

Stilbeneglycosides의 합성과 항알러지 효과

고 동 수

동덕여자대학교 응용화학과
(2001년 5월 14일 접수, 2001년 5월 19일 수리)

Key words: stilbeneglycosides, 항알러지, hydroxystilbene

Stilbeneglycosides는 자연에서 발견되는 polyphenols의 일종인 hydroxystilbene의 수산화기와 당이 결합하여 형성된 배당체로서 항산화효과,¹⁾ 항혈소판응집효과,²⁾ cyclooxygenase 저해제³⁾와 같은 다양한 생리적 활성을 나타내는 것으로 보고되어 왔다. 당이 결합하기 전의 형태인 hydroxystilbene과 배당체인 stilbeneglycosides는 때때로 상이한 생리학적 특성을 나타내지만 대개의 경우 비슷하거나 증강된 생리활성을 나타낸다.⁴⁾ 자생식물이나 농가 재배 가능한 고등식물로부터 알러지 치료제로 사용할 수 있는 생리활성 물질을 찾던 중 다양한 식물로부터 항알러지 효능을 나타내는 물질이 발견되었다.⁵⁻⁷⁾ 그 중에서 자유로부터 분리한 물질은 당을 포함하고 있었고 뽕나무로부터 분리한 물질은 hydroxystilbene을 함유하고 있었으며 이 두 가지 물질은 모두 현저한 항알러지 효능을 나타내었다. 하지만 자유에서 분리한 항알러지 성능을 보이는 당은 5-O-(α -D-(3-C-Hydroxymethyl)lyxofuranosyl-(β -D-(2-C-hydroxymethyl)arabinofuranose의 구조를 가지는 이당류로서 소량이 존재할 뿐만 아니라 신물질이므로 그 합성법도 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 또한 뽕나무로부터 분리한 hydroxystilbene인 resveratrol도 소량 존재하므로, 합성을 통해 resveratrol보다 쉽고 대량으로 얻을 수 있는 hydroxystilbene이 비슷하거나 더 강한 항알러지 효능을 나타내면 이를 대체하여 사용하는 것이 경제적인 것이다. 이러한 관점에서 본 저자는 다양한 hydroxystilbene들을 합성하여 구조-활성 연구를 시행한 결과 resveratrol보다 좋은 효능을 보이며 쉽게 합성 할 수 있는 hydroxystilbene들을 발견하였다.⁸⁻¹¹⁾ 본 연구에서는 가장 쉽게 얻을 수 있는 당과 강한 항알러지 효능을 나타내며 쉽게 합성할 수 있는 hydroxystilbene을 결합한 stilbeneglycosides를 합성하여 새로운 항알러지 물질을 개발하고자 하였다.

본 실험에 사용된 측정계기는 적외선 흡수 스펙트럼을 위해 Perkin Elmer사의 Paragon 2000 FT-IR을 사용하였으며 포타슘 브로마이드(KBr)로 펠렛(pellet)을 만들어 측정하였다. 핵자기공명 스펙트럼은 Bruker사의 DPX400(9.4T)을 사용하였으며 용매는 중수소클로로포름(CDCl₃) 또는 중수소 메탄올(CD₃OD)을 사용하였다. 용융점 측정은 Laboratory Devices사의 Mel-Temp II

를 사용하여 측정하였다.

다음의 Fig. 1에 stilbeneglycosides를 합성하는 방법을 나타내었다.

트랜스 1-히드록시 스틸벤(trans 1-hydroxy stilbene) (3)의 합성. 본 저자가 개발한 방법에 의해¹²⁾ 수산화기의 보호 없이 Wittig 반응으로 다음과 같이 간편하게 얻을 수 있었다. 살리실알데히드(salicylaldehyde, **1**, 2.44 g, 20 mmol)와 벤질트리페닐포스포늄염(Benzyltriphenyl phosphonium chloride, **2**, 9.33 g, 24 mmol)를 150 ml의 메틸렌클로라이드(methylene chloride)에 녹인다. 이 용액에 15 ml의 50% 수산화나트륨(NaOH)용액을 가한 후 상온에서 12시간 교반한다. 반응 종료 후 반응 혼합물에 150 ml의 물을 가하고 유기 층을 분리한다. 물 층을 다시 메틸렌클로라이드 150 ml로 추출한 후, 유기 층을 합쳐서 황산마그네슘(MgSO₄)하에서 건조한다. 황산마그네슘을 여과하고 여액을 감압 건조한다. 잔여물에 에테르(ether)를 가하여 부산물인 트리페닐포스핀옥사이드(PPh₃=O)를 침전, 여과시키고, 여액을 다시 감압 증류한다. 잔여물을 판크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 **3**을 3.17 g(81 %)의 수율로 얻었다. m.p.; 122-124°C, IR; 3631, 1584, 1455, 1332, 1249, 1195, 1088, 977, 755, 692 cm⁻¹, ¹H-NMR; 5.09 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.01-7.17 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 3H), ¹³C-NMR; 116.21, 121.59,

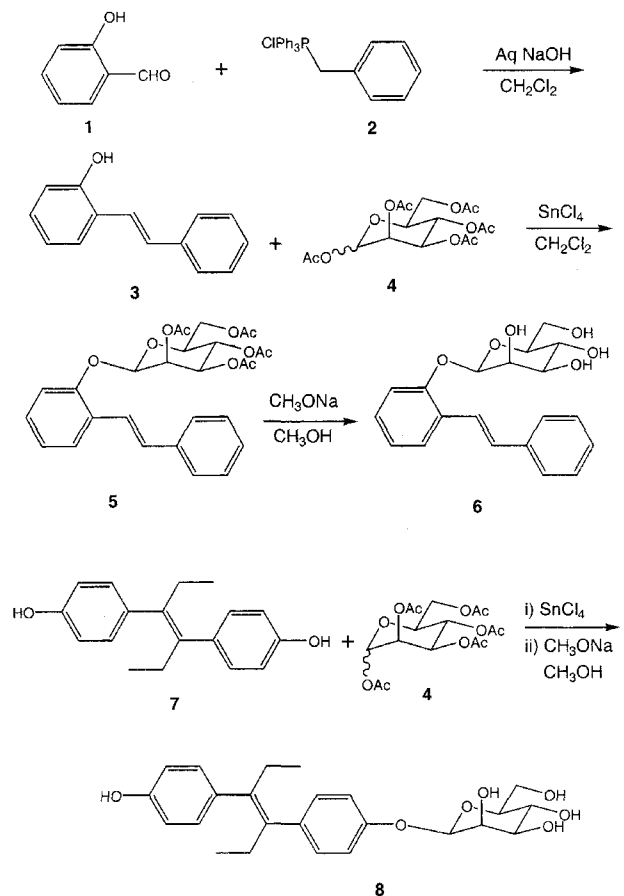


Fig. 1. Synthetic scheme for stilbeneglycosides 6 and 8.

*연락처자

Phone: 82-2-940-4512; Fax: 82-2-940-4193
E-mail: dskoh@dongduk.ac.kr

123.43, 125.14, 126.99 (이중세기), 127.63, 128.04, 128.53, 128.89 (이중세기), 130.53, 138.02, 153.42.

트랜스 1-히드록시 스틸벤닐-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-만노시드(trans 1-stilbenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannoside) (5)의 합성. 트랜스 1-히드록시 스틸벤(trans 1-hydroxy stilbene, 3, 174 mg, 0.887 mmol)과 1,2,3,4,6-펜타-O-아세틸-D-만노시드(1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannoside, 4, 517 mg, 1.33 mmol)를 5 ml의 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 얼음을 사용하여 약 4 °C로 온도를 낮춘다. 위의 용액에 사염화주석(SnCl₄, 메틸렌클로라이드내의 1.0몰 용액, 0.88 ml)을 천천히 가하고 상온에서 24시간 교반한다. 반응 혼합물을 얼음물에 녹이고 에틸아세테이트(ethylacetate)로 추출한다. 유기 층을 물, 포화 탄산수소나트륨(NaHCO₃)용액으로 닦고, 황산마그네슘으로 건조 시킨 후, 감압 증류한다. 잔여물을 관 크로마토그래피로 정제하여 250 mg의 목적화합물 5를 얻었다. ¹H-NMR; 2.05 (2s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 2H), 3.31 (dd, 1H), 5.44 (t, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.20-7.28 (m, 5H), 7.10 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), ¹³C-NMR; 21.06, 21.12, 21.26, 21.42, 62.52, 66.09, 69.43, 69.82, 70.1, 96.59, 15.49, 122.58, 123.65, 127.06, 127.18 (이중세기), 127.74, 128.17, 128.97, 129.15 (이중세기), 130.65, 137.82, 153.31, 170.14, 170.17, 170.35, 170.89.

트랜스 1-스틸벤닐-D-만노시드(trans 1-stilbenyl-D-mannoside) (6)의 합성. 240 mg(0.57 mmol)의 5를 10 ml의 메탄올(MeOH)에 녹인 후 0.2 M 소듐메톡사이드(NaOMe) 용액을 1 ml 가하고 상온에서 2시간 교반한다. 반응혼합물을 Amberlite IR-120 수지를 사용하여 중화 시킨 후, 수지를 여과한다. 여액을 감압 증류한 후, 잔여물을 관 크로마토그래피로 정제하여 150 mg의 목적화합물 6을 얻었다. m.p.; 140-142°C, IR; 3337, 1454, 1234, 1099, 1086, 1018, 973, 758, 689 cm⁻¹, ¹H-NMR; 3.65 (ddd, 1H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.93 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H) 5.43 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.02-7.24 (m, 5H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.44 (m, 3H), ¹³C-NMR; 61.61, 66.26, 71.11, 71.77, 74.59, 99.29, 115.63, 122.56, 122.90, 126.48, 126.55, 126.38 (이중세기), 128.73, 128.78 (이중세기), 129.67, 138.13, 154.10.

디에틸스틸베스트롤 모노-D-만노시드(Diethylstilbestrol mono-D-mannoside) (8)의 합성. 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol, 7)과¹³⁾ 1,2,3,4,6-펜타-O-아세틸-D-만노시드를 위와 동일한 방법으로 두 단계 반응을 거쳐 목적화합물 9를 아노머 이성질체 혼합물로 합성하였다. m.p.; 105-112°C, IR; 3384, 1609, 1510, 1227, 1066, 1020, 834, 683 cm⁻¹, ¹H-NMR; 0.77 (t, 6H), 2.14 (q, 4H), 3.72-3.98 (m, 6H), 5.50 (s, 1H), 6.76-6.86 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), ¹³C-NMR; 14.13 (이중세기), 30.01 (이중세기), 62.98, 68.76, 72.50, 73.03, 75.70, 100.80, 115.57, 116.21 (이중세기), 117.29, 130.82, 131.61 (이중세기), 132.39, 136.07, 140.14, 140.94, 157.03, 157.32.

실험동물에서 항알러지효과를 측정하기 위해 수동적 피부감작 아나필락시스법을 사용하였다.^{6,14)} 래트(rat)를 사용한 수동적

피부감작 아나필락시스 시험에서 화합물 6을 100 mg/kg의 높은 수준으로 투여 하여도 생리식염액을 투여한 대조군이 나타내는 에반스블루(Evans blue) 확산직경(15.9±0.6 mm)과 비슷한 확산직경(15.1±0.9 mm)을 나타내었다. 하지만 화합물 8은 20 mg/kg 수준의 투여로도 Evans blue 확산직경(7.5±0.6 mm)이 대조군의 50%의 수준으로 감소되었고 이는 stilbeneglycoside 8이 강한 항알러지 효능을 가진 것을 나타낸다. 본 연구를 통하여 stilbeneglycosides 계열의 화합물이 항알러지 효능을 가지는 것을 밝혔다. 앞으로 본 연구자가 합성한 다양한 hydroxystilbenes 과 당을 결합시켜 다양한 stilbeneglycosides를 합성하고 이를 기반으로 한 구조-활성 연구를 통하면 효능이 강화된 항알러지 약물로 발전시킬 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Teguo, P. W., Fauconneau, B., Deffieux, G., Huguet, F., Vercauteren, J. and Merillon, J.-M. (1998) Isolation, identification, and antioxidant activity of three stilbeneglycosides newly extracted from *Vitis vinifera* cell cultures. *J. Nat. Prod.* **61**, 655-657.
2. Orsini, F., Pelizzoni, F., Bellini, B. and Miglierini, G. (1997) Synthesis of biologically active polyphenolic glycosides (combretastatin and resveratrol series). *Carbohydrate Research* **301**, 95-109.
3. Teguo, P. W., Lee, D., Cuendet, M., Merillon, J.-M., Pezzuto, J. M. and Kinghorn, A. D. (2001) Two new stilbene dimmer glucosides from grape (*Vitis vinifera*) cell cultures. *J. Nat. Prod.* **64**, 136-138.
4. Ko, S. K. (2000) Effects of stilbene derivatives from *Rheum undulatum* on 5 α -reductase activity. *Kor. J. Pharmacogn.* **31**, 245-248.
5. Koh, D. and Lim, Y. (1999) Anti-allergic activities of anthracin and its structure elucidation. *Agric. Chem. Biotechnol.* **42**, 208-209.
6. Koh, D., Park, K. H. and Lim, Y. (2001) Anti-allergic compound isolated from *Cinnamomum cassia*, *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **44**, 40-42.
7. Park, K. H., Koh, D., Lee, S., Jung, I., Kim, K. H., Lee, C.-H., Kim, K.-Y. and Lim, Y. (2001) Anti-allergic and anti-asthmatic activity of Helioscopinin-A, a polyphenol compound, isolated from *Euphorbia helioscopia*. *J. Microbiol. Biotechnol.* **11**, 138-142.
8. Koh, D., Park, K. H., Lee, H., Jung, J., Cho, S. and Lim, Y. (2000) Quantitatively structure-activity relationships to develop anti-asthmatic drugs. *Agric. Chem. Biotechnol.* **43**, 277-280.
9. Koh, D., Park, K. H., Lee, H., Jung, J., Kim, K., Cho, S. and Lim, Y. (2000) Relationship between electron densities of stilbene moieties and leukotriene D4 antagonism. *Agric. Chem. Biotechnol.* **43**, 281-284.
10. Koh, D., Park, K. H., Lee, H., Jung, J. and Lim, Y. (2001) Resveratrol derivatives showing the leukotriene D4 antagonism. *Agric. Chem. Biotechnol.* **44**, 32-34.
11. Koh, D., Park, K. H. and Lim, Y. (2001) Synthesis and biological activities of leukotriene D4 antagonists predicted from quantitatively structure-activity relationship calculation.

- Agric. Chem. Biotechnol.* **44**, 35-38.
12. Koh, D. and Lim, Y. (1998) Facial synthesis of hydroxystilbenes and determination of their double bond configuration. *Agric. Chem. Biotechnol.* **41**, 483-485.
13. Available from Aldrich chemical company.
14. Katayama, S., Shionoya, H. and Ohtake, S. (1978) A new method for extravasated dye in the skin and influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* **22**, 89.

Synthesis of Stilbeneglycosides and Their Anti-allergic Effects

Dongsoo Koh (*Department of Applied Chemistry, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea*)

Key words : stilbeneglycosides, anti-allergy, hydroxystilbene

매실 (*Prunus memu*)의 항산화활성 물질, Rutin

한재택* · 이상윤 · 김경남 · 백남인¹

플무원 기술연구소, ¹경희대학교 생명공학원 및 식물대사연구센터

*지난 44권 1호 논문 중 수정해야 할 것이 있어 정정합니다.

틀린곳 (Page)	틀린것	고친것
35 Page 제목 중	<i>Prunus memu</i>	<i>Prunus mume</i>
35 Page 서론 중	<i>Prunus memu</i>	<i>Prunus mume</i>
37 Page 영문제목 중	<i>Prunus memu</i>	<i>Prunus mume</i>
37 Page Key words 중	<i>Prunus memu</i>	<i>Prunus mume</i>