounds	pH	Solvent	$H_{37}Rv$ MIC(r/ml)
<i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>myo</i> -inositol[III]	6.5	pyridine	1.25
<i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>scyllo</i> -inositol[XII]	6.5	pyridine	2.5
<i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>epi</i> -inositol[XV]	6.5	pyridine	0.625
<i>hexakis-O</i> -(<i>p</i> -aminosalicylyl)- <i>muco</i> -inositol[XX]	6.5	pyridine	0.625
control(sodium <i>p</i> -aminosalicylate)	6.5	pyridine	1.25

Microbes are obtained from the NIH of Korea.

$H_{37}Rv$: *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*.

MIC: minimum inhibitory concentration.

本 實驗에서 供試化合物의 溶媒로 pyridine을 使用하였다. pyridine 5.0~10mg/ml는 pH 6.5에서 人型結核菌 $H_{37}Rv$ 의 發育을 阻止하는 것으로 알려져 있다. 이 實驗에서의 供試化合物은 pyridine의 1/1000에 該當하도록 稀釋되어 있기 때문에 pH6.5의 培地에서 5~10 r/ml 以下の 경우에만 供試化合物에 의하여 發育이 阻止되는 것이라 생각하여야 한다.

또 檢體에 따라서 pyridine에 의하여 發育阻止力이 弱화되는 것과 反對로 相乘의으로 強化되는 경우가 있을 것으로 推測되나 이에 關하여는 더욱 檢討하여야 겠다.

위의 몇가지 結果로 確然한 結論을 얻기 힘드나 著者が 合成한 供試化合物의 抗菌力은 *muco*-, *epi*-inositol 誘導體 [XX], [XV], *myo*-inositol 誘導體 [III], *scyllo*-

inositol 誘導體 [XII]의 順으로 弱해졌으나 *scyllo*-inositol 誘導體 [XII]를 除外하고 다른 것은 control의 抗菌力과 같거나 오히려 強力한 傾向을 나타낸다. 結局 著者の 實驗에서는 *axial* 結合이 많은 stereoisomer 일 수록 抗菌力이 強力하다는 것이 觀察되었다. Yuasa(1967)의 幾何異性體와 抗菌力과의 關係, *Acetobacter suboxydans*에 의한 微生物學的 酸化는 *axial* 水酸基만 選擇酸化한다는 Posternak의 立體特異性(1941), γ -BHC의 立體構造는 *muco*-inositol과 類似하며 이들의 化學構造와 生理作用을 考察한 Srivastava의 研究(1952), 抗菌力을 立體構造와 聯關시켜 考察한 前報(1970, 1973) 등을 參酌하여 著者の 實驗 結果를 檢討하면 本 實驗에서 合成한 供試化合物도 그 立體構造는 抗菌力에 크게 關係하는 것 같다.

摘 要

本 實驗의 結果를 綜合하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. *my*-I에서 *scyllo*-, *epi*-, *muco*-inositol에 到達시켜 이들 stereoisomer에 *p*-aminosalicylyl chloride를 反應시켜 아직까지의 文獻에서 찾아 볼 수 없는 다음 4種 化合物을 合成하였다. 즉

hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*myo*-inositol [III],

hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*scyllo*-inositol [XII],

hexakis-O-(*p*-aminosalicylyl)-*epi*-inositol[XV], 그리고

hexakis-O-(p-aminosalicylyl)-muco-inositol[XX] 等이다.

2. 이들 化合物은 *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H₃₇Rv에 對하여 抗菌力을 나타내며, *epi-*, *muco-inositol* 誘導體 [XV], [XX]의 抗菌力은 *myo-*, *scyllo-inositol* 誘導體 [III], [XII]의 抗菌力 보다 強力하게 나타난다. 이와 같이 抗菌力은 化合物의 立體構造와 關聯되는 것이라 생각된다.

謝

辭

이 研究를 指導해 주신 朴啓仁, 孫周煥 두 분 博士님께 感謝한다.

引 用 文 獻

1. Angyal, S.J., McHugh, D.J., and Gilham, P.T., 1957. The paper chromatography of cyclitols. *J. Chem. Soc.*, 1432~1433.
2. Angyal, S.J., and McHugh, D.J., 1957. Cyclitols, Part VI. The hydrogenation of hexahydroxy benzene. *J. Chem. Soc.*, 3682~3691.
3. Angyal, S.J., Tate, M.E., and Gero, S. D., 1961. Cyclitols, K, Cyclohexylidene derivatives of *myo-inositol*. *J. Chem. Soc.*, 4116~4122.
4. Angyal, S.J., Bender, V., and Curtin, J.H., 1966. Cyclitols, XXIII. Suppression of epoxide migration, Synthesis of *muco-inositol*. *J. Chem. Soc.*, 798~800.
5. Badgett, C.O., and Woodward, C.F., 1947. Nicotinic acid, miscellaneous esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2907~2908.
6. Bannister, B., and Argoudelis, A.D., 1963. The chemistry of bluensomycin, I. The structure of bluensidin. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 119~120.
7. Bannister, B., and Argoudelis, A.D., 1963. The chemistry of bluensomycin, II. The structure of bluensomycin. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 234~235.
8. Carter, H.E., Belinsky, C., Clark, R. K., Jr., Flynn, E.H., Litle, B., McCasland, G. M., and Robbins, M., 1948. Oxidation of inositol by *Acetobacter suboxydans*. *J. Biol. Chem.*, 174, 415~426.
9. Covello, M., Francesco de Simone, Dini, A., 1970. Nuovi iodorganici di sintesi, Esaeteri dell'inositol. *Rend. Accad. Sci. Fis. Mat., Naples*, 37, 181~186.
10. Dyer, J.R., and Todd, A.W., 1963. The absolute configuration of streptidine in streptomycin. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3896~3897.
11. Gibbons, J.P., and Gordon K.M., 1950. Inositol-Linseed fatty acid dring oil. *Ind. Eng. Chem.*, 42, 1591~1594.
12. Huber, W.F., 1961. Method for preparing fatty esters. USP., 2,997,490.
13. Kopetschni, E., und Karczag L., 1914. Über die Darstellung von Salicylsäure chlorid. *Ber.*, 47, 235~237.
14. Mohr E., 1922. Zur Theorie die *cis-trans*-Isomerie des Dekahydro-Naphthalins. *Ber.*, 55, 230~231.
15. Majumdar, S.K., and Kutzner, H.J., 1962. *myo*-Inositol in the biosynthesis of streptomycin by *Streptomyces griseus*. *Science*, 135, 734.
16. Nakajima, M., Tomida, I., Kurihara, N., und Takei, S., 1959. Zur Chemie des Benzolglykols, V. Eine neue Synthese der Inosite. *Chem. Ber.*, 92, 173~178.
17. Posternak T., 1936. Recherches dans La série des cyclites, IV. L'inosose, un cyclose dérivé de la *meso*-inosite. *Helv. Chim. Acta*, 19, 1333~1345.
18. Posternak, T., 1941. Recherchs dans la série des cyclites, V. Sur un inosose préparé par voie biochimique. *Helv. Chim. Acta*, 24, 1045~1058.
19. Reymond, D., 1957. Recherches dans la série des cyclites, XXIII. Sur la réduction de deux inososes par la borohydrure de sodium. *Helv. Chim. Acta*, 40, 492~494.
20. Scherer, 1850. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische Gewonnene Zuckerart, *Ann.*,

- 73,322~328.
21. Sachse, H., 1890. Ueber die geometrischen Isomeren der Hexamethylenderivate. *Ber.*, **23**,1363~1370.
22. Srivastava, A.S., 1952. Metabolic relationship between *meso*-inositol and lindane. *Science*, **115**,403~404.
23. Straube-Rieke, H., Lardy, H.A. and Anderson, L., 1953. Stereochemical studies in the aminodesoxy inositol series, III. DL-*myo*-inosamine-4, DL-*epi*-inosamine-2 and streptamine. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 694~697.
24. Schmitz, H., Fardig, O.B., Heron, F.A. O., Rousche, M.A., and Hooper I.R., 1958. Kanamycin, III. Kanamycin B. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**,2911~2912.
25. Suemitsu, R., and Komiyama, S., 1968. Reduction of DL-*epi*-inosose-2 and its acetyl derivative. *Sci. Eng. Rev. of Doshisha Univ.*, **9**,177~183.
26. Sohn, J.H., 1970. Studies on the synthesis of cyclitol derivatives, Synthesis of inositols, *p*-hydroxybenzoates, and their antimicrobial test for food industry. *J. Korean Agr. Chem.*, **13**,197~205.
27. Sohn, J.H., 1973. Studies on the synthesis of cyclitol derivatives, Part 5. Synthesis of *O*-(*p*-hydroxybenzoyl)-inositols and their test for food industry. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **5**,240~248.
28. Sohn, J.H., Kim, Y.I., and Park, Y.R., 1973. Studies on the synthesis of cyclitol derivatives, Part 6. Synthesis of *O*-(5-nitro-2-furoyl)-inositols and their test of food industry. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **5**,249~257.
29. Trevelyan, W.E., Proctor, D.P., and Harrison, J.S., 1950. Detection of sugar on paper chromatograms. *Nature*, **165**,444~445.
30. Woolley, D.W., 1940. A new dietary essential for the mouse. *J. Biol. Chem.*, **136**,113~118.
31. Yuasa, K., and Takeichi, K., 1967. Antimicrobial action of triphenyl lead compounds. *J. Ferment. Technol.*, **45**, 743~749.
32. Yoshitomi Pharm. Ind., 1965. Method of preparing polyhydric alcohol esters of acetylsalicylic acid. BP.1,013,235.