

회침의 Diterpenoid

金 濟 勳 · 韓 龜 東

서울대학교 生藥研究所

Diterpenoids of *Siegesbeckia pubescens* MAKINO

Jae Hoon KIM and Koo Dong HAN

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea

緒 論

회침은 국화과(Compositae)에 속하는 *Siegesbeckia pubescens* MAKINO로서 一名 “털 진득찰”이라 불리우는 식물이며 산야에 널리 자생하는 일년초로 7~8월경에 頭狀花를 개화한다.

회침은 자고로 한방에서 널리 사용되어 왔다. 최근 발간된 “現代中藥學”을 보면 그의 효능을 다음과 같이 서술하고 있다.

爲強壯性解毒, 鎮痛藥用於癱瘓斯神經痛, 貧血性四肢麻痺腰膝無力, 普有平降血壓, 用於中風不語, 口眼喎斜或, 半身不遂等症, 又蛇及蜂之咬刺傷, 以新鮮之葉貼布之¹⁾.

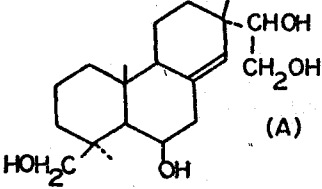
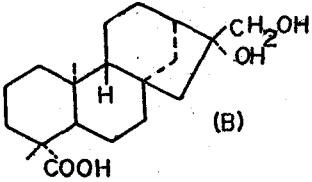
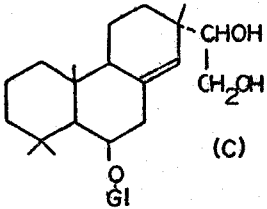
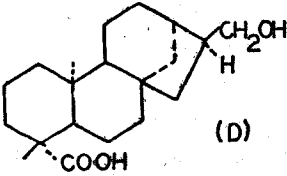
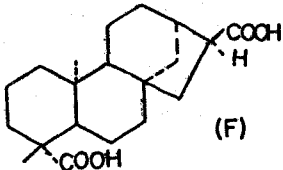
또한, 한방 약물학의 성전이라 불수있는 “本草綱目”에서도 前記한마와 비슷한 효능이 기재되어 있는 것으로 보아 오래전부터 한방에서 사용되어 왔음을 알 수 있으며 그의 화학성분 및 약리작용에 관한 현대약학적인 연구보문^{2,3)}도 볼 수 있으나 그의 유효성분에 관해서는 거의 알려져 있지 않았다. 그러나 금반 저자들에 의하여 5종(A,B,C,D 및 F)의 diterpene(Table I)이 구명되었고 그중 몇 성분에 대하여는 생리활성도 검토하였다. 따라서 本綜說에서는 이들 diterpene의 화학구조 결정의 개요와 생리활성에 대하여 요약하고자 한다. 그리고 이들 diterpene은 구조상으로 보아 piramine系와 kaurane系에 속하는 것으로 분류할 수 있으므로 먼저 piramine系에 속하는 compound A, C를, 다음에 kaurane系에 속하는 compound B, D 및 F의 순으로 기술하려 한다.

Compound A⁴⁾

Compound A는 無色針狀結晶 (C₂₀H₃₄O₄:mp 192~3°

;mass(m/e);M⁺ 338;[α]_D = -22° IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹:3325(OH), 1654(double bond);NMR(C₅D₅N δ):1.26 s., 1.14s., 0.8 s. (CH₃), 5.15 b.s. (>C=C—H—CH₂—)으로서 acetic anhydride로 pyridine용액中 실온에서 acetylation하여 tetraacetate(II) (C₂₈H₄₂O₈:IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹:1725, 1250, 1660 (double bond);NMR(CDCl₃ δ):0.95 s., 0.91 s., 1.04 s. (CH₃), 4.10 d., 3.94 d. (J=10.8 c/s, C₁₈-H₂), 5.15 b.s. (C₁₄-H))를 얻었으며 또 acetone과 cupric sulfate anhydrous를 물질(I)에 작용시켜 mono acetonide(III) {C₂₃H₃₈O₄;mp 164~5°;[α]_D = -44°;NMR(CDCl₃ δ):0.92 s., 0.78 s., 1.04s.(CH₃), 3.73 d.,3.34 d.(J=12c/s, C₁₈-H₂), 5.08 b.s.(C₁₄-H))을 얻었다. 또한 물질(I)을 MeOH용액에서 HIO₄로 산화하여 formaldehyde와 aldehyde(IV) {C₁₉ H₃₀O₅;mp 127~9°;[α]_D = -118°;IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹:3400 (OH), 2700(CHO), 1718(CHO), 1660(double bond);NMR(CDCl₃ δ):1.04 s., 0.70 s.(CH₃), 3.69 d., 3.34 d.(J=11 c/s, C₁₈-H₂), 5.22 b.s.(C₁₄-H), 9.0(CHO)}를 얻었으며 selenium dehydrogenation에 의하여 pimanthrene(V)를 얻었다. 이상의 각 유도체, mass, IR, NMR spectrum의 所見과 HIO₄ oxidation 및 selenium dehydrogenation의 결과에 의하여 compound A에 대해 Fig.1과 같이 partial structure를 추정하였다. monoacetonide(III)을 Sarett reagent로 산화하여 keto-aldehyde acetonide(VI) {C₂₃H₃₄O₄;mp 116~7°; [α]_D = -46°; IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1720(C=O), 1658(double bond);NMR(CDCl₃ δ):0.93 s., 0.68 s., 1.24 s.(CH₃), 9.7 s. (CHO), 5.22 b.s.(C₁₄-H), 3.06 d., 2.86 d. (J=13.7 c/s, 1H part A of an AB system)}를 얻었다. (Fig. 2). 3.06과 2.86의 두 peak와 dimethylester(XI)의 alkali검화에 의하여 얻어지는 ketodiacid(XII. Fig. 4)에서 나

Table I. Compounds isolated from *Siegesbeckia pubescens* MAKINO

Compound	Formula	mp	$[\alpha]_D$
 (A)	C ₂₀ H ₃₄ O ₄	192~3°	-22°
 (B)	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	260~2°	-88°
 (C)	C ₂₆ H ₄₄ O ₈ ·H ₂ O	225~6°	-48°
 (D)	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	207.5°	-105.8°
compound E	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	239~42°	-104.2°
 (F)	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	258~60°	-133.25°

타나는 λ_{max} 240 μ 의 UV-spectrum에 의해서 前記 두 peak는 carbonyl function과 double bond배열에 인접되어 있는 소위 allylic methylene group의 proton하나에 귀속시킬 수 있는 것이므로 이 NMR조건에 의하면 secondaryhydroxyl function은 C₆에 결합되어 있는 것으로 결정된다.

Monoacetone의 pyridine용액에서 *p*-toluene sulfonyl chloride를 작용시켜 tosylation하여 얻은 reaction mixture를 silicagel column에 의하여 monotoluene-*p*-sulfonate(VII) C₃₀H₄₄O₈S을 얻었으며 이것을 LiAlH₄로 환원하여 cyclic ether(XIII) C₂₃H₃₆O₃를 얻었다.(Fig. 2). Cyclic ether의 NMR spectrum에서 tertiary oxymethyl-

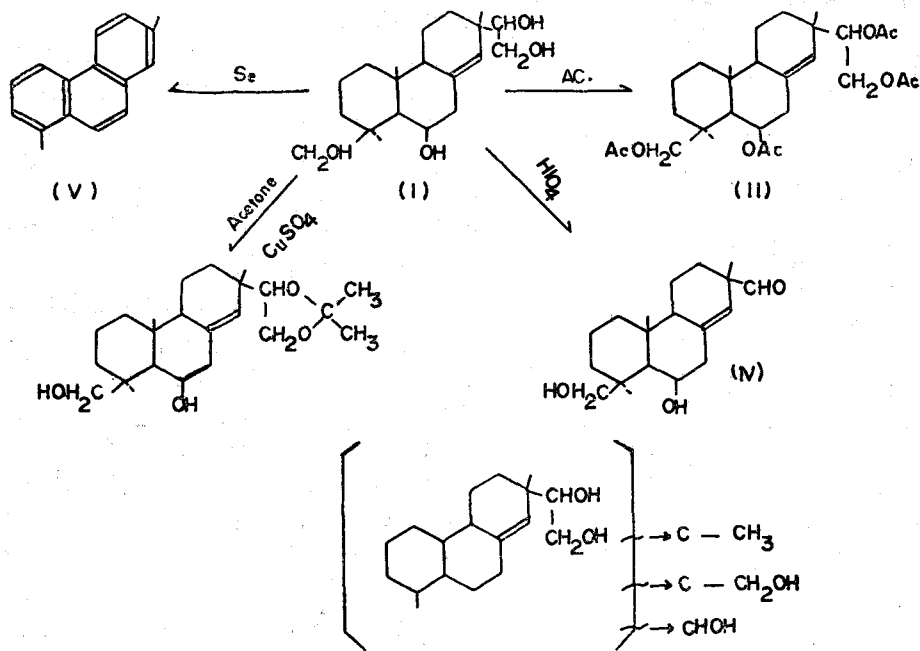


Fig. 1. Derivatives of compound A with partial structure.

ene proton의 signal이 3.90 d.와 3.23 d.를 各 中心으로 하는 AB type의 pattern으로서 나타나고 있으며 J value는 8.0 c/s이다.

이 coupling constant는 five membered heterocyclic ring⁶⁾의 존재를 의미하는 것이며, 따라서 compound A 에 있어서 tertiary hydroxy methyl group은 C₄ 또는 C₁₀에 결합되어 있음을 표시하고 있는 것이다. C₂₀에 미치는 shielding effect⁶⁾을 설명하기 위하여 ring B에

대하여 chair conformation을 가정한다면 compound A 와 그의 유도체 [tetraacetate(II), acetonide(III), aldehyde(IV), ketoaldehyde acetonide(VI), cyclic ether-acetonide(VIII), ketodiacid(IX), ketodiaciddimethylester (X), epimeric monacetonide(XI)]의 methyl group의 chemical shift는 pimarane skeleton⁷⁾을 가지고 있는 diterpenoid의 그것과 잘 일치하기 때문에 tertiary hydroxy methyl group은 C₄에 결합되어 있지 않으면

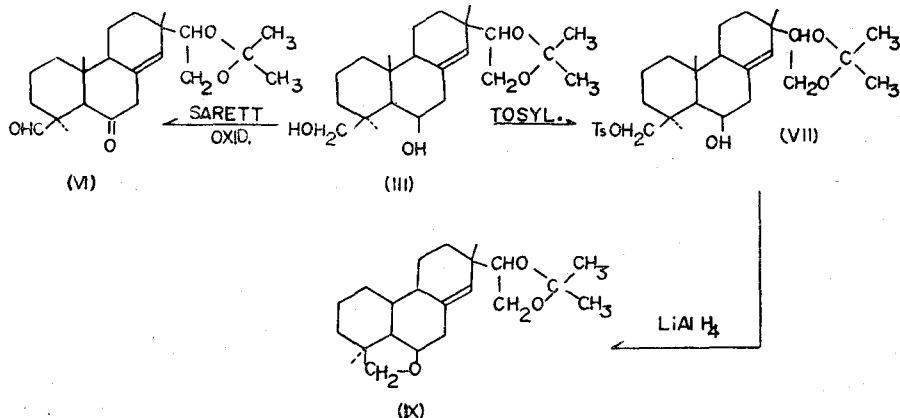


Fig. 2. Oxidation, reduction and tosylation of III

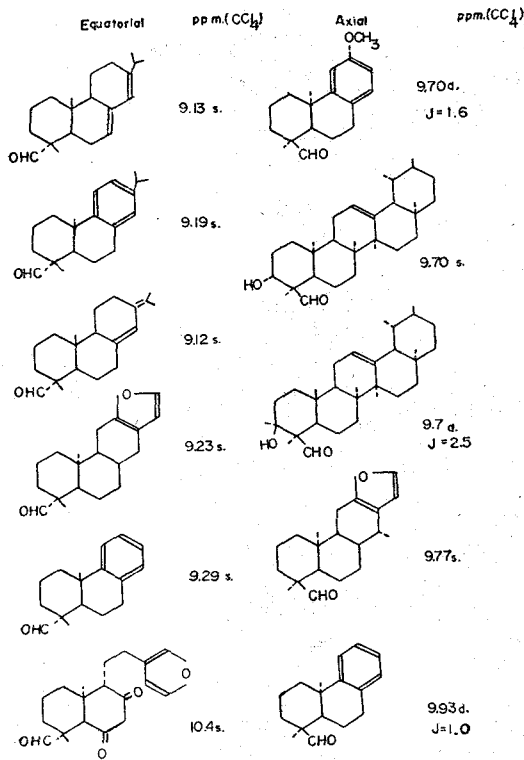


Fig. 3. Different between chemical shift of axial aldehyde and that of equatorial aldehyde.

아니되고 따라서 CH₃ group은 C₁₀에 결합되어 있어야 할 것이다.

C₄에 있어서 configuration의 assignment는 ketoaldehyde(VI) (singlet at 9.7 δ)의 aldehyde proton의 chemical shift와 multiplicity에 기초를 두었다.

C₄에 aldehyde radical이 결합되어 있고 C₃에 axial proton을 가지고 있는 diterpenoid의 NMR-spectrum⁹⁾ 연구에 있어서 equatorial aldehyde proton은 9.12~8.29 δ에서 singlet를 나타내며, axial aldehyde proton은 9.7~9.9 δ에서 doublet(J < 3 c/s)로 나타난다. (Fig. 3)

또 C₄에 axial aldehyde group, C₆에 ketogroup이 있는 diterpenoid에 있어서는 10.1~10.4 δ^{9,10)}에서 공명을 일으키기 때문에 (Fig. 3) 前記 ketoaldehyde(VI)에 있어서의 aldehyde proton의 chemical shift 9.7 δ는 C₆에 있는 carbonyl function때문에 低자장으로 이동한 것이라고 해석된다. 따라서 ketoaldehyde(VI)에 있는 aldehyde function은 equatorial임을 추정할 수 있다.

또 aldehyde(IV)를 acetone용액에서 Jones's reagent로 산화하여 ketodiacid(X) C₁₉H₂₆O₆를 합성하여 이것을 diazomethane으로 methylation하여 dimethyl ester(XI) C₂₁H₃₀O₆로 變化시킨 後 이 dimethylester(XI)를 ethylene-glycol monomethylether에 녹여서 150°에서 3시간 2.5N-NaOH용액으로 (이것은 C₄-equatorial carbomethoxy group에 의한 standard condition임 Fig. 4)검화하

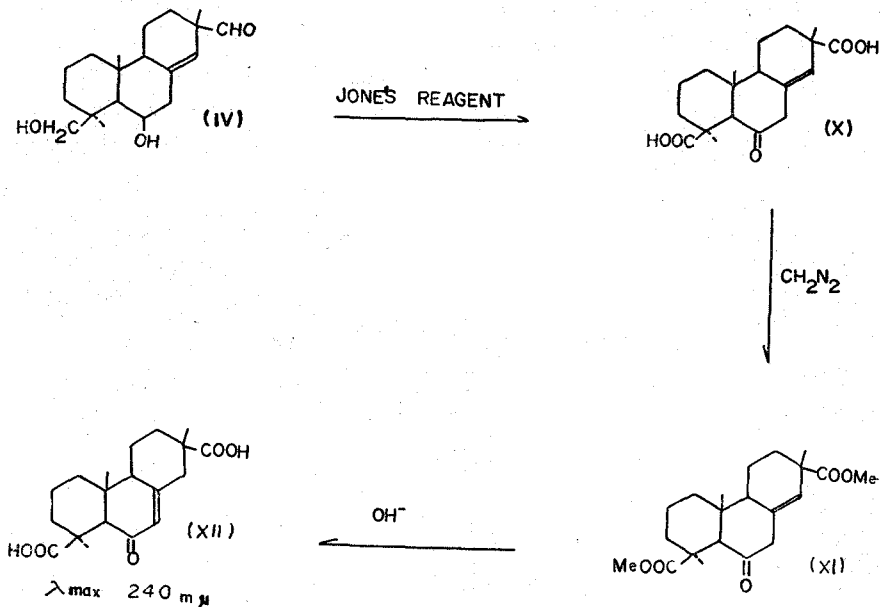


Fig. 4. Standard condition for C₄-COOMe(eq.)

면 λ_{max} 240m μ 의 UV-spectrum을 나타내는 isomeric ketodiacid(XII)을 얻는다 (Fig. 4)

따라서 C₄의 tertiary hydroxy methyl group의 stereoconfiguration은 equatorial로 추정하였다.

Tetrahydrofuran용액에서 ketoaldehyde(VI)를 NaBH₄로 환원하면 Sarett oxidation에 의하여 다시 ketoaldehyde(VI)로 복귀할 수 있는 epimeric monoacetoneide(XIII) C₂₃H₃₈O₄를 얻었다.

C₄와 C₁₀에 대한 1,3-axial substituent control때문에 ketoaldehyde(VI)로부터 complex hydride환원에 의하여 생성되는 monoacetoneide(XIII)에 있어서의 C₆-hydroxyl group은 반드시 axial configuration¹¹⁾을 취해야 되고 따라서 compound A의 C₆-hydroxyl group은 equatorial configuration을 취하고 있다는 것을 추정할 수 있다.

C₁₃의 stereoconfiguration은 compound A의 유도체인

hydroxy aldehyde(IV)의 M[D]와 nor-alcohol(XIV)의 M[D]와의 차이를 구조既知의 pimaric acid(XV)로부터 유도한 aldehyde(XVI)의 M[D]와 nor-acid(XVII)의 M[D]와의 차이와 비교검토한 결과 (Table II, Fig. 5) C₁₃-CH₃의 stereo configuration은 pimaric acid의 그것과는 epimer관계에 있는 β -configuration임을 추정했다.

Table II. Molar rotatory power of compound A and pimaric acid.

Compound	Derivatives	M[D]	Δ RM
Compd. A	Hydroxy-aldehyde (IV)	-361	-286
	Nor-alcohol (XIV)	-75	—
Pimaric acid	Aldehyde acid (XVI)	+359	+307
	Nor-acid (XVII)	+52	—

이것은 *Siegesbeckia orientalis*로 부터 분리한 diter-

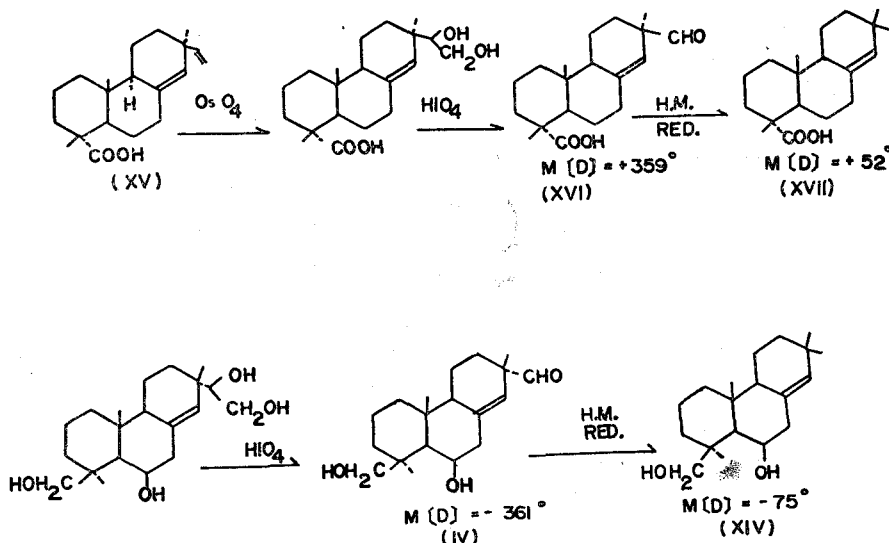


Fig. 5. Syntheses of XVI, XVII, IV and XIV

penoid인 darutigenol(XVIII)^{12,13)}과 동일한 C₁₃-configuration을 나타내며 darutigenol에 있어서는 C₁₀-methyl group의 stereoconfiguration은 C₁₃-CHO에 대하여 cis관계에 있기 때문에 compound A에 있어서도 C₁₀-methyl group의 configuration은 α 임이 추정된다.

Compound C¹⁴⁾

Compound C(I) (C₂₆H₄₄O₈·H₂O: mp 225~6°): $[\alpha]_D = -48^\circ$; IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3330(OH), NMR(CDCl₃ δ): 5.2 b.s.(C₁₄-H), 0.83 s.(CH₃), 1.05 s.(CH₃)을 pyridine용액에서 acetic anhydride로 acetylation하여 hexaacetate(II)

{C₃₈H₅₆O₁₄: mp 128°: $[\alpha]_D^{20} = -43.2^\circ$; IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1735, 1240(ester): NMR(CDCl₃ δ): 5.3 b.s.(C₁₄-H), 0.83s.(CH₃), 1.03 s.(CH₃)}를 얻었다.

또한 본물질(I)을 β -glucosidase로 가수분해하면 1mol의 glucose(glucoosazone C₁₃H₂₂N₄O₄: mp 208°)와 aglycone(III) {C₂₀H₃₄O₃: mp 163°: $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$; IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3280(OH): NMR(CDCl₃ δ): 5.2 b.s.(C₁₄-H), 0.83 s.(CH₃) 1.1 s.(CH₃)}으로 분해된다.

aglycone(III)을 HIO₄로 산화하면 nor-aldehyde(IV) {C₁₉H₃₀O₂: mp 114.5°: $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$; IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3280

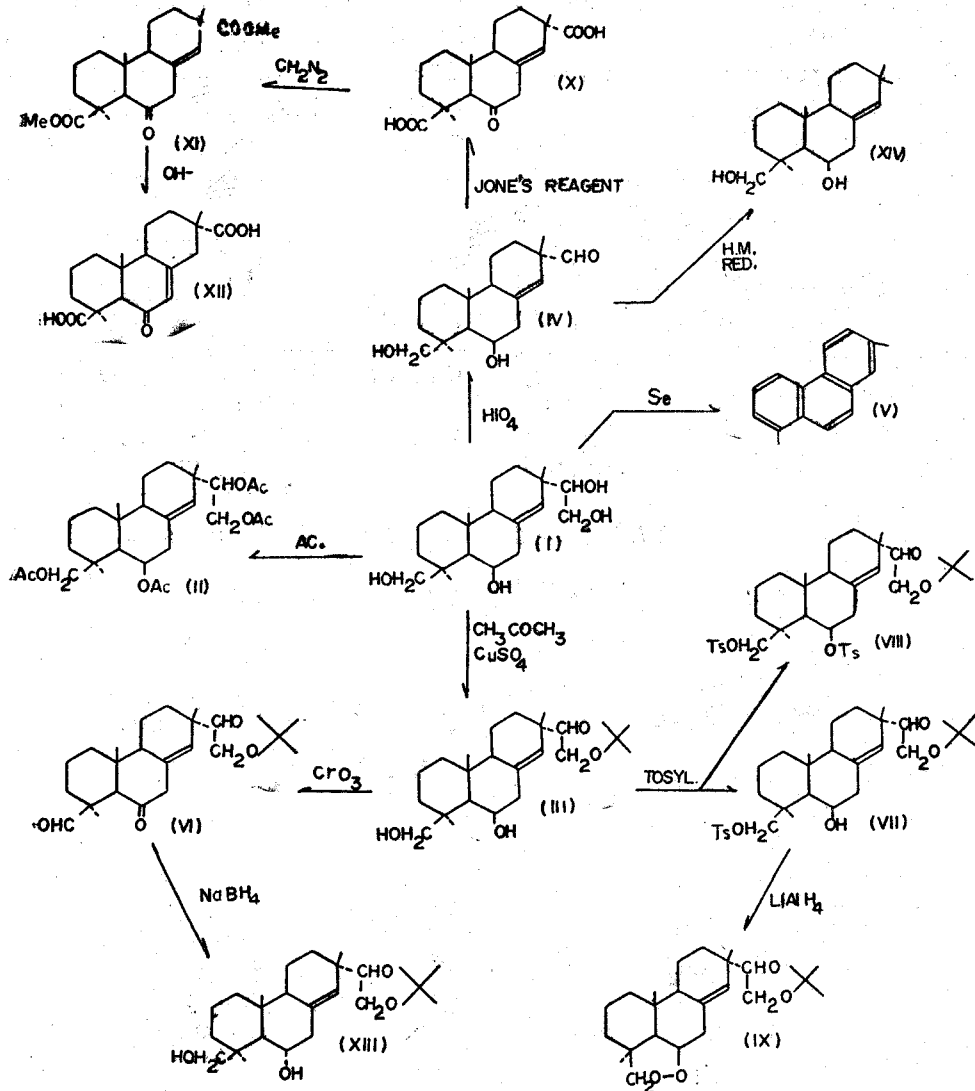


Fig. 6. Derivatives of compound A.

(OH), 1715(CHO), 2720(CHO); NMR(CDCl₃ δ): 9.45 (CHO)를 생성한다.

nor-aldehyde(IV)는 Huang-Minlon reduction에 의하여 6β-hydroxy-nor-darutene(V) (C₁₉H₃₂O; mp 137.5°; [α]_D²⁰ = -40°; IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3200(OH), : NMR(CDCl₃ δ) : 5.2 b.s.(C₁₄-H), 0.8 s.(CH₃), 0.81 s.(CH₃), 0.92 s.(CH₃) 1.0s. (CH₃)}를 생성하였고, 또 이것은 Sarett oxidation에 의하여 6-keto-nor-darutene(VI) (C₁₉H₃₀O; mp 97.8°; [α]_D²⁰ = -43.5°; IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1695(C=O); NMR(CDCl₃ δ): 0.95 s. 0.97 s., 1.0 s.(CH₃), 1.08 s.

5.27 b.s.(C₁₄-H), 2.89 d, 2.66 d. (J=12.75 c/s IH part A of an AB sys.))을 생성하였다.

6-keto-nor-darutene(VI)은 Huang-Minlon reduction에 의하여 탄화수소(VII) (C₁₉H₃₂; mp 42°; [α]_D²⁰ = -28°)을 생성하였으며 이것은 compound A에서 유도한 authentic hydrocarbon(nordarutene)(VIII) (C₁₉H₃₂; mp 42°; [α]_D²⁰ = -28.72°)과 혼용하여도 mp의 강하가 없었고 gas chromatography에서도 retention time이 일치하였다.

따라서 본배당체 (I)의 aglycone은 darutene skeleton을 가지고 있는 diterpene으로서 이에 대하여 Fig. 7과

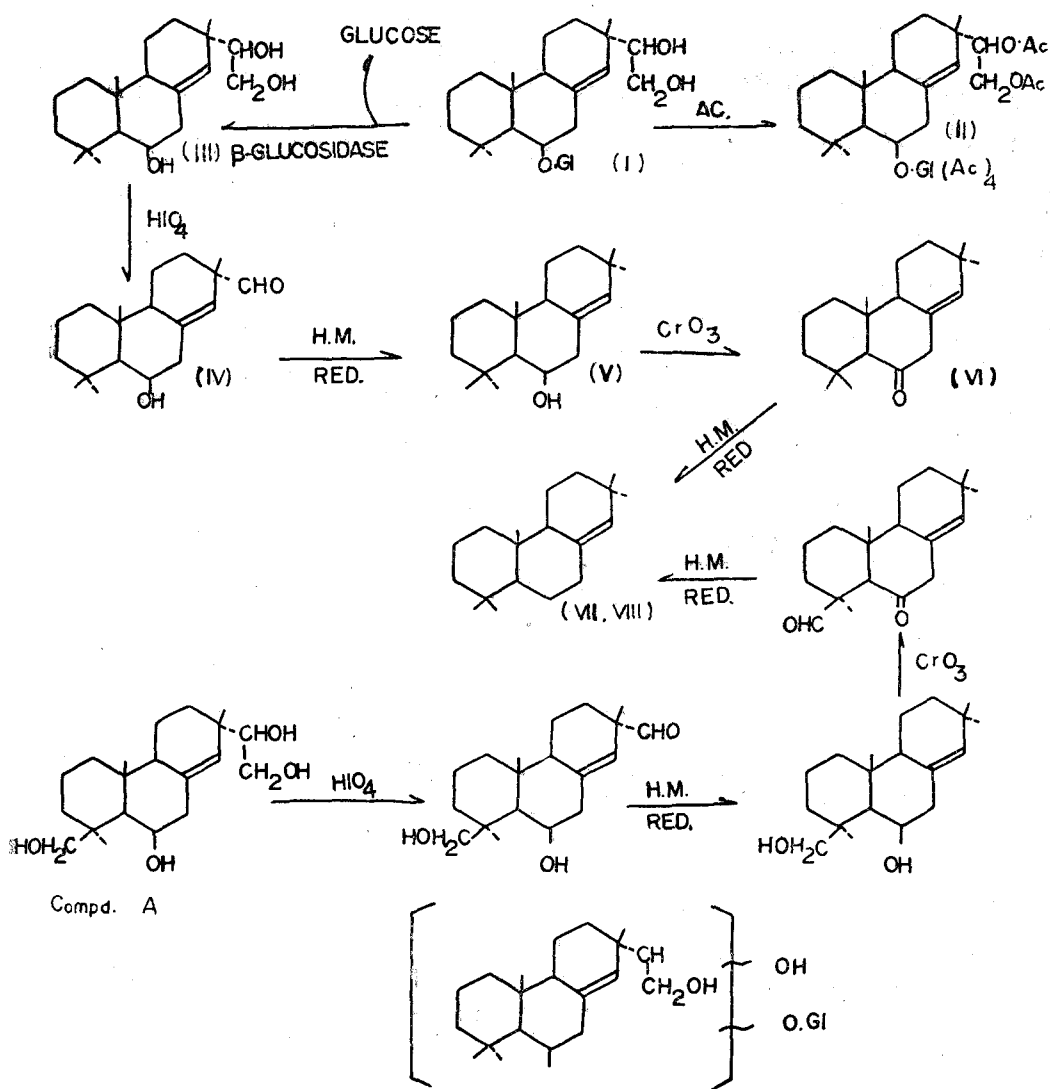


Fig. 7. Derivatives of compound C with partial structure.

같은 partial structure를 추정하였다.

본배당체(I)를 triphenylchloromethane으로 처리하여 ditritylether(IX) ($C_{64}H_{72}O_3$; mp $115\sim 6^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -91.85^\circ$)를 얻었고, 또 HIO_4 산화에 의하여 formaldehyde¹⁵⁾를 생성하였다.

본배당체(I)를 무수 $CuSO_4$ 존재하에 acetone을 작용시켜 얻은 acetonide를 HIO_4 로 산화시킨 다음 KOH로 가수분해 하여 얻은 물질은 본 물질의 aglycone(III)으로부터 별도로 동일한 방법에 의하여 얻은 acetonide(X)와 동일한 물질임을 TLC에 의하여 인정하였다. (Fig. 8)

이상의 ditritylether 및 HCHO의 생성과 TLC상의 소견을 종합하여 볼때 glycol radical의 $-OH$ 에는 땅이 결합되어 있지 않음을 단정할 수 있다.

6-keto-nor-darutene(VI)의 NMR-spectrum에 있어서 2.89 d. 및 2.66 d. 두개의 peak는 carbonyl function과 trisubstituted double bond와의 양측에 인접되어 있는 allylic methylene group의 proton에 귀속시킬 수 있는 것으로 이 NMR소견에 의하여 secondary hydroxyl function은 C_6 에 결합되어 있음을 알 수 있으며 더우기 이 사실은 compound A acetonide(XI)의 tosylate(XII)을 $LiAlH_4$ 로 환원하여 얻은 compound(XIII)와 aglycone

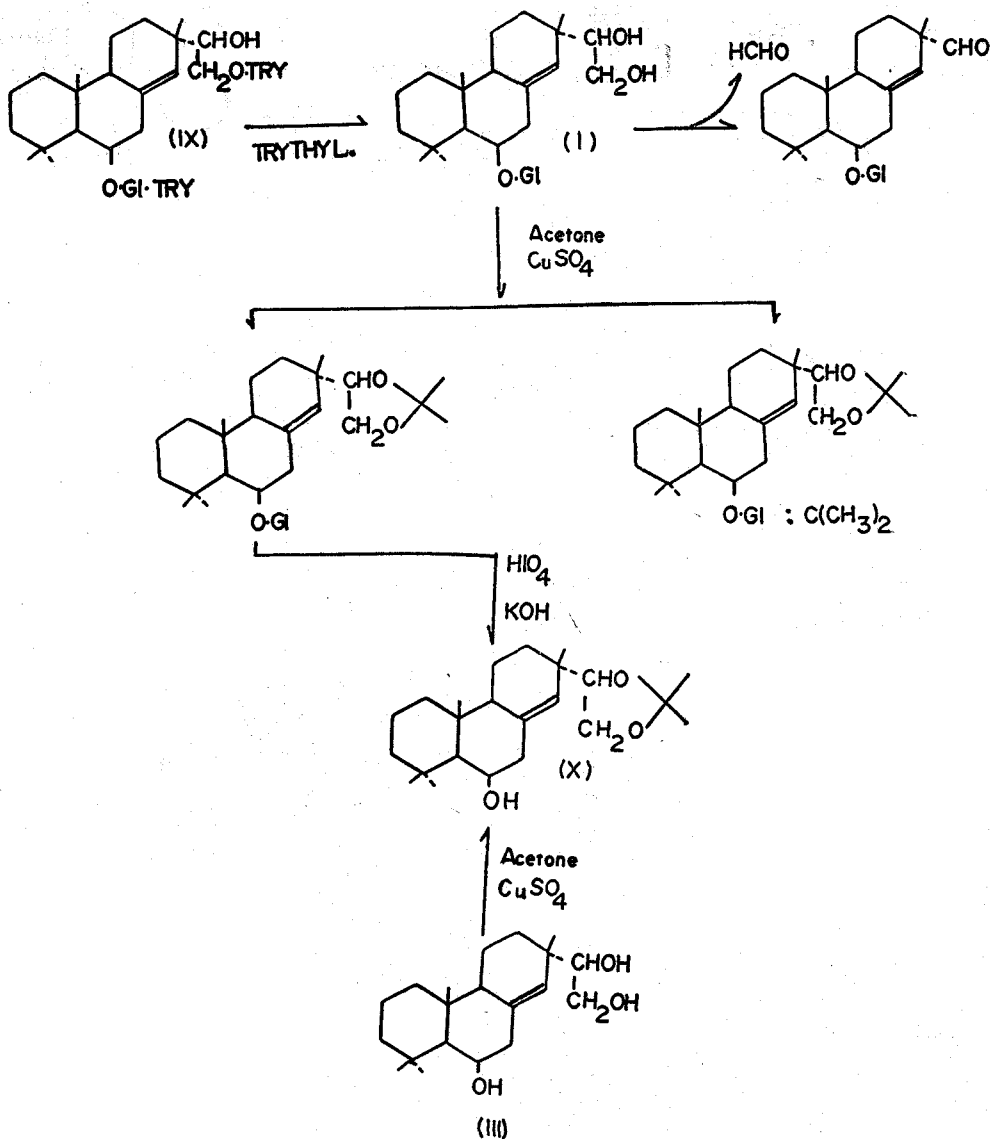


Fig. 8. Syntheses of X from IX and III

acetone(X)과 TLC에 의하여 동일함을 인정할 수 있으므로 충분히 뒷받침되고 있다. 동시에 당은 C₆에 결합되어 있음을 알 수 있으며 따라서 本物質(I)의 화학구조는 다음과 같이 추정하였다. (Fig. 9, 10)

Compound B⁽⁶⁾

Compound B(I) {C₂₀H₃₂O₄: mp 260~2°: mass(m/e): (M⁺) 336, 318, 305, 287, 259, 241; [α]_D = -88°; IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3170(OH), 1700(COOH); NMR(τ): 8.7, 8.55(CH₃)} 을 selenium dehydrogenation에 의하여 pimanthrene (II) 및 retene(III)을 얻었다.

또 本물질(I)은 diazomethane으로 methylation하여 methylester(IV) {C₂₁H₃₄O₄: mp 153~4°: IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3620(OH), 3570(OH), 1730(COOCH₃): NMR(τ) 6.36.s. (CO₂Me), 6.3 s. (-CH₂OH)} 를 얻었고 또 이 methylester를 acetylation하여 monoacetate(VI) {C₂₃H₃₆O₅: mp 121~2°: NMR(τ): 5.75(-CH₂OAc)} 및 diacetate(V) {C₂₄H₃₈O₆: mp 198~200°: NMR(τ): 5.27 q. J=12.4 c/s (-CH₂OAc)} 를 각각 얻었으며 methylester를 HIO₄로 산화하여 ketone(VII) {C₂₀H₃₀O₃: mp 142~3°: IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1725(-CO-O-CH₃)} 를 얻었다. IR spectrum에 있

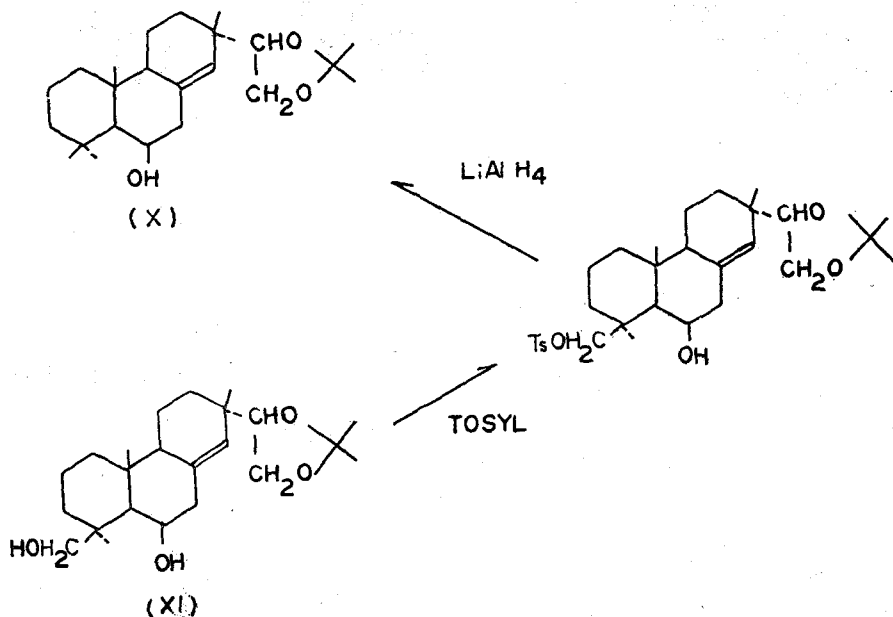


Fig. 9. Synthesis of X from XI

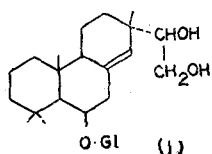


Fig. 10. Chemical structure of compound C

어서 ν_{max} 1740 cm^{-1} 는 분명히 5-環性 ketone의 존재를 추정할 수 있다. 또한 methylester를 LiAlH₄로 환원하여 triol(VIII) (C₂₀H₃₄O₃: mp 222~223°)을 얻었으며 pinacolic rearrangement에 의하여 2,4-dinitrophenylhydrazone (IX) (C₂₇H₃₈O₈N₄: mp 183~5°)을 얻었다. (Fig. 11)

이상과 같이 compound B와 그의 각 유도체는 이미 1964년에 JEFFERIES¹⁷⁾와 PAYNE 등이 *Beyeria* species에서 분리한 16,17-dihydroxy-16 β -(-)-kauran-19-oicacid (1) 및 그의 各 該當 유도체¹⁸⁾와의 혼용에서 mp의 강하를 보이지 않을 뿐만 아니라 그들의 mass, NMR 및 IR spectrum의 所見이 모두 일치하므로 compound B는 前記한 16,17-dihydroxy-16 β -(-)-kauran-19-oicacid(I)임을 확인하였다.

Compound D¹⁹⁾

Compound D(I) (C₂₀H₃₂O₃: mp 207.5°: $[\alpha]_D = -105.8^\circ$: IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 3440(OH), 1700(COOH): NMR(τ); 8.75 s. (C₄-CH₃), 9.05 s. (C₁₀-CH₃))을 acetic anhydride와 anhydrous sodium acetate로 acetylation하여 acetate (II) (C₂₂H₃₄O₄: mp 170°: IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 1745, 1695 (ester carbonyl), 1236(acetoxy))를 얻었으며, 또 methylester (III)을 acetylation하여 methylesteracetate(IV) (C₂₃H₃₆O₄: mp 105°: IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 1738(ester), 1236(acetoxy))를 얻었다.

本물질(I)을 diazomethane으로 methylation하여 methylester(III) (C₂₁H₃₄O₃: mp 113.5°)를 얻었다.

다음 methylester(III)을 Sarett oxidation하여 생성된 aldehyde(V)에다가 NH₂NHC₆H₃(NO₂)₂를 작용시켜 2,4-dinitrophenyl hydrazone(VI)을 針狀結晶(mp 183~4°)으로 얻었다.

한편 compound B의 methylester(VII)에 대하여 pinacolic rearrangement를 實施하여 생성된 aldehyde에 NH₂NHC₆H₃(NO₂)₂를 작용시켜 2,4-dinitrophenyl hydrazone(VI)을 얻었다. 本 phenylhydrazone은 前記한 2,4-dinitrophenylhydrazone(VI)과 혼용시험에서 융점 강하가 없으므로 동일한 물질임을 알 수 있다. 또한, 本물질(I)은 그의 NMR조건에서 前記한 바와 같이 C₄-

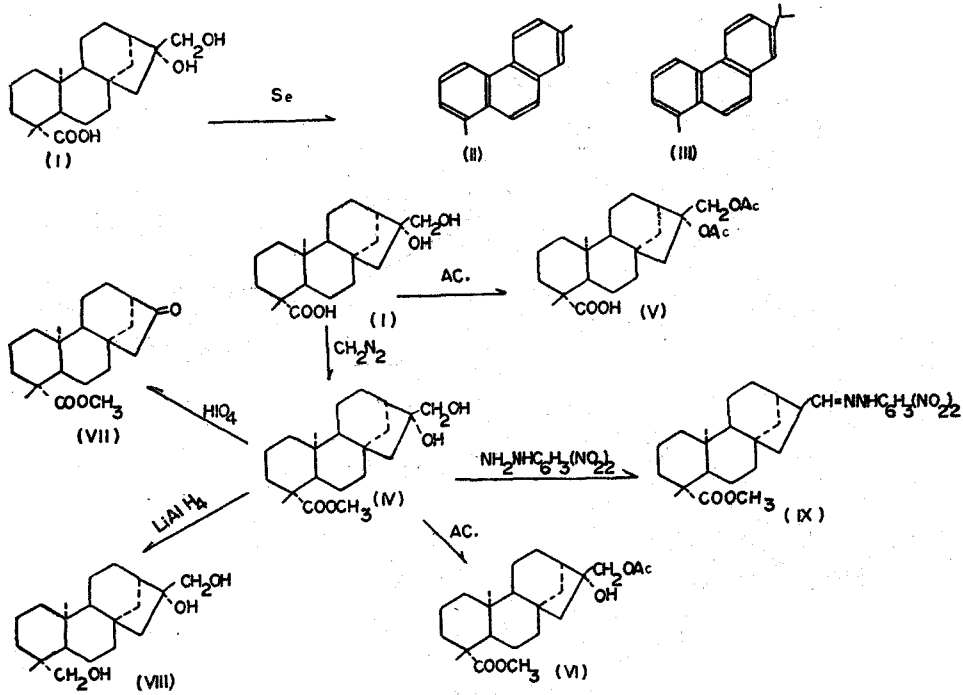


Fig. 11. Derivatives of compound B

Table III. Chemical shifts of methyl groups in kaurane derivatives (τ values in $CDCl_3$)

Axial C_4 group	C_4-CH_3	$C_{10}-CH_3$
CH_3	9.15, 9.19	8.99—9.00
CH_2OH	9.04—9.05	9.01
CH_2OAc	9.06	8.96—8.98
CHO	9.01	9.14
$COOMe$	8.83	9.18—9.19
$COOH$	8.76—8.77	9.06—9.07
CH_2OTs	9.10—9.11	9.14—9.18
Sample	8.75	9.05

CH_3 와 $C_{10}-CH_3$ 의 chemical shift가 각각 8.75(τ)과 9.05(τ)를 나타내고 있으며 이것은 P.R. JEFFEIES의 연구결과²⁰⁾ (Table III)를 참고할때 COOH radical은 C_4 에 결합되어 있음을 인정할 수 있다.

이상 각 유도체의 생성 특히 구조既知의 compound B methylester로부터 pinacolic rearrangement에 의하여 유도된 2,4-dinitrophenylhydrazone과 본물질(I)로부터 유도된 그것이 동일하다는 사실 및 본물질의 NMR소견에 의하여 COOH radical이 C_4 에 결합되어 있다는 사실 등으로 본물질의 화학구조를(I) 17-hydroxy-16 β -(-)-

kauran-19 oic acid와 같이 결정하였다. (Fig. 12)

Compound F²¹⁾

Compound F(I) ($C_{20}H_{30}O_4$; mp 258~260°; mass(m/e); M^+ 334; $[\alpha]_D = -133.25^\circ$; IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 2650, 1701, 1245 ($-COOH$); NMR(τ); 8.77; 9.05)의 NMR-spectrum 所見을 보면 前述한 compound D의 경우와 마찬가지로 8.77, 9.05는 methyl group의 chemical shift로서 $-COOH$ 기가 C_4 에 결합되어 있음을 알 수 있다.

본물질을 diazomethane으로 methylation하여 methylester(II) ($C_{22}H_{34}O_4$; mp 110°, $[\alpha]_D = -96.8^\circ$)을 얻었고 이것을 $LiAlH_4$ 로 환원하여 diol(III) ($C_{20}H_{34}O_2$; mp 179°, $[\alpha]_D = -49.1^\circ$)을 얻었다.

환원 구조既知의 compound D를 동일한 방법으로 환원하여 얻은 diol과 비교할때 mp, IR, $[\alpha]_D$ 등이 일치하므로 본물질의 구조식을 16 β -(-)-kauran-16,19-dioic acid임을 결정하였다. (Fig. 13)

Compound B와 D의 생리작용^{16,22)}

1) LD₅₀-體重 15~60g 되는 mouse에 本品을 tween 80에懸垂하여 腹腔注射하고 LITCHFIELD 및 WILCOXON法²³⁾에 의하여算出한 LD₅₀値는 1274mg/kg(95%信頼限界 1179~1376mg)이다.

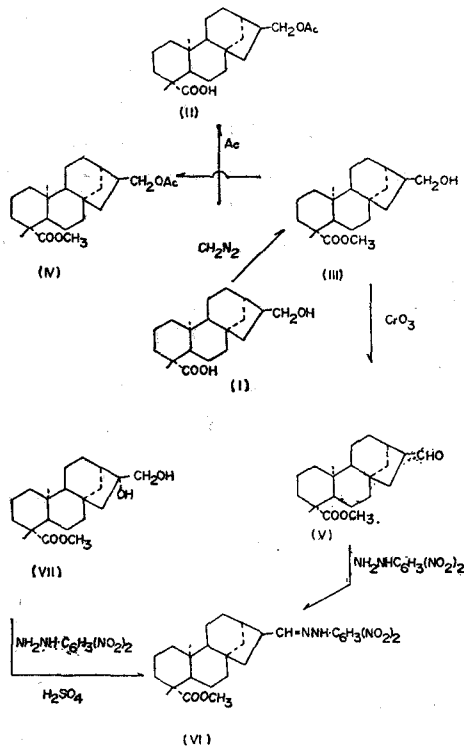


Fig. 12. Derivatives of compound D₋(I)

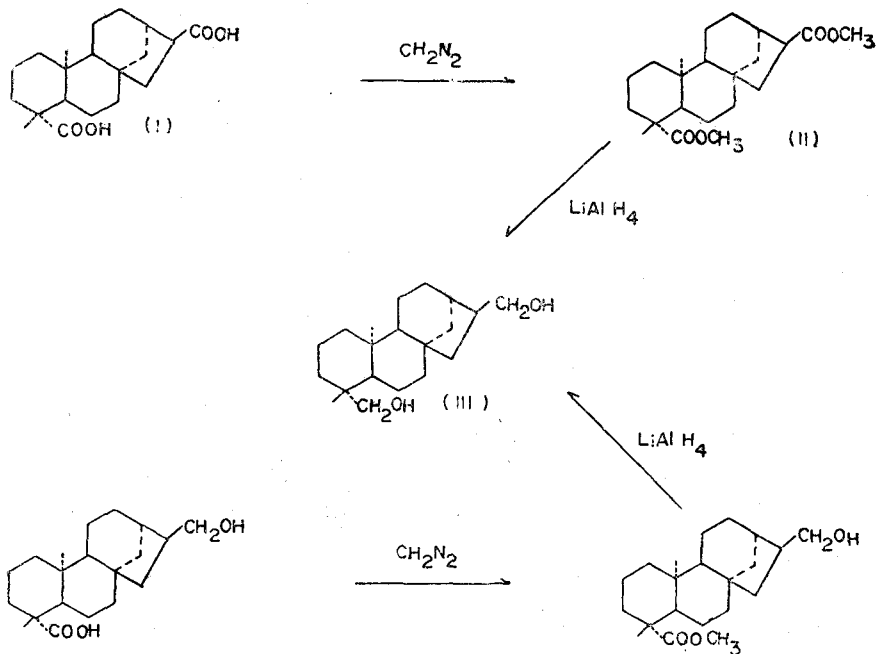


Fig. 13. Derivatives of compound F (I)

2) 혈압강화작용—compound B는 인위적 고혈압쥐에 대한 동물실험에 의하면 50mg/kg/day투약에 의하여 10일후에 혈압이 최대 23 mmHg 강하함을 인정하였다. (Fig. 14) 따라서 본 물질은 임상실험에 의하여 그의 최후적 효능을 인정해야 하겠지만 우선 前記 동물실험의 결과를 참고할때 본 물질은 극히 완만한 혈압강화 작용이 있음을 추리할 수 있고 실제로 한방에서도 장기적 복용함으로써 그 효과를 나타내는 것으로 되어있어 그간의 소식을 말하고 있지 않은가 생각되는 바이다.

3) 소염작용—compound B와 D는 heat coagulation

Table IV. Inhibitory effect of compound B and D on heat coagulation of bovine serum albumin.

Drug	Turbidity on the conc. (Mole) of			Inhibition(%) on the conc (Mole) of		
	1×10^{-4}	3×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-4}	3×10^{-4}	1×10^{-3}
Control	0.52	—	0.70	—	—	—
Compound B	0.27	—	0.30	48.0	—	57.1
<i>p</i> -Methoxycinnamic acid	0.48	—	0.42	7.5	—	40.0
Control	0.66	1.43	—	—	—	—
Compound D	0.45	0.77	—	31.8	46.2	—

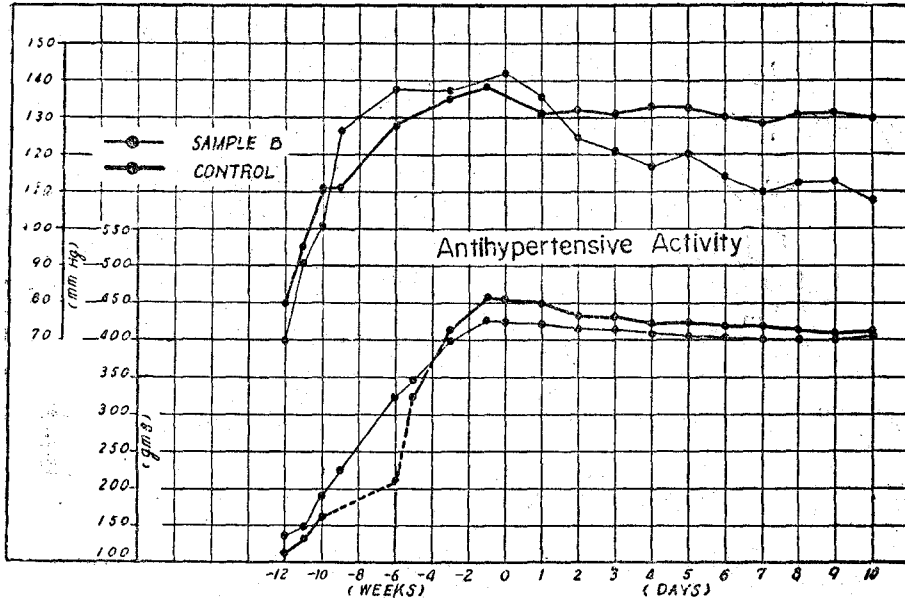


Fig. 14. Antihypertensive effects of compound B. The drug was administered on O day.

method(Table 4)에 대하여 B와 D 및 Rat의 足腫法 (Table 5)에 의한 B에 대하여 소염작용의 유무를 검토한 결과는 Table 4, 5에 표시한 바와 같이 B, D 공히 현저한 작용이 있음을 볼 수 있다.

Table V. Inhibitory effects of compound B on rat-paw edema.

phlogistic agents	mean volume of edema(ml)		inhibition %	p value
	control	Exp.		
10% yeast-saline	0.972	0.806	17.1	p<0.001
35% forma lin-saline	0.603	0.372	38.3	p<0.01
10% egg white-saline	0.587	0.273	53.5	p<0.01

文 獻

- 1) 李樹猷: 現代 中藥學(中華民國) (1970)
- 2) 許鴻源: 常用中藥 之研究 (1972)
- 3) 歐陽兆和: 臺灣醫學會雜誌, 50卷 7號 (1951)
- 4) HAN, K.D. and KIM, J.H.: *Tetrahedron Letters* 54, 4801 (1969)

- 5) COOKSON, R.C. and CRABB, T.A., et al.: *Tetrahedron supp.*, 7, 355 (1966)
- 6) WILLIUM, D.H. and BACCHA, N.S.: Application of nmr spectroscopy in organic chemistry (1964)
- 7) WENKERT E. and AFONSO A. et al.: *J. Org. Chem.* 30, 713 (1965)
- 8) FRETIZON, M. and MOREAU, G. et al.: *Bull. Soc. Chim. Franc*, 3295 (1968)
- 9) FULKE, J.W.B. et al.: *Chem. Ind.* 647 (1965)
- 10) CANONICA, L. and SCOLASTICO, C.: *Gazz Chim. It.* 99, 260 (1969)
- 11) AFONSO, A.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 7375 (1968)
- 12) DIARA A. et al.: *Bull. Soc. Chim. Franc.*, 2171 (1960)
- 13) DIARA. A.: Theses. Universite de Paris, Nod'ordre, 4720 (1962)
- 14) KIM, J.H.: *J. Pharm. Soc. Korea* 16, 65(1972)
- 15) FUJIBAYASHI, S.: 生物化學 實驗法, XI (1968)
- 16) HAN, K. D.: Sixtieth Birthday Commemorative Commemorative Issue 53(1969)
- 17) HENSICK, C.A. and JEFFERIES, P.R.: *Aust. J.*

Chem., 17, 915 (1964)

- 18) JEFFERIES, P. R.: *Aust. J. Chem.*, 18, 1441 (1965)
- 19) HAN, K. D., KIM, J. H. and OH, S. J.: *Kor. J. Pharmacog.* 4, 63(1973)
- 20) JEFFERIES, P. R.: *Aust. J. Chem.*, 18, 1449 (1965)
- 21) HAN, K. D., KIM, J. H. and OH, S. J.: *Kor. J. Pharmacog.* 4, 205(1973)
- 22) HAN, K. D., KIM, J. H. and OH, S. J.: *J. National Academy of Sciences, Korea, Natural Sciences Series*, 12, 171(1973)
- 23) LITCHFIELD, J. T. and WILCOXON, F.: *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 96, 99 (1949)