

# 맥각 알칼로이드의 생합성

金炳珪

서울대학교 약학대학 미생물약품화학교실

## Biosynthesis of Ergot Alkaloids

Byong Kak K<sub>IM</sub>

Department of Microbial Chemistry, College of Pharmacy  
Seoul National University, Seoul, Korea

### I. 서론

맥각 알칼로이드의 생합성 및 배양에 관한 연구는 현재 활발하게 수행되고 있음은 잘 알려져 있다.<sup>1-3)</sup>

특히 최근에 와서 수종의 새로운 알칼로이드가 발견되었을뿐만 아니라 agroclavine이乳汁分泌(lactation)에

대한 강력한 억제제임이 새로히 밝혀졌다.<sup>9)</sup>

또한 팔목할만한것은 ergocornine과 ergonovine이 쥐의 뇌하수체 腫瘍의 성장을 退行시키거나 억제시킨다는 사실이다.<sup>10)</sup>

그간 맥각 알칼로이드 생성의 기전에 관한 연구발표가 여러편 나왔으나 아직도 부분적인 것이고 전체적으로 완성되지는 못하고 있다. 심지어 최근의 연구보고는 상반되는 결과를 보여 줌으로써 더욱 흥미를 끌고 있다.

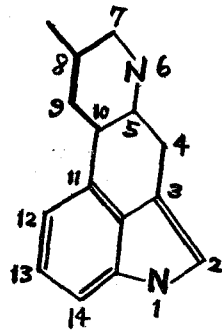


Fig. 1. Ergoline skeleton

### II. Ergoline핵의 생성

맥각 알칼로이드의 기본 구조인 ergoline核 (Fig. 1)의 생합성의 선구물질은 이미 알려진지 10여년이 되었다.<sup>11-15)</sup> 즉 Fig. 2에서 표시한바와 같이 indole-quinoline 구조인 ergoline분자의 일부는 indole기의 아미노산인 L-tryptophan으로부터 유래되며 이 아미노산의 carboxyl기만 제외하고 전체가 ergoline분자로 加合된다.

ergoline핵의 나머지 부분은 mevalonic acid로부터

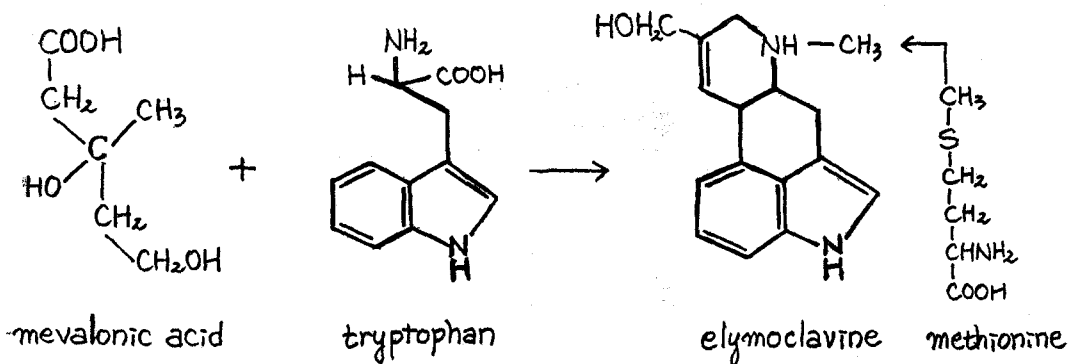


Fig. 2. Biosynthetic precursors of ergoline nucleus

유래되는 isoprene unit으로 구성된다. 곧 BIRCH와 HOFMANN, 그리고 BAXTER는 각각 mevalonic acid의 2번 탄소가 ergoline핵의 17번 탄소에 가함됨을 증명하였다. 그리고 quinoline부분의 N-methyl기는 methionine으로부터 유래된다.<sup>16)</sup>

mevalonic acid는  $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl pyrophosphate의 형태로 가함된다. 즉 <sup>14</sup>C로 標識된 dimethylallyl pyrophosphate를 배양액에 가하였던바 방사성 알칼로이드를 생성하였다.<sup>17)</sup> 이  $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl pyrophosphate가 tryptophan indole핵의 4번 탄소와 결합하여 4-( $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl)-tryptophan이 생성된다는 것이 명백하게 구명되었다.<sup>18)</sup>

최근에 FLOSS와 협조사들은 이 반응을 매개하는 효소인 dimethylallyl pyrophosphate: tryptophan dimethylallyl transferase를 분리하여 확인하였음을 보고하였다.<sup>19)</sup> 이 사실은 맥각 알칼로이드 생합성 과정에서 특정한 단일 반응을 진행시키는 효소를 분리한 최초의 발견임으로 주목할 만한 보고라고 할수 있다.

또한 PLEININGER와 그 협조사들은 이렇게 생성되는 4-( $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl)-tryptophan이 변화없이 그대로 맥각 알칼로이드로 생합성됨을 증명하였다. 근래에 ROBBERS와 FLOSS<sup>20)</sup> 그리고 AGURELL과 LINDGREN<sup>21)</sup>은 각각 알칼로이드 생성이 억제되는 조건하에서 4-( $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl)-tryptophan의 생성을 역시 증명하였다.

뿐만아니라 이러한 조건하에서 새로운 또하나의 indole유도체인 clavicipitic acid를 맥각균 배양액에서 발견하였고<sup>22)</sup> 이것의 화학구조는 Fig. 3과 같다.

그러나 clavicipitic acid는 ergoline핵의 선구물질은 아니다. PLEININGER와 협력자들은 4-( $\gamma, \gamma$ -dimethylallyl)-tryptamine도 맥각 알칼로이드로 가함되어짐을 증명하였다.<sup>17)</sup> 그러나 과연 이 tryptamine유도체가 참다운 중간과정 물질인지는 아직도 의문이다.<sup>20)</sup>

4環구조인 ergoline핵의 생성 경로에 관한 현재까지의 지견은 Fig. 4과 같다.

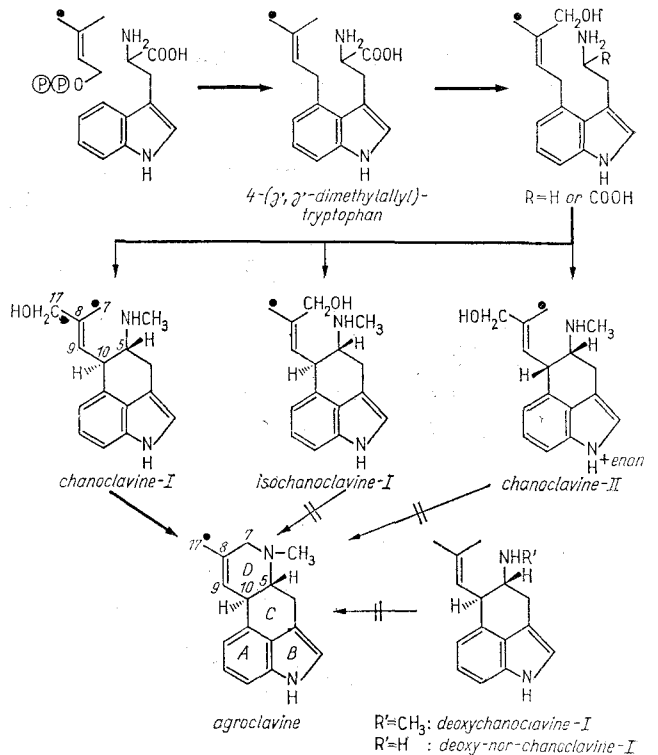


Fig. 4 Biosynthetic pathway of ergoline nucleus

3개의 환을 가진 clavine알칼로이드인 chanoclavine-I이 자연계에 존재함은 이미 잘 알려져 있고 이 성분의 isomer인 isochanoclavine-I과 chanoclavine-II의 두가지 새로운 알칼로이드가 발견되었는데<sup>23)</sup> 이러한 3環구조의 물질들이 존재한다는것은 ergoline의 C환이 D환 보다 먼저 형성됨을 암시한다고 볼수 있다.

C환의 생성 기전은 아직도 불명이지만 ARIGONI와 협조사들 그리고 FEHR은 deoxychanoclavine-I 및 deoxy-nor-chanoclavine-I이 ergoline핵으로 전환되지 않음을 실증하였다.<sup>24, 25)</sup>

그러므로 dimethylallyl 부분의 methyl기중의 하나가 C환이 閉環되기전에 수산화 된다고 볼수 있다. chanoclavine 이성체들의 입체구조를 비교해 볼때에 isochanoclavine-I (5R, 10R 입체구조를 가짐)이 9번 탄소의

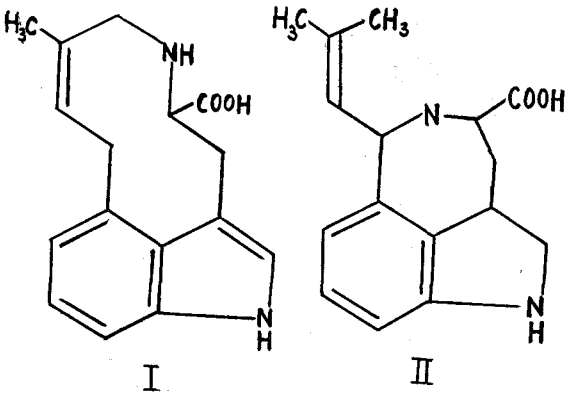


Fig. 3. Clavicipitic acid  
I: Structure by ROBBERS and FLOSS  
II: Structure revised by KING et al.

치환기에 대하여 cis형인 hydroxymethyl기를 가지고 있으므로 가장 유력한 ergoline 폐환의 중간체이러는 강력한 암시를 주고 있다.<sup>20</sup>

특히 ARIGONI와 협력자들이 chanoclavine의 3개의 isomer가 모두 mevalonic acid의 2번 탄소의 방사성 표지를 C-methyl기에서 검출하였으므로 상기한 가설은 더욱 타당한것으로 보인다.

그러나 예상으로, chanoclavine-I이 ergoline핵의 능율적인 선구물질이라는것이 보고되었으며<sup>27,28</sup> 또한편 isochanoclavine-I과 chanoclavine-II이 ergoline으로 전환되지 않음이 보고되었다.<sup>29,30</sup> 따라서 ally기의 2중결합 위치에서 cis-trans의 이성화 현상이 일어남을 예측할 수 있다. 그런데 이 2중결합의 cis탄소 원자에서 mevalonate의 2번 탄소 표지가 검출된다는 것은 원래의 dimethylallyl잔사에서 cis형, 아니면 trans형 중의 과연 어느 methyl기가 mevalonic acid의 2번 탄소로부터 유래했느냐하는 문제를 남고 있다.

이 문제는 4번 탄소에 입체구조적으로 특정하게 표지된 mevalonic acid를 투여하는 방법 및 CONFORTH와 협조자들의 연구<sup>31</sup>에서 밝혀진 isoprenoid생합성의 입체화학을 응용함으로써 해결되었다. 즉 이연구팀은 ally기의 2중결합이 형성될때 이루어 지는 입체구조가 trans형일 경우, 다시 말해서 mevalonate의 2번 탄소로부터 유래하는 탄소와 기타 치환기의 탄소가 trans형일 경우, mevalonate의 4번 탄소의 본래의 pro-S 수소는 제거된다. 그리고 만일에 형성되는 입체구조가 cis형일 경우 pro-R 수소는 소실케 된다.

그러므로 mevalonate-4S, 4T로부터가 아니라 mevalonate-4R, 4T의 tritium이 chanoclavine-I과 elymoclavine<sup>32</sup>으로 가합된다는 지견은 원래의 dimethylallyl잔기가 mevalonate의 2번 탄소 표지를 trans-methyl기에 가지고 있음을 암시한것이다. 따라서 먼저 cis-methyl기에 수산기가 가해 져야 하며 이것은 cis-trans 이성화에 의해 chanoclavine-I의 trans-methyl기로 변화된다. 바꿔말하면 생합성 경로상으로 보아 2회에 걸친 cis-trans이성화가 일어 난다고 FLOSS는 가정하고 있다.

Chanoclavine-I의 閉環 및 이성화의 기전에 관한 연구가 일부 보고된바 있다. 즉 <sup>14</sup>C와 <sup>3</sup>H의 2重 標識화합물을 사용한 실험에서 10번 탄소의 수소는 이 과정에서 완전히 보존됨을 FLOSS등이 관찰하였으며<sup>30</sup> 이 점은 BAXTER와 그 협력자들의 연구결과<sup>33</sup>와 일치되는 사실이다.

그러나 chanoclavine-I-7-<sup>14</sup>C-9-T는 폐환되면서 T/<sup>14</sup>C比가 감소되었으며 이 比는 정상적 배양에서는 30%가

지 도달하였다.<sup>30</sup> 그렇지만 알칼로이드의 생성 속도가 극히 낮은 배양액에서는 70%까지 증가하였다.<sup>9</sup>

그리하여 mevalonic acid-3', 4-D<sub>5</sub>를 배양액에 투여한 후 chanoclavine-I과 ergoline을 분리하여 각 분자내의 중수소의 수를 분석하는 실험을 실행하였다.<sup>9</sup> 이 실험 결과로부터 다음 두가지 암시를 유도할수 있다. 첫째, 9번 탄소의 수소의 분자간 이동, 다시 말하면 한 분자의 9번 탄소의 수소가 閉環과정중에서 다른 분자의 9번 탄소에 이동하거나, 또는 둘째, chanoclavine-I의 hydroxymethyl基의 methylene 수소중의 하나가 소실되리라는 점이다. 후자의 추론은 chanoclavine-I-<sup>14</sup>C-17-T가 <sup>3</sup>H 50%를 가진 elymoclavine을 생성시킨다는 사실에 의해 확고히 실증되고 있다.<sup>9</sup>

이와같은 실험결과를 만족시켜 주는 가설을 FLOSS는 Fig. 5와 같이 제안하였다.

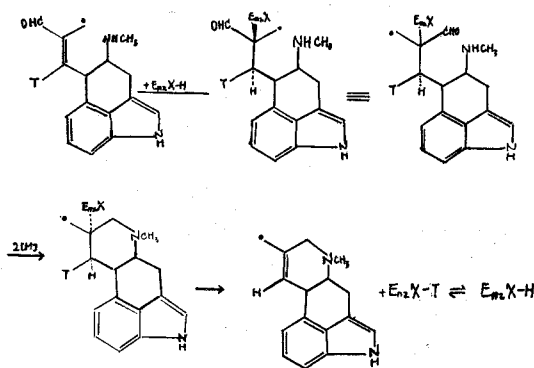


Fig. 5. FLOSS' hypothetical mechanism for the conversion of chanoclavine-I into agroclavine

이 가설에서는 우선 chanoclavine-I이 산화되어 aldehyde유도체로 된다. 다시 이 aldehyd기가 질소와 iminium이온을 형성하며 환원된다. 9번 탄소의 수소의 분자간 이동과 부분적 소실은 E<sub>2</sub>X-T의 표지 수소와 용매의 proton간에 극히 완전한 교환이 일어 나고 그 대부분이 기질의 새로운 분자로 도입된다고 가정하면 설명될수 있다. 그러면 이 반응과정이 완료되면 생성물중에 수소가 잔존하게 된다. 물론 이 기전은 가설에 지나지 않으며 앞으로 실험적으로 증명되어야 함은 두말할 필요도 없다.

### III. 맥각 알칼로이드류의 생합성상의 상호관계

맥각균에 의한 clavine계 알칼로이드류의 상호전환은 AGURELL과 RAMSTAD에 의해 가장 광범위하게 연구되었다. 84)

생합성의 주요 경로는 agroclavine이 수산화되어 elymoclavine으로 되고 이것이 다시 lysergic acid유도체로 전환된다. 35,36) 뿐만 아니라 이들 알칼로이드의 2차적 전환, 예를 들면 2중결합의 환원, 이성화, 탈수, 수산화 등의 전환반응이 일어난다.

일반적 전환 반응의 한 예로써 agroclavine과 elymoclavine의 8번 탄소의 각 수산화 반응이 있는바 이 반응의 결과로 diastereomer인 setoclavine과 penniclavine이 각각 생성된다. agroclavine의 methyl기의 수산화 반응과는 달리 이 반응은 각종 미생물에 의해 이루어질 수 있다. 9,37,38)

근래에 RAMSTAD, TAYLOR등은 이 반응이 peroxidase에 의해 매개됨을 증명한다. 39,40) 최초의 효소작용 부위는 10번 탄소이며 그 결과로 생성되는 10-hydroxy 유도체는 이어서 allyl전위를 일으킨다. 40) 이들 반응과 기타 peroxidase가 매개하는 clavine 알칼로이드의 전환 반응을 요약하면 Fig. 6과 같다.

상기한 바와는 반대로, agroclavine의 elymoclavine에로의 수산화반응은 peroxidase에 의해 매개되지 않는다. 41) elymoclavine과 chanoclavine-I의 수산기의 산소는 분자상의 산소로부터 유래되는것이 틀림없으리라고 FLOSS는 추측하고있다. 42) 그러나 cell-free상태에서 이 수산화 반응을 시도하여 보았으나 아직도 성공하지 못하고 있다. 41,43)

다음에 elymoclavine이 lysergic acid유도체로 전환되는 자세한 생합성 경로는 아직 완전히 증명되지 않았지만, 단지 lysergol이나 penniclavine이 그 중간물질이 아님을 확정하였다. 44,45)

*Paspalum*속 식물에 기생하는 맥각균에 의한 lysergic acid의  $\alpha$ -hydroxyethylamide의 생합성에 관한 연구에서 elymoclavine이 탈수소되어 천연성분인 6-methyl- $\Delta^8,9$ -ergolene-8-carboxylic acid로 전환된다는 가설이 제안되었다. 46)

이 성분에서 다시 2중결합의 위치가 전위된다. 47) 특히 중요한 점은 lysergamide와 isolysergamide가 각각에 해당되는  $\alpha$ -hydroxyethylamide로 전환되지 않는다는 사실이다. 48) 또한 ethylamine이  $\alpha$ -hydroxyethyl 부분으로 가합되지 않으며 49) pyruvate와 alanine 두가지가

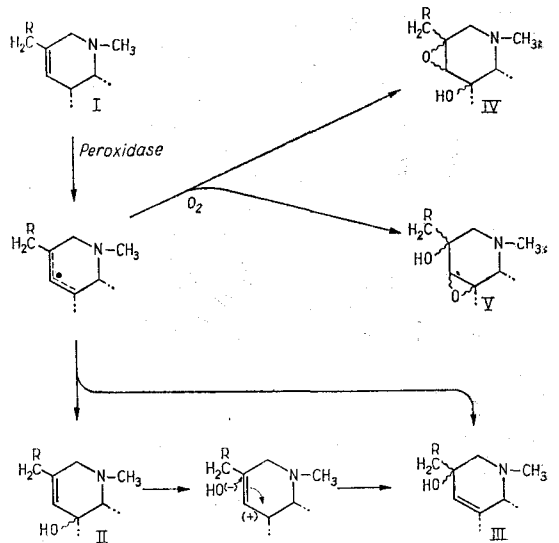


Fig. 6: RAMSTAD's peroxidase conversion of clavine alkaloids.

R=H: agroclavine series.

R=OH: elymoclavine series.

I: agroclavine, elymoclavine.

II: 10-hydroxy-agroclavine, 10-hydroxy-elymoclavine.

III: setoclavine, isetoclavine, penniclavine, isopenniclavine.

IV: 10-hydroxy-8, 9-epoxy derivatives of agroclavine and elymoclavine.

V: 8-hydroxy-9, 10-epoxy derivatives of agroclavine and elymoclavine.

이 2탄소 부분에 가장 선택적인 선구물질임을 인식케 되었다. 6,40,50) 비록 alanine이 신속히 대사되기 때문에 약간 애매한 점이 있긴 하지만, 이 아미노산의 절소가 우선적으로  $\alpha$ -hydroxyethylamide의 amide결소로 가합된다는 증거가 GRÖGER등에 의해 보고되었다. 50)

그러나 한편 MAJER와 협조자들은 alanine의 가합률이 낮은 결과를 얻었으며 L-alanine이 ergometrine의 3탄소 측쇄에 가합되지 않음을 관찰하였다. 51) 또한 이 연구팀은 L-alanine과 pyruvate가 peptide 알칼로이드로 가합됨을 관찰하였다. 그러나 그 동위원소의 분포를 조사한 결과 標識동위원소의 심한 分散이 일어났음을 추정하였다.

이러한 결과는 lysergylalanine이 lysergic acid  $\alpha$ -hydroxyethylamide, ergometrine, 그리고 ergotamine 형 peptide 알칼로이드류의 공통된 선구물질일 것이라는 AGURELL의 제안<sup>6)</sup>과 모두 일치되고 있다. 이 가설을 실험적으로 검토한 현재까지의 결과로 보아,<sup>52)</sup> lysergyl-L-alanine(alanine-2-<sup>14</sup>C)이 ergometrine으로 1.77%정도로 가합됨을 관찰하였으나  $\alpha$ -hydroxyethylamide의 aldehyde기로는 가합되지 않았다. 이 두가지 알칼로이드는 동일한 배양액으로 부터 분리되었고, 또 실험초기에는 알칼로이드가 이 배양액중에 존재하지 않았기 때문에 특정한 알칼로이드의 투과성 문제 또는 그 합성의 결핍으로 인해서 否定적 결과가 나왔다고는 해석할수 없다.

그리하여 lysergylalanine이 ergometrine의 유일한 선구물질이라는 점은 그후의 FLOSS 일파의 실험에서 재확인된 바 있지만<sup>53)</sup> lysergic acid  $\alpha$ -hydroxyethylamide의 선구물질은 아닌것 같다. 이 후자의 알칼로이드로 lysergylalanine이 가합되지 않는 점은 다른 연구자도 관찰한바 있다.<sup>9)</sup>

근래에 와서 두 연구팀이 alanine의 이용에 관하여 두가지 相反되는 결과를 얻었다. 즉 AGURELL은 alaninol-1-T가 ergometrine으로 가합되지 않음을 관찰한 반면에, MINGHETTI와 ARCAMONE는<sup>54)</sup> L-alaninol-U-<sup>14</sup>C가 ergometrine으로 가합되었을 뿐만 아니라 L-alanine-U-<sup>14</sup>C보다 약간 더 능률적으로 ergotamine으로 가합됨을 보고하였다.

MINGHETTI와 ARCAMONE는 한걸음 더 나아가서 ergometrine이 peptide형 알칼로이드 생합성의 중간물질 일것이라는 VOIGT와 BORNSCHEIN<sup>55)</sup>의 가설을 실험적으로 검토한바 있다. 즉 lysergic acid부위를 <sup>3</sup>H으로 표지한 ergometrine이 peptide형 알칼로이드인 ergotamine과 ergokryptine으로 가합되지 않았다. 그러나 <sup>3</sup>H으로 표지된 lysergic acid만으로는 능률적으로 가합됨을 관찰하였다.

이러한 논쟁점을 해결할 목적으로 FLOSS팀과 MINGHETTI팀은 공동연구를 수행하였으며<sup>56)</sup> 그 결과 alanine 혹은 그 유사물질이 ergotamine의  $\alpha$ -hydroxyalanine부분의 선구물질임을 증명하였다. 그러나 ergometrine과 lysergylalanine이 ergotamine생합성의 중간물질이 아님을 시사하는 결과를 얻었다.

또한 동일한 시기에 FLOSS팀은 ergocornine과 ergocryptine의 생합성에 관해서 검토하였다.<sup>57)</sup> 즉 표지된 lysergylvaline, alanine 및 valine을 맥각균의 배양액에 투여하여 보았을때, ergocornine과 ergocryptine의

$\alpha$ -hydroxyvaline부분은 valine으로 부터 유래됨을 관찰하였다. 그렇지만 lysergylvaline이 중간물질로 관여하지 않는것으로 제안 하였다.

이와는 반대로 ABE와 협조사들은 L-valine-<sup>14</sup>C 뿐만 아니라 D-lysergyl-L-valine-<sup>3</sup>H 및 L-leucyl-L-proline-lactam-<sup>3</sup>H도 각각 cell-free상태에서 ergokryptine 및 ergokryptinine으로 가합됨을 보고하였다.<sup>58)</sup>

이상에서 설명한바와 같이 맥각 알칼로이드류의 생합성상의 기본 선구물질은 tryptophan, mevalonic acid, 및 methionine으로 확정되었지만, 생합성 경로의 중간물질과 각 단계의 반응에 관여하는 효소에 대하여는 아직도 연구되어야 할 문제가 남아 있다. 더구나 맥각 알칼로이드 상호간의 생합성 관계는 깊이 연구할수록 이진균이 가진 다양한 대사과정과 합성능에 대하여 더욱 매력울 느끼게 한다.

#### IV. Summary

Recent findings that agroclavine strongly inhibits lactation and that ergocornine and ergonovine induce regression or inhibition of pituitary tumor growth in rats revealed new pharmacological activities in addition to the well-known activities of ergot alkaloids.

Clavicipitic acid, isochanoclavine (I) and chanoclavine (II) are newly isolated alkaloids. It was already established that tryptophan, mevalonic acid and methionine are biosynthetic precursors of ergoline, a basic structure of the alkaloids, which is formed via 4-( $\gamma$ , $\gamma$ -dimethylallyl)-tryptophan, mediated by dimethylallylpyrophosphate: tryptophan dimethylallyl transferase.

Chanoclavine-I appears to be an intermediate to agroclavine which is converted to elymoclavine. Agroclavine and elymoclavine were also found to be hydroxylated by peroxidase to setoclavine and penniclavine, respectively. Elymoclavine is converted to ergotamine and lysergic acid  $\alpha$ -hydroxyethylamide, respectively. Pyruvate and alanine were found to be incorporated into the two-carbon unit of the  $\alpha$ -hydroxyethyl moiety of the latter. Lysergylalanine is converted to ergometrine, but not to lysergic acid  $\alpha$ -hydroxyethylamide.

(1973. 2. 17 접수)

#### References

- 1) KELLEHER, W.J.: "Ergot Alkaloid Fermentation," *Adv. Appl. Microbiol.* **11**, 211 (1969).

- 2) RAMSTAD, E.: *Lloydia* 31, 327 (1968).
- 3) GRÖGER, D., and FLOSS, H.G.: *Herba Hungarica* 7, 53 (1968).
- 4) VOIGT, R.: *Pharmazie* 23, 289, 353, 419 (1968).
- 5) GRÖGER, D.: *Fortschr. Chem. Forsch.* 6, 159 (1966).
- 6) AGURELL, S.: *Acta Pharm, Suecica* 3, 71 (1966).
- 7) TYLER, V.E., Jr.: *J. Pharm. Sci.* 50, 629 (1961)
- 8) KIM, B.K.: *Pharmacy Review, Seoul Nat'l. Univ.* 10, 29 (1967).
- 9) FLOSS, H.G.: "The 4th International Symposium on Biochemistry and Physiology of Alkaloids" (Halle/Saale, 1969), Akademie-Verlag, Berlin, 1972, p. 395.
- 10) QUADRI, S.K., LU, K.H., and MEITES, J.: *Science* 176, 417 (1972).
- 11) MOTHEs, K., WEYGAND, F., GRÖGER, D., and GRISEBACH, H.: *Z. Naturforsch.* 13 b, 41 (1958).
- 12) GRÖGER, D., WENDT, H.J., MOTHEs, K., and WEYGAND, F.: *Z. Naturforsch.* 14 b, 355 (1959).
- 13) GRÖGER, D., MOTHEs, K., SIMON, H., FLOSS, H.G., and WEYGAND, F.: *Z. Naturforsch.* 15 b, 141 (1960).
- 14) BRADY, L.R., and TYLER, V.E., Jr.: *Planta Medica* 7, 225 (1959).
- 15) WEYGAND, F.: *Argew. Chem.* 71, 383 (1959).
- 16) BAXTER, R.M., KANDEL, S.I., and OKANY, A.: *Chem. & Ind., London*, 1961, 1453.
- 17) PLIENINGER, H., IMMEL, H., and VÖLKL, A.: *Liebigs Ann. Chem.* 706, 223 (1967).
- 18) PLIENINGER, H., FISCHER, R., and LIEDE, V.: *Liebigs Ann. Chem.* 672, 223 (1964).
- 19) HEINSTEIN, P.F., LEE, S.-L., and FLOSS, G.H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44, 1244 (1971).
- 20) ROBBERS, J.E., and FLOSS, H.G.: *Arch. Biochim. Biophys.* 126, 967 (1968).
- 21) AGURELL, S., and LINDGREN, J.E.: *Tetrahedron Letters* 1968, 5127.
- 22) ROBBERS, J.E., and FLOSS, H.G.: *Tetrahedron Letters* 1969, 1857; KING, G.S., MANTLE, P.G., SZCZYRBAK, C.A., and WAIGHT, E.S.: *Tetrahedron Letters* 1973, 215.
- 23) STAUFFACHER, D., and TSCHERTER, H.: *Helv. Chim. Acta* 47, 2186 (1964).
- 24) ARIGONI, D.: "Symp. on Organic Chemical Approaches to Biosynthesis," London (1965).
- 25) FEHR, T.: Ph. D. Dissertation, E.T.H. Zürich (1967).
- 26) ACKLIN, W., FEHR, T., and ARIGONI, D.: *Chem. Commun.* 1966, 799.
- 27) FEHR, T., ACKLIN, W., and ARIGONI, D.: *Chem. Commun.* 1966, 801.
- 28) VOIGT, R., BORNSCHEIN, M., and RABITZSCH, G.: *Pharmazie* 22, 326 (1967).
- 29) FLOSS, H.G., HORNEMANN, U., SCHILLING, N., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *Chem. Commun.* 1967, 105.
- 30) FLOSS, H.G., HORNEMANN, U., SCHILLING, N., KELLY, K., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6500 (1968).
- 31) POPIAK, G., and CORNFORTH, J.W.: *Biochem. J.* 101, 553 (1966).
- 32) FLOSS, H.G.: *Chem. Commun.* 1967, 804.
- 33) BAXTER, R.M., KANDEL, S.I., OKANY, A., TAM, K.L.: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4350 (1962)
- 34) AGURELL, S., and RAMSTAD, E.: *Arch. Biochem. Biophys.* 98, 457 (1962).
- 35) MOTHEs, K., WINKLER, K., GRÖGER, D., FLOSS, H.G., MOTHEs, U., and WEYGAND, F.: *Tetrahedron Letters* 1962, 933.
- 36) GRÖGER, D., SCHÜTTE, H.R., and STOLLE, K.: *Z. Naturforsch.* 18 b, 1850 (1963).
- 37) BELIVEAU, J., and RAMSTAD, E.: *Lloydia* 29, 234 (1966).
- 38) TAYLOR, E.H., GOLDNER, K.J., PONG, S.F., SOUGH, H.R.: *Lloydia* 29, 239 (1966).
- 39) TAYLOR, E.H., and SOUGH, H.R.: *Lloydia* 30, 197 (1967).
- 40) CHAN LIN, W.N., RAMSTAD, E., and TAYLOR, E.H.: *Lloydia* 30, 202 (1967).
- 41) JINDRA, A., RAMSTAD, E., and FLOSS, H.G.: *Lloydia* 31, 190 (1968).
- 42) FLOSS, H.G., GÜNTHER, H., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *J. Pharm. Sci.* 56, 1675 (1967).
- 43) TYLER, V.E., ERGE, D., and GRÖGER, D.: *Planta Med. (Stuttgart)* 13, 315 (1965).
- 44) AGURELL, S., and JOHANSSON, M.: *Acta Chem. Scand.* 18, 2285 (1964).

- 45) FLOSS, H.G., GÜNTHER, H., GRÖGER, H., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *Z. Naturforsch.* 21 b, 128 (1966).
- 46) KOBEL, H., SCHREIER, E., and RUTSCHMANN, J.: *Helv. Chim. Acta* 47, 1052 (1964).
- 47) AGURELL, S.: *Acta Pharm. Suecia* 3, 65 (1966).
- 48) AGURELL, S.: *Acta Pharm. Suecia* 3, 33 (1966).
- 49) CATAGNOLI, N., and TONOLO, A.: "The 9th Internat. Congr. Microbiol. (Moscow, 1966) Symposia," p. 31
- 50) GRÖGER, D., ERGE, D., and H.G. FLOSS: *Z. Naturforsch.* 23 b, 177 (1968).
- 51) MAJER, J., KYBAL, J., and KOMERSOVA, T.: *Folia Microbiol. (Praha)* 12, 489 (1967).
- 52) BASMADJIAN, G., FLOSS, H.G., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *Chem. Commun.* 1969, 418.
- 53) FLOSS, H.G., BASMADJIAN, G.P., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *Lloydia* 34, 449 (1971).
- 54) MINGHETTI, A., and ARCAMONE, F.: *Experientia* 25, 926 (1969).
- 55) VOIGT, R., and BORNSCHEIN, M.: *Pharmazie* 19, 772 (1964).
- 56) FLOSS, H.G., BASMADJIAN, G.P., TCHENG, M., SPALLA, C., and MINGHETTI, A.: *Lloydia* 34, 442 (1971).
- 57) FLOSS, H.G., BASMADJIAN, G.P., TCHENG, M., GRÖGER, D., and ERGE, D.: *Lloydia* 34, 446 (1971).
- 58) OHASHI, T., TAKAHASHI, H., and ABE, M.: *J. Agr. Chem. Soc. Japan* 46, 535 (1972).

## 생약제제의 규격에 관한 심포지움 예고

본 학회에서는 한약개발에 관한 심포지움의 일환으로 금년에는 표제와 같은 제목의 심포지움을 다음과 같이 개최할 예정입니다.

때 : 1973. 5월중

곳 : 서울대학교 약학대학 (또는 약공회관)강당

연제 및 연사 : 추후발표