

Morphine 알칼로이드의 생합성

徐 明 殷

경희대학교 약학대학

Die Biosynthese der Morphin-Alkaloide

Myung Eun Su

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea

아편 알칼로이드의 주 약효성분을 이루는 morphine의 생합성에 대한 논문이 최근 속속히 발표되고 있다. 저자는 문헌란에 기재한 몇 가지 문헌을 입수하고 이를 종합하여 이에 게재하는 바이다.

오늘날 고도로 발달한 기기분석의 응용과 많은 화학자들의 연구에 의해 천연자원인 glykoside, alkaloid, steroid, antibiotic 등등의 복잡한 구조식 및 그들의 유기합성법 등에 관한 연구는 성공적으로 해결되어졌다 하겠으나 그 복잡한 성분들이 자연중에서 실제로 어떻게 생합성되어지는가는 몇 년전까지만 하여도 다만 가정과 추측에만 불과 하였을뿐 이렇다 할 만한 결론을 보지 못하고 있었다.

그러나 근년에 와서 방사성 동위원소화학의 급진적 발전과 함께 생화학 및 생합성분야에도 선봉적으로 눈부신 연구가 전개 되었고 그로 하여금 지금까지의 유기합성분야에도 일대 혁신을 야기했다고 보겠다.

Morphine의 경우 무엇보다도 제일 놀라운 사실은 식물체내에서의 morphine의 생합성은 유기합성보다도 훨씬 빠르게 그리고 간단히 식물중에서 진행되어진다는 것이며 생합성 방법과 동일한 방법으로 유기합성을 할 경우 지금까지의 재래식 어느합성 방법보다도 빨리 그리고 좋은 수득율을 얻을 수 있다는 것이다. 그리하여 morphine alkaloid의 생합성과정은 오늘날 완전히 해명 되어졌다.

생합성 과정

Morphine(V)은 1805년에 처음으로 발견되었고 약 120년 후인 1925년에 그의 구조가 해명되어 졌으며 1952년에 비로소 유기합성화되었다.

Morphine의 구조식은 Abb. 1.에 표시되어진 바와 같이 Va와 Vb의 2개의 구조식으로 표시되고 있으며 Vb의 구조식으로 보아 opium alkaloid중에 함께 존재

하는 papaverine(VI)과 동일한 iso-quinoline계 alkaloid임을 알 수 있다. 이와 같이 비슷한 구조식을 가졌다는 점으로 보아 morphine과 papaverine은 식물중에서 같은 과정으로 생합성 될 것이라고 추측 할수 있었다. papaverine(VI)의 iso-quinoline ring은 오래전서부터 유기합성 방법으로 널리 이용되어지고 있던 최초의 주원료인 tyrosin(I) amino acid로부터 시작되었는데 이는 여러 학자들이 추측하였던 것과 같이 양귀비 중에서도 직접 추출 증명되어졌다. iso-quinoline ring이 tyrosin으로부터 생합성 될 것이라는 가설을 증명하기 위한 첫 실험은 처음으로 1958년 BATTERSBY와 LEETE 그리고 1959년 MOTHES에 의해 실험되었는데 화학적으로나 생리적으로 N-tyrosin과 동일한 방사성탄소 즉 *를 표시하고 있는 ^{14}C 를 가진 특수 tyrosin으로 시작되었다.

실험에 사용한 특수 방사성 tyrosin은 핵 반응기내에서 얻어진 $^{14}\text{CO}_2$ 로부터 $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ 또는 K^{14}CN 를 유기합성한 후 다시 최후로 동위원소 ^{14}C 를 가진 tyrosin을 합성하여 실험에 사용했다고 한다. 전자들의 연구에 의하면 소량의 ^{14}C 를 가진 tyrosin 몇 mg을 수용액 상태에서 쪼아 핀 *Papaver somniferum*의 미숙 과실에 주사하여 정상으로 발육토록 한 후 2주 후 그 미숙과실이 영글어 떨어지기 조금전에 채취하여 일정한 용점에 도달할 때까지 수회 재결정한 후 분리된 alkaloid의 방사성 여부를 측정하였다. 이 실험결과에 의하면 morphine은 0.66%의 방사능 ^{14}C 를 그리고 papaverine에서는 0.16%의 ^{14}C 를 각각 함유하였던 것으로 보아 tyrosin이 양귀비 내에서 morphine과 papaverine 등등의 alkaloid 생합

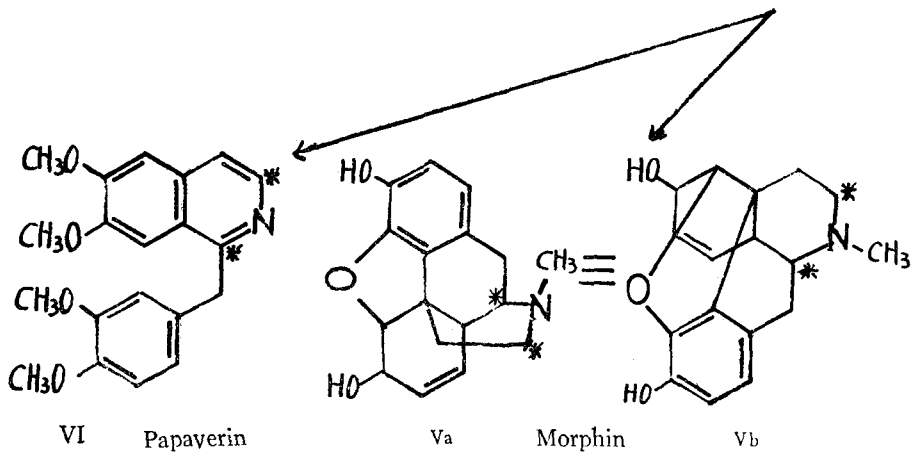
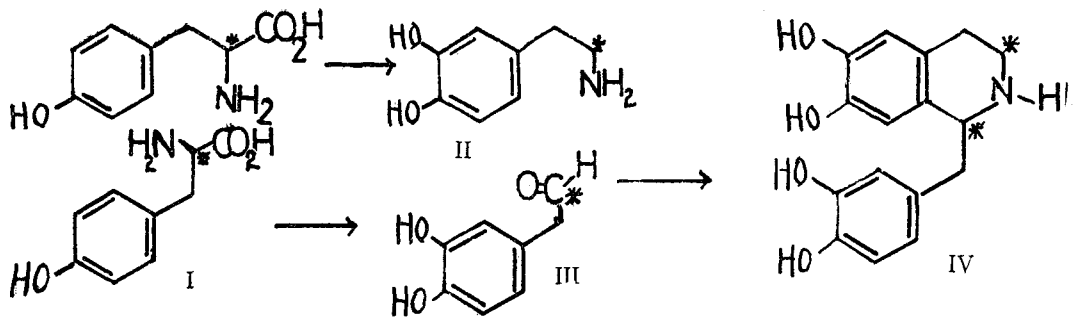


Abb. 1. Biosynthese des Morphins and Papaverins aus Tyrosin

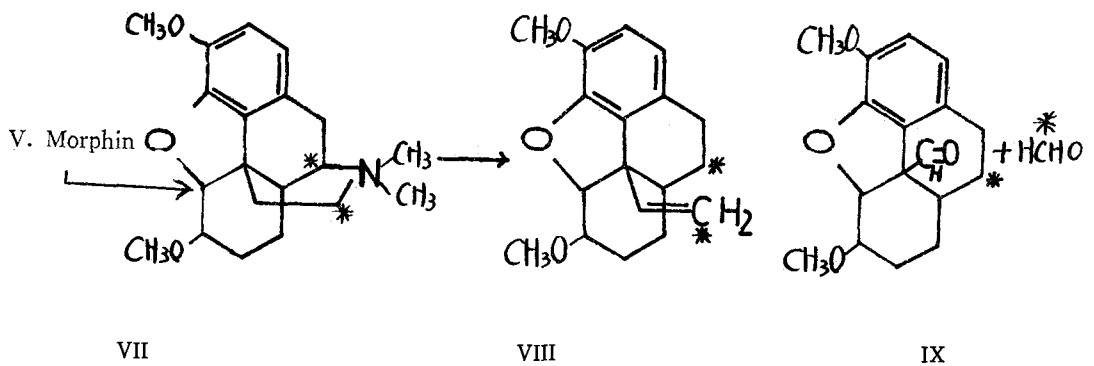


Abb. 2. Abdu des Morphins

성에 관여한다는 사실은 틀림 없는 사실이었다. 그러나 또한 의문스러운 것은 만일 Abb. 1에 표시된 그 반응 과정이 타당하다면 생성된 alkaloid는 다만 2개의 탄소만이 동위원소 ^{14}C 를 가져야 한다는 결론이며 따라서 tyrosin으로부터 몇% 정도가 정상적으로 alkaloid 합성에 이용되어지는가이다. 그리하여 BLASCHKE 실험에 의하면 이를 확인하기 위하여 Abb. 2에서 같이 C^{14} 의 방사성 morphine을 HOFFMANN 분해법을 적용시켜 분해시켜 보았다. 실험방법은 방사성 morphine을 CH_3I 로 methyl화하여 tertiaryamine ion(VII)으로 만들고 다시 Ag_2O 로 가수분해시킨다. 이러한 HOFFMANN 분해법을 2회 되풀이 함으로써 vinylphenanthrene(VIII)을 만들어 보았을 때 이미 추측하였던 바와 같이 2개의 동위원소 ^{14}C 중의 한개는 2중 결합의 methylene radical중에 존재하였는데 이를 HIO_4 로 산화시켰을 때 formaldehyde로 분리된다. 분리된 formaldehyde를 정량한 결과 처음 평량한 방사성 morphine량의 꼭 1/2이었다고 한다. (IX)을 계속 분해시킴으로써 남은 방사성 C^{14} 를 정량적으로 얻을 수가 있었다. 그 이외의 다른 C들은 모두 방사능을 갖지 않았으며 또한 방사성 ^{14}C 에 관한 조사는 papaverine(VI)에서도 Abb. I의 이론과 똑같이 확인할 수 있었던 바로서 tyrosin이 양귀비중에서 opium alkaloid로 전환된다는 사실은 확실히 입증할 수 있었다. 그 후 1962년의 BATTERSBY의 연구에 의하여 밝혀진 것으로 tyrosin으로부터는 다만 2%인 극히 적은 소량만이 alkaloid의 생합성에 이용되었다는 보고로 보아 이는 아마도 amino acid인 tyrosin이 식물 중에서 protein의 생합성에 이용되었을 것으로 추측된다.

Morphine과 papaverine의 공동 생합성과정에서 2개의 tyrosin으로부터 생성된 각각의 물질(II)와(III)의 축합 반응에 의해(IV)의 물질인 benzyl isoquinoline의 생합성이 표시되었는데 이러한 nor-laundanosoline이라고 불리우는 benzyloisoquinoline이 정말로 papaverine과 morphine의 생합성에 관여하고 있는가도 또한 의문이었다. 그리하여 이를 확인키 위한 실험으로서 BLASCHKE는 ^{14}C 의 방사성탄소를 가진 nor-laundanosoline을 유기 합성법으로 합성한 후 양귀비 중에 주사했다. 이러한 실험을 통하여서도 방사성 ^{14}C 를 가진 alkaloid는 분리할 수 있었으며 따라서 1960년경 BATTERSBY가 tyrosin을 식물 중에 직접 주사하였던 실험결과 보다도 월등 우수할 수득량을 취할 수 있다는 점으로 보아 Abb. 1에서의 생합성 과정의 타당성은 BLASCHKE의 실험에 의해 분명히 증명되어졌다.

그러나 이렇게 많은 연구를 세밀히 하였음에도 불구하고 morphine의 생합성 과정에는 아직도 많은 의문이

남았던 것이다. morphinan ring이 형성될 때(2개의 결합이 연결될 때) hydroxyl基가 이탈하면서 환원되고 그 후 또한 methyl화하여 형성될 것인지 아니면 이때 이 반응이 生化學적으로 동시에 일어났는지 또는 한개 한개 계단적으로 일어났는지 하는 문제가 큰 의문이었다. 그 후 1961년 STERMITZ와 RAPOPORT 그리고 1964년의 NEUBAUER의 연구보고에 의하여 새로운 사실들이 알려지게 되었다. 그들은 동위원소를 가지고 morphinan계에 관한 연구를 하였는데 처음 동위원소를 가진 tyrosin을 주사하였을 때의 실험으로서는 morphine과 papaverine뿐만이 아니라 thebaine과 codeine까지도 방사성을 가졌었다.

이러한 결과 실제 유기합성으로는 morphine을 phenyl trimethyl ammonium hydroxid로서 methyl화한 후 thebaine과 codeine을 얻을 수가 있으므로 이와 같은 방법으로 ^{14}C 를 가진 morphine을 직접 양귀비생체 중에서 주사하여 보았을 때 thebaine과 codeine은 식물중에서 확인할 수 없었던 것으로 실제 thebaine과 codeine의 methyl화의 생합성과정은 유기합성법과는 다르다는 것을 알았다. 그 후 이에 관한 연구조사는 다른 방법을 이용하였던 것으로 즉 ^{14}C 를 가진 codeine을 직접 양귀비 식물중에 같은 실험방법으로 주사하여 그 결과를 관찰하여 보았다. 이때 채취된 morphine은 동위원소를 갖었으나 分離된 thebaine은 방사능을 갖지 않았다. 그리하여 같은 방법으로 또 ^{14}C 를 가진 thebaine을 식물에 주사하였더니 이번에는 채취된 codeine과 morphine 2개 모두 방사성을 나타냈다.

이러한 3가지의 실험을 종합하여 본다면 다음과 같은 결론을 얻게된다. 양귀비 식물중에서는 제일먼저 thebaine이 합성되고 여기서 다시 codeine으로 전환한 후 다시 morphine으로 변화된다는 결론임이 틀림없었다.

Opium alkaloid에 관한 방사성실험결과에 의하면 thebaine만은 모든 *Papaver* 식물 어느 곳이나 포함되고 있었으나 codeine과 morphine은 양귀비와 *Papaver setigerum*에만 존재하였다는 보고로 보아 이는 아마도 양귀비와 *P. setigerum* 두 식물만이 thebaine을 codeine으로 전위시켜 줄 수 있는 enzyme 작용을 가지고 있다는 사실을 알 수 있었다.

대사 과정에서는 Abb. 3에서 보는 바와 같이 2개의 반응이 일어날 수 있다고 본다.

첫째는 thebaine에서의 conjugate형의 2중결합이 환원됨으로서 中間生成物인 codeine-methylether(XI)이 형성되었다가 다시 최종 codeine(XIII)으로 탈 methyl화할 것이고 두번째는 제일먼저 thebaine이 脫 methyl화하여 codeinone을 만들어 준 후 다시 codeine으로 환

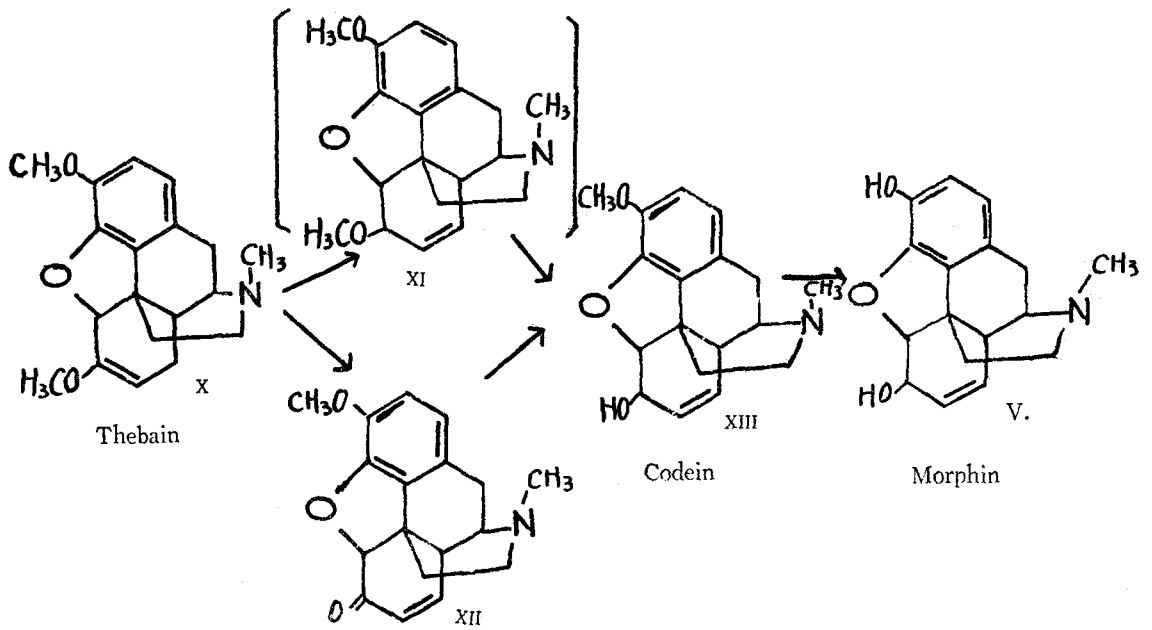


Abb. 3. Biosynthesefolge in der Morphinanreihe

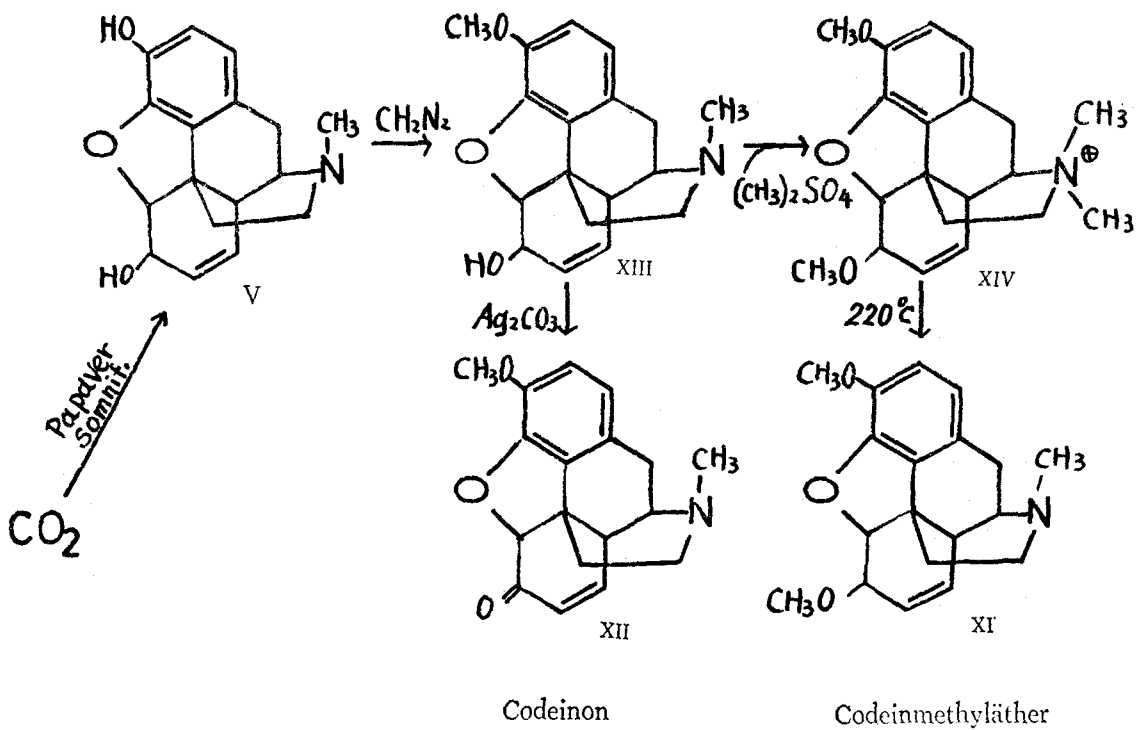


Abb. 4. Synthese ¹⁴C-markieren Codeinmethylläthers u. Codeinons

원된다는 것이다. 위에서 말한 첫째의 中間生成物인 codeine-methylether 은 추정에 불과할 뿐 아직까지 아무도 生成物을 얻어 보지는 못했다.

실제 또한 추측한 반응식과 동일하게 中間生成物로 codeinemethylether 이 식물중에 존재 할수 있었다면 다만 그 양이 너무나 미량으로 존재함으로 分析方法으로는 확인 할수 없었을지도 모른다.

그리하여 이를 증명키 위해 1967 년의 BATTERSBY 와 BLASCHKE, PARKER 그리고 RAPOPORT 의 공동연구보고에 의한 새로운 비료실험방법을 조사하여 본 결과 그 비료실험결과는 매우 주의깊게 설명되어지고 있다.

결코 ^{14}C 의 동위원소를 가진 codeinemethylether 와 codeine 이 만들어져야 된다는 것이다.

^{14}C 를 가진 codeinemethylether 은 실험실적 방법으로 천연 codeine 을 $^{14}\text{CH}_2\text{I}$ 를 가지고 methyl 화합으로써 만들어질 수 있다. 이러한 동위원소의 표시는 예측했던 비료실험으로는 부적당하였다고 한다. 왜냐하면 codeine 으로 식물중에서 변화될 때 *o*-methyl ring 기의 동위원소는 다시 분리 될것이므로 이 방법은 적당치가 않았다.

어쨌던 동위원소는 ring 내의 C 원자중에 고정되어 저야만 중합적합성이 성립 될수 있으므로 그들은 다시 새로운 방법을 이용하지 않을수 없었다고 한다. 즉 동위원소를 가진 morphine 生合成으로 제조되었는 것으로 보아 morphine 은 틀림 없이 식물중에서 tyrosin 으로부터 生合成될 수 있으며 따라서 동위원소를 가진 tyrosine 을 주사함으로써 동위원소를 가진 生成物을 좋은 수득율로 획득할 수 있었을 것이다.

또한 동위원소를 가진 tyrosine 은 실험실방법으로 $^{14}\text{CO}_2$ 로부터 유기합성이 가능하였든 것으로 보아 이러한 生合成과정은 식물중에서도 또한 진행될 수 있을 것이라고 보았다.

그리하여 이를 확인할 수 있었던 그들의 실험내용은 다음과 같다. 꽃이 피는 양귀비를 밀봉시킨 유리관 안에 넣고 $^{14}\text{CO}_2$ gas 를 흡입시켰다. 식물은 낮에는 $^{14}\text{CO}_2$ 의 gas 를 매우 빨리 흡수, 몇일後 약 0.1%의 방사능을 가진 morphine 을 내포하고 있었다. 이를 추출한 후 chromatograph 방법으로 채추출하여 얻어진 순수품들은 모다 동위원소를 갖고 있었다. 즉 morphine에서 틀림없이 ^{14}C 의 동위원소를 확인 할수있었다.

이러한 사실은 동위원소를 가진 codeinemethylether 와 codeinone 을 만들기 위하여 ring 을 일루고 있는 C 원자가 꼭 ^{14}C 의 동위원소를 가져야만 했다는 것으로 morphine 의 방사성 N-methyl 基는 분해될 것이며 다시 非방사성 methyl 基에 의해 치환될 것을 증명해 주고 있다는 것이다.

그리하여 Abb. 4 에서 보는 바와 같이 유기합성법으로 diazomethane 에 의해 morphine 은 methyl 화하여 codeine 을 만들고 다시 이 codeine 을 Ag_2CO_3 로서 變化시켜 목적하는 codeinone(XII)을 만들었다. 또 다시 diazomethane 대신 dimethylsulfate 로서 codeine 의 quartaramine 염을 (XIV)을 만들고 이를 다시 가수분해시켜서 codeinemethylether(XI)을 만들었다. 이리하여 얻어진 유기生成物들은 오늘날 보다 잘 알려진 식물성분으로서 또한 동위원소 ^{14}C 를 가진 형태로도 만들어지고 있다.

다음은 Abb. 4 에서와 보는 바와 같이 유기합성에 의해 만들어진 동위원소를 가진 codeinemethyl ether 와 codeine 이 *Papaver* 식물 안에서 정말로 codeine 으로 전환할 수 있는가를 실험하였다.

과거방법으로 방사성 tyrosin 을 식물내에 주사한 후 주사한 부분에서 흘러나오는 유액을 채취하였으나 이때는 수득율도 나빴고 또한 식물에 상처를 줘야만 하는 단점이 따랐다고 한다. 그리하여 연구된 것이 식물에 상처를 주지 않고도 수득율을 많이 올릴 수 있는 보다 진보적인 새로운 방법으로 그들은 다음과 같은 실험을 하였다. 즉 tyrosin 을 비료대용으로뿌리에 직접 다량을 주는 방법이다.

Papaver 식물은 비료로 가해준 tyrosin 에 의해 빨리 성장되었으며 또한 많은 뿌리가 만들어졌었다.

Tyrosin 을 비료 대용으로 가해주는 시기는 대개 꽃이 피고 있는 과정에서 식물의 배양과목을 형성하였을 때 뿌리가 잠길 정도로 ^{14}C 의 tyrosin 을 수용액상태로 하여 가해주었다. 가해 준 후 몇분 안에 이미 동위원소의 방사능을 식물의 잎에서 확인할 수가 있었다 한다.

이 연구는 24 시간 만에 이미 끝났던 것으로 생성된 alkaloid 는 즉시 분리추출할 수 있었다.

1967 년 RAPOPORT 의 실험에 의하면 同一한 방법으로 tyrosin 대신에 codeinemethylether 과 codeinone 으로부터도 실험해 보았을 때 분리되어진 codeine 의 방사능측정은 기대할 수 없을 정도의 좋은 결과를 나타냈다 한다.

Codeine 의 生成확인 는 codeinemethylether 에서도 나타났고 또 codeinone 에서도 증명되었다. 다만 정량상 차이로 원료 codeinmethy ether 로부터는 5%만이 codeine 으로 전환되었는데 反해 codeinone 으로부터 15%라는 놀라운 정도의 많은 codeine 이 生合成되었든 것이다. 이러한 실험결과는 Abb. 3 에서 보는 바와 같이 thebaine 으로부터 codeine 으로 生合成 될때는 2 가지 方法中 어느 것이든지 모두 가능함을 증명해 주는 것이다.

그리하여 codeinone 은 中間과정에 놓여있으면서 강한 合成능력을 또한 가졌다고 볼 수 있다. 그러나 codeine-

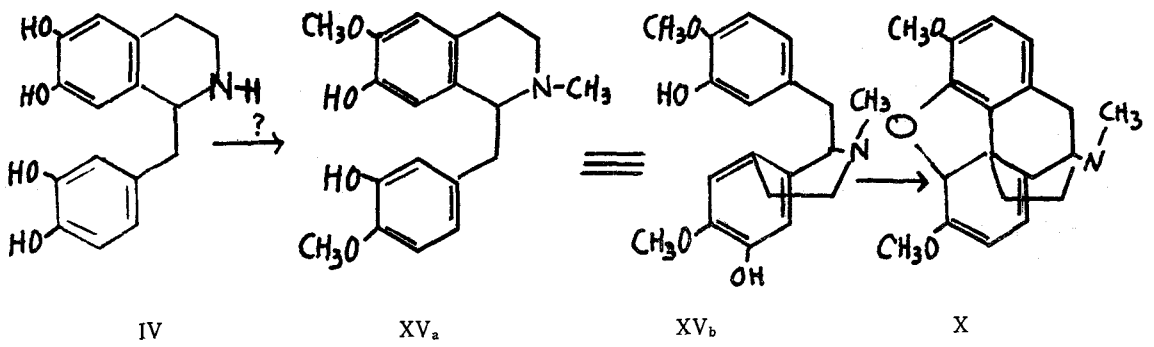


Abb. 5. Morphinan Ringschluss

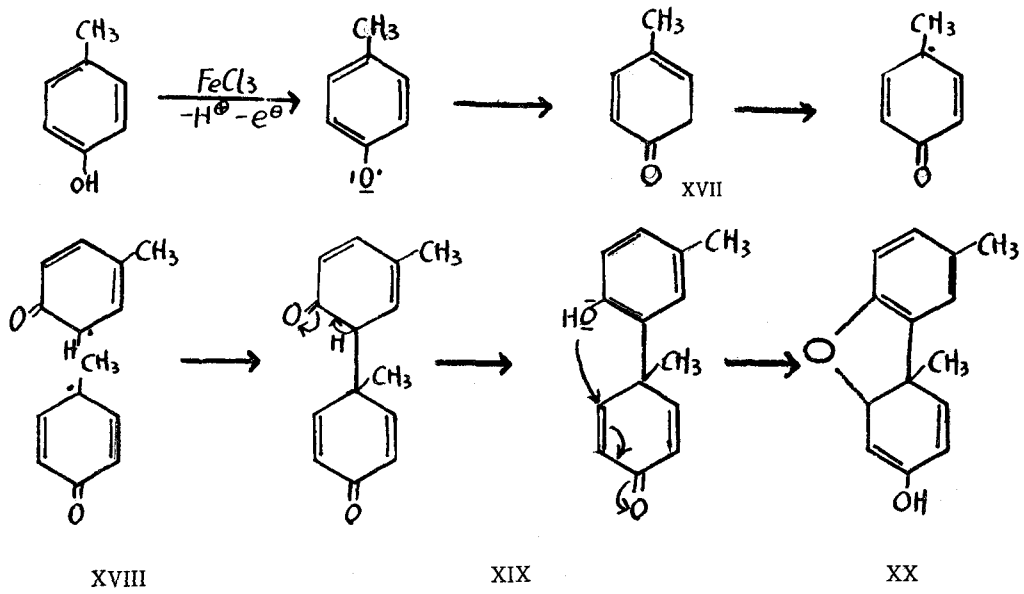


Abb. 6. Phenoloxydation als Beispiel des *p*-Kresols

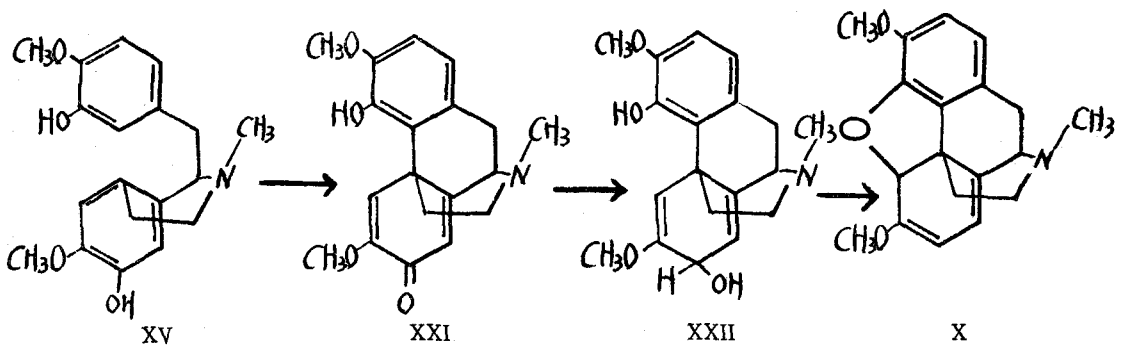


Abb. 7. Morphinon-Ringschluss durch Phenoloxydation

emethyl ether 은 *Papaver* 식물중에서 정상상태에서 존재하는 것이 아니다.

非정상상태에서 生成되는 것으로 간주된다. 왜냐하면 codeinone 은 신성한 양귀비 식물안에서는 확인할 수 없었으나 codeinemethyl ether 의 존재는 증명할 수 없었던 것으로 미루어 보아 codeinemethyl ether 의 생합성이 비정상상태때만 이루어진다고 단언할 수 있다.

이러한 생합성과정에 관한 증명은 과거 주사방법으로 증명하기가 대단히 어려웠을 것이다. 왜냐하면 꽃이 피는 과정에서 thebaine 의 生成은 극히 미량이었으며 따라서 실험 기간이 오랜 기간을 요했으므로 화학적으로 불안정한 codeinone 은 또 다시 분해할 가능성이 많았기 때문이다.

다음 단계로 식물중에서 $^{14}\text{CO}_2$ gas 를 흡수하므로 방사성 동위원소를 가진 morphine 으로 變化되는가에 관한 생화학과정을 증명하기 위하여 RAPOPORT 는 이미 성장된 식물에다 소량의 ^{14}C O₂ 몇 mg 을 가하여 동화작용을 시켰다. 30 분 후에 $^{14}\text{CO}_2$ gas 는 흡수당했고 4 시간 후에 alkaloid 를 추출한 결과 이 alkaloid 의 혼합체 (약 0.5mg)는 방사성을 나타내지 않았다고 한다. (혼합 성분들은 thebaine, codeinone, codeinemethyl ether)이다. 그러나 수차에 걸친 thin-layer 또는 gaschromatogramm 方法에 의해 분리한 후 다시 이를 여러번 재결정한 결과 그 혼합물로부터 최종적으로 순수품을 얻을 수가 있었다 한다.

이때 만일 식물로부터 방사성 alkaloid 가 추출되어졌다면 순수품중에도 반드시 방사성원소는 포함되어 있을 것이다. 이러한 추측에 의하여 방사능을 측정할 결과 다음과 같은 결론을 얻게 되었다 한다.

식물의 총방사능은 6.6×10^6 impulse/min 인 것으로 이는 바로 $^{14}\text{CO}_2$ gas 의 동화작용에 의해 얻어진 量인 것이다.

후에 분리되어진 codeinone 의 방사능은 600×10^3 impulse/min 이었는데 이는 재결정한 후에도 그의 방사능은 잃지 않고 있었다.

이런 결과에 의하면 식물중에는 반드시 방사성 codeinone 이 존재해야만 한다는 결론이 내려지게 된다.

Codeinone 이 식물중에 존재한다는 것을 증명하기 위하여 thebaine 일정량의 방사능과 codeinone 을 비교한 결과 codeinone 은 6×10^{-8} mg 이므로 thebaine 의 약 1/20 에 불과하였으며 나중에 분리된 codeinemethylether 은 codeinone 에 비하여서도 더 불활성이 있으므로 식물중에 존재하지 않았다.

다만 10 만개의 식물중에 약 1mg 이 존재할 수 있는

극소량이다. 그러므로 1967 년의 보고에 의하면 codeinone 은 처음으로 천연 알칼로이드로서 확인되었으며 비로방법으로 실험하였을 때 처음으로 codeine methylether 가 codeine 으로 전환된다는 사실이 증명되었으며 최종적으로 morphinone alkaloid 생합성과정이 증명되어졌다. 다시 설명하면 morphinane 계의 생합성 과정은 thebaine 에서 \rightarrow codeinane \rightarrow codeine \rightarrow morphine 으로 전환된다는 것이다. 이는 또한 유기화학적으로 관찰할 때 아주 간단한 반응으로서 실험실방법으로 합성되어질 수도 있다.

실험실적 방법으로 thebaine 은 산에 의해 codeinone 으로 산화시켰고 여기에 다시 NaBH_4 환원제를 사용하므로서 정량적으로 codeine 을 합성했으며 pyridinehydrochlorid 로서 脫 methyl 化하여 최종산물인 morphine 을 합성했다.

다음 문제는 또 다시 양귀비 식물에서는 morphinane ring 결정의 가장 중요한 生成과정이 어떻게 진행되는가를 살펴 본다.

이러한 반응 mechanism 이 증명되어질 것 같으면 동일한 방법으로서 morphine 은 쉽게 유기합성될 수 있을 것이다. 이에 대한 연구는 지금까지도 완전히 해명되지 않고 있었다. 가장 의심스러운 것은 어떠한 반응에 의해 benzylisoquinoline(IV)이 thebaine(X)으로 식물중에서 전환될 것인가 하였다. thebaine 은 nor-laudanosoline(IV)에다 2 개의 methoxyl 基와 N-methyl 基를 가지고서 다시 바꾸워 말하면 methyl 화된 benzylisoquinoline (XVa)으로부터 morphinane ring 이 형성되어질 수 있었다.

Morphinane ring 을 형성할 수 있는 비슷한 구조를 만들기 위하여 Abb. 5에서 (XVb)의 구조식을 첨가로 표시했다.

생합성을 연구하기 전에는 양귀비 중에서 일어나는 morphinane ring 의 합성에 관하여 수 많은 가설이 있었다. Abb. 6에서 보는바와 같이 BARTON 과 COBEN 의 가설은 즉 phenoloxydation 으로부터 morphinane ring 이 형성될 것이라는 것이다. phenoloxydation 은 C-C 결합과 C-O 결합을 연결하는데 가장 이상적인 有機合成方法 이기는 하나 Abb. 6에서의 예는 명백하다고 기대할 수 없는 반응과정인 것이다. 만일 *p*-kresol(XVI)의 수용액을 FeCl_3 과 같은 酸化劑로서 반응시킨다면 해리에 의해 얻어진 phenolatanion 은 전자를 버림으로서 中性基(XVII)로 될 것이며 그의 mesomeri형 구조는 Abb. 6에서와 같이 3개가 존재하게 될 것이다. 2개의 基는 결합하여 불안정한 (XVIII)으로 되었다가 다시 phenol (XIX)로 전위반응을 하게 된다. 마지막으로 이는 다시

hydriyl기가 quinoid ring에 자동적으로 옮겨짐으로서 ether형(XX)이 형성되게 된다. Abb. 7에서 설명되는 反應과정은 그림(6)에서의 phenol oxidation에 기초를 둠으로써 morphinane ring 연결의 生合成이 일어날 수 있다는 것이다. 이때에 radical의 중간과정은 표시되어지지 않고 있으므로 이를 증명키 위하여 1965년 BATTERSBY에 의해 또 다시 방사능 동위원소를 가진화합물로써 식물에 비료공급을 시켜 주는 연구를 한 결과 양귀비 식물중에서 일어나는 morphinane ring 연결의 반응과정은 확실히 증명되어졌다. (BARTON, BATTERSBY: 1965) 가정적인 전과정(XV)은 이미 알려진 alkaloid reticuline인 것으로 처음에는 식물 anona reticulata에서 얻었는데 후에는 또한 opium에서도 분리발견되었던 것이다.

그리고 동위원소를 가진 reticuline은 양귀비 중에서 쉽게 3개의 morphinan-alkaloid로 전환될 것이다. 그리하여 reticuline이 morphinane alkaloid중에서 처음에 脫methyl화한 후 Abb. 1에서 보는 tetrahydroxy화합물(IV)로 변화되는 것인지 아닌지를 완전히 실험하기 위하여 여러번 동위원소를 포함한 reticuline 제품을 사용해서 실험했다. 3개의 morphinane은 모두 methyl화하고 ring 중의 1개의 C는 ^{14}C 로서 고정시켰다. 양귀비에 비료로 공급했던 thebaine은 reticuline과 똑같이 ^{14}C 를 가진 것으로서 reticuline은 또한 식물중에서도 脫methyl화하지 않는다는 것을 알게 됐다.

또한 reticuline은 phenol oxydation에 의해서는 다시 dienon(XXI)이 형성하여지는데 이는 또한 다른 식물중에서 이미 발견된 것으로 dienol(XXII)와 같이 양귀비 중에서는 다만 그 흔적만을 확인할 수 있었다. 그 mechanism이 증명됨으로서 결국 morphinane ring의 연결도 또한 양귀비 식물중에서도 Abb. 7에서 설명된 반응과정과 같이 진행됨을 증명해 주었다.

총 합

Abb 1, 5, 7 그리고 3의 구조식을 종합해 결론지음으로서 morphine 분자가 양귀비 식물중에서 얼마나 쉽고 간단히 합성되어진다는 사실을 알 수 있다.

주원료는 tyrosin(I)로서 이 2개의 amino acid가 결합하여 amine(II)형과 aldehyde(III)로 된 후 이들이 다시 축합하여 benzyloquinoline(IV)으로 生合成된다. 이때 benzyloquinoline의 일부는 papaverine(VI)으로 脫수소화된후 methyl화된다. N-methyl화 함으로써 iso-quinoline 부분의 방향족화는 중단되면서 reticuline(XXV)이 형성되며 이는 다시 phenolxydation에 의하여 morphinane ring으로 (dienone XXI)로 축합되어진다. dienone에서 carbonyl基가 환원됨으로써 dienol(XXII)로 변하고 그중 일부는 脫水당하여 thebaine으로 전환된다. 여기서 methyl基는 다시 천천히 이탈되어지며 codeinone(XII)를 거쳐 codeine(XIII)으로 되었다가 다시 마지막에 morphine까지 전환되는 것이다.

Morphinane 구조는 천연에서 존재하는 것과 같이 그렇게 쉬운 합성방법으로 유기合成될 수 있을 것인가에 대하여는 BARTON (1965)의 실험에 의하면은 dienone(XXI)을 환원하였을 때 매우 좋은 효율의 dienol(XXII)를 얻었고 dienol은 다시 pH 4의 수용액 중에서도 까지도 脫水당하면서 thebaine으로 변화했다고 보고하고 있다. phenol oxydation하기 전의 물질인 reticuline은 쉽게 만들어 낼 수 있었으나 오늘날까지 reticuline을 산화시킴으로서 dienone(XXI)을 만드는 방법은 완전치가 못하다. 또한 실험실에서의 morphine의 합성은 경제적으로 그 효율이 생합성에 비해 극히 적다는 (Barton 1967) 새로운 사실을 알 수 있게 되었다.

<1972. 3. 2 접수>

문 헌

- 1) G. BLASCHKE : *Archiv der Pharmazie* 302, 225 (1969)
- 2) W. MAUL : *Mitt. dtsh. pharmz Ges.* 209, 37 (1967)
- 3) K. MOTHES u. H. R. SCHUTTE : *Biosynthese der Alkaloid(Berlin)* (1969)
- 4) T. ROBINSON : *The Biochemistry of Alkaloids(Berlin)* (1968)
- 5) H. SIMON u. H.G. FLOSS : *Bestimmung der Isotopen verteilung in markierten Verbindung(Berlin)* (1967)