

韓國產 附子類 生藥에 관한 研究(Ⅱ)

섬초오(*Aconitum napiforme*)의 Diterpene Alkaloid에 대하여

鄭 普 燮·李 炯 圭

서울대학교 약학대학

Studies on Korean *Aconitum* Species(Ⅱ)

Alkaloids of *Aconitum napiforme*

Bo Sup Chung and Hyeong Kyu Lee

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Abstract—Two diterpene alkaloids were isolated from *Aconitum napiforme* which is a native plant in Korea, and identified as hypaconitine and mesaconitine by UV, IR, MS and NMR data.

Keywords—*Aconitum napiforme*, Ranunculaceae, diterpene alkaloid, hypaconitine, mesaconitine

섬초오(*Aconitum napiforme* Lev. et Vnt., Ranunculaceae)는 한라돌쩌귀¹⁾라고도 하며, 한라산의 풀밭에서 자라는 다년초로서 높이가 45~100 cm에 이른다. 잎은 호생하며 3개로 완전히 갈라지고, 꽃은 9월에 청자색으로繖房狀總狀花序에 달린다. 자방은 털이 없고 꿀들은 3개이다. 섬초오는 우리나라 特産植物로서 분류에 대한 연구²⁾를 제외하고는 거의 연구되어 있지 않으며 새로운 자원 개발의 기초자료를 축적하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

실 험

1. 재 료

섬초오는 제주도 일대에서 9월중에 지하부를 채집하여 음건한 후 사용하였다. 표본은 본연구실에 보관하였다.

2. 시약 및 기기

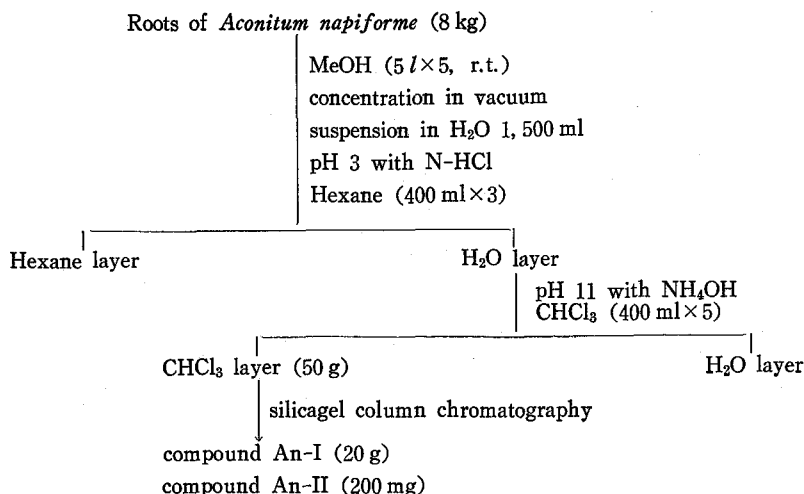
추출용매는 공업용시약을 증류하여 사용하였고, 기타 시약은 1급시약을 사용하였으며,

column용 흡착제로는 silica gel 60(70~230 mesh, E. Merck)을 사용하였다. 본 실험에 사용된 기기는 다음과 같다.

UV spectra는 LKB(Biochrom) Ultraspec 4, 050 UV spectrophotometer, IR spectra는 Beckmann IR-20A spectrometer, NMR spectra는 Varian model FT-80A spectrometer, MS spectra는 Hewlett-Packard model HP 5985 B GC/MS System, mp측정은 Gallenkamp(Uncorrected)를 사용하였다.

3. 추출 및 분리

섬초오 8 kg을 분쇄기로 거칠게 빻은 후 메탄올 5 l씩 5회 실온에서 가끔 진탕하면서 추출하였다. 이것을 40°이하에서 감압농축하여 약 2 l로 하였다. 여기에 증류수 1.5 l를 가하고 N-HCl로 pH 3으로 맞춘후 Scheme 1과 같이 처리하여 alkaloid분획을 얻었으며, 이것을 chloroform: ammonia water(10:1, 하층)를 용매로 하여 column chromatography를 실시하였다. 첫번째와 두번째의 분획을 ethyl acetate-hexane 혼합



Scheme 1. Fractionation and separation of the extract from *Aconitum napiforme*

용매로 처리하여 각각 장방형의 결정을 얻었다.

Compound An-I: 이 화합물은 Dragendorff's spray reagent에 양성으로 나타났으며, mp 196~198°이었다. Chemical ionization(reagent gas: CH₄)방법에 의한 molecular ion peak가 616 (MH⁺)인 것으로 보아 분자량은 615로 인정 되었다.

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 228.9(log $\epsilon=4.1$), 271.6nm(log $\epsilon=3.0$); IR ν_{\max}^{KBr} : 3,500, 2,920, 1,740, 1,720, 1,500, 1,370, 1,270, 1,100, 1,085 cm⁻¹; MS (EI, 70eV) m/z (rel. int.): 584(M⁺-CH₃O, 24), 555(M⁺-CH₃COOH, 1), 524(M⁺-CH₃COOH-CH₃O, 79), 496(2), 450(1), 404(2), 238(2), 222(3), 192(5), 164(5), 133(5), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77(25); ¹H-NMR(80MHz, CDCl₃) δ : 1.37(3H, s, CH₃CO-), 2.33(3H, s, CH₃-N<), 3.15(3H, s, CH₃O-), 3.27 (6H, s, 2×CH₃O-), 3.72(3H, s, CH₃O-), 7.4~7.5(3H, m, arom.), 7.9~8.1(2H, m, arom.); ¹³C-NMR(20MHz, CDCl₃): Table I.

Compound An-II: 이 화합물은 Dragendorff's spray reagent에 양성이었다고, mp 207~209°이었다. chemical ionization방법에 의해서 분자량이 631임을 알았다.

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 228.8, 271.5 nm; IR ν_{\max}^{KBr} : 3,500, 2,940, 1,740, 1,460, 1,380, 1,280, 1,115, 1,100 cm⁻¹; MS m/z (rel. int.): 631(M⁺, 0.4), 600(M⁺-CH₃O, 27), 571(M⁺-CH₃COOH, 9),

Table I. Comparison of ¹³C-NMR data of compound An-I and An-II with those of literatures

Carbon	hyaconi- tine ⁹⁾	compd. An-I	mesaconi- tine ⁷⁾	compd. An-II
1	85.0	85.1*	83.2	83.4*
2	26.4	26.3	35.9	36.1
3	34.9	34.9	70.8	70.6
4	39.3	39.3	43.5	43.6
5	48.2	48.4	46.5	46.4
6	83.1	83.3	82.4	82.5
7	44.5	44.6	44.3	44.5
8	91.9	92.0	91.8	91.9
9	43.8	44.0	43.8	44.0
10	41.1	41.2	40.9	40.9
11	49.9	50.0	50.0	50.0
12	36.3	36.5	34.2	34.3
13	74.1	74.1	74.1	74.1
14	78.8	78.8	78.9	78.9
15	78.8	78.8	78.9	78.9
16	90.1	90.3	90.1	90.2
17	62.1	62.2	62.2	62.2
18	80.1	80.2	75.8	75.8
19	56.0	56.2	49.4	49.4
N-CH ₃	42.6	42.4	42.4	42.3
1'-OCH ₃	56.5	56.2	56.2	56.1
6'-OCH ₃	57.9	57.8	57.9	57.9
16'-OCH ₃	60.9	60.8	61.0	60.9
18'-OCH ₃	59.0	58.9	59.0	59.0
CH ₃	21.4	21.3	21.4	21.3
CO	172.3	172.1	172.3	172.2

	CO	166.1	165.9	166.0	166.0
	1	129.9	129.8	129.9	130.0
	2	129.6	129.6	129.6	129.6
	3	128.6	128.5	128.6	128.6
	4	133.2	133.0	133.2	133.1

* Each carbon was assigned by APT of ¹³C-NMR spectra.

504(M⁺-CH₃O-CH₃COOH, 100), 522(18), 466(3), 434(2), 252(3), 164(2), 105(22); ¹H-NMR(80MHz, CDCl₃) δ: 1.37(3H, s, CH₃CO-), 2.33(3H, s, CH₃-N<), 3.15(3H, s, CH₃O-), 3.27(3H, s, CH₃O-), 3.28(3H, s, CH₃O-), 3.72(3H, s, CH₃O-), 7.4~7.5(3H, m, arom.), 7.9~8.1(2H, m, arom.); ¹³C-NMR(20MHz, CDCl₃): Table I.

고 찰

Compound An-I 과 An-II 는 Dragendorff's reagent에 양성이었다고, ¹³C-NMR상에서 탄소의 수가 각각 33개로 나타났으나, 4개의 methoxyl기, acetate, CH₃-N<, benzoate의 탄소를 제외하면 골격탄소는 각각 19개 이므로 Aconitum속 식물들로 부터 분리 보고된 바 있는 C₁₉-diterpene alkaloid의 일종으로 사료되었다.

분리된 두 화합물은 ¹³C-NMR data에서 3개의 chemical shift(Compd. An-I : C₂-26.3, C₃-34.9, C₄-39.3 ppm, Compd. An-II : C₂-36.1, C₃-70.6, C₄-43.6 ppm)를 제외한 나머지의 것이 거의 동일하게 나타났으며, 이것으로 두 화합물은 유사한 구조를 갖고 있음을 알 수 있었다.

천연에서 분리된 C₁₉-diterpene alkaloid는 거의 모두가 C₁₆위치에 β-OCH₃ group을 지니고 있으며, C₁₅위치에 hydroxyl기가 없으면 79.5~84.5 ppm에서 C₁₆의 chemical shift가 나타나지만, C₁₅-OH인 경우에는 89.5~92.0 ppm에서 나타나고 있으므로³⁾ Compd. An-I 및 An-II 에는 C₁₅에 hydroxyl기가 존재한다. 또한 C₁₅-OH가 β-form인 15-epi-isodelphosine⁴⁾(C₁₅: 66.4 ppm)이나 15-epi-hyaconitine⁵⁾(C₁₅: 68.2 ppm)의 경우는 high field에서 나타나며, α-form을 하는 경우에는 10 ppm정도 deshield된 78.5~79.0 ppm³⁾

에서 나타난다는 점에서 본 화합물들은 C₁₅-α-OH로 연결되어 있음을 알 수 있었다.

C₁₉-diterpene alkaloid는 구조적으로 7번 탄소의 oxygen존재 여부에 따라서 lycocotinine type 과 aconitine type으로 나누어 지는데 C₇-OH의 경우는 87.5~89.0 ppm에서 4급탄소가 나타나고, C₇-H일 때는 44~53 ppm에서 3급탄소가 나타난다³⁾. 따라서 본 화합물들은 7번위치에 산소가 존재하지 않는다. 6번탄소의 -OCH₃ group은 α-결합을 하고 있으며, 이는 β결합을 하는 6-benzoylheteratisine³⁾(C₆-OBz : 74.5 ppm), heteratisine⁶⁾(C₆-OH : 72.9 ppm), Alkaloid A⁶⁾(C₆-OH : 72.0 ppm) 및 B⁶⁾(C₆-OAc : 72.3 ppm) 등의 경우와는 달리 매우 저자장쪽에 나타나고 있으며(83.3 및 82.5 ppm), Aconitine type의 일반적인 형태인 C₆-α-OCH₃의 경우와 잘 일치하고 있다. Acetate의 위치는 8번 탄소에 존재하는 경우가 가장 흔하며, C₈-OH(75.5~76.5 ppm)나 C₈-OCH₃(78.5~81.0 ppm)의 경우³⁾와 비교할 때 뚜렷한 차이를 알 수 있었다. 1번 탄소에 결합한 oxygen의 형태는 α-OH(C₁: 72~73 ppm) 또는 α-OCH₃(83~84 ppm)인 경우³⁾가 대부분이고, β-OH인 경우(delphirine : 69.0, 1-epi-delphisine : 68.6 ppm)⁷⁾, β-OAc인 경우(1-acetyl-1-epi-delphisine: 72.6 ppm)⁷⁾ 또는 β-OCH₃인 경우(puberanine: 81.4 ppm)⁸⁾에 비해 볼때 C₁-α-OCH₃임을 인지하였다.

남은 하나의 -OCH₃와 -OBz group은 각각 C₁₈과 C₁₄위치에 정할 수 있는데, 이는 C₁₄-OCH₃(83.5~85.0 ppm) 및 C₁₈-OBz(68~70 ppm)의 경우³⁾와 차이가 많이 나므로서 알 수 있으며, Compd. An-II 에서는 3번 위치에 -OH가 존재하기 때문에 C₁₈의 chemical shift가 deshielding 되어 75.8 ppm에 나타난 것으로 보인다.

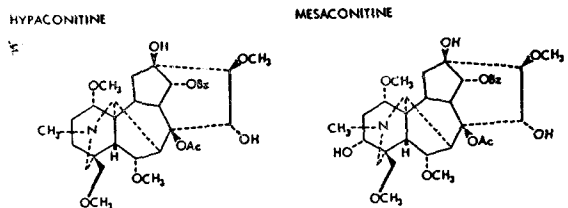


Fig. 1. Structures of hyaconitine (Compd. An-I) and mesaconitine (Compd. An-II)

이상의 결과를 종합하여 Compd. An-I 및 An-II는 hypaconitine 및 mesaconitine으로 동정하였으며 이들의 ^{13}C -NMR data는 기보고된 것과 잘 일치하였다.

결 론

한국 특산식물인 섬초오(*Aconitum napiforme*)로부터 2개의 C_{19} -diterpene alkaloid를 분리하였으며, 제반 기기분석 data에 의해서 hypaconitine, $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$ 및 mesaconitine, $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}$ 으로 동정하였다.

감사의 말씀 : 본 연구는 문교부의 학술연구 조성비로 이루어졌음을 알리며, 이에 감사드립니다.

〈1987년 1월 31일 접수 : 4월 13일 수리〉

문 헌

1. 李昌福 : 大韓植物圖鑑 p.362, 鄉文社 (1982).
2. 朴鍾郁 : 석사학위논문, 한국산 초오속의 분류학적 연구, 서울대 (1982).
3. Pelletier S.W.: Alkaloids-Chemical and Biological Perspectives-, Vol. two, pp209-213, Wiley Interscience (1985).
4. *Idem*: p.398 (1985).
5. Mody, N.V. Pelletier, S.W. and Chen S.Y.: *Heterocycles* 17 (1982).
6. Pelletier S.W., Mody, N.V. Jones A.J., and Benn M.H.: *Tetrahedron Letters* 3025 (1976).
7. Pelletier, S.W. and Djarmati, Z.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2626 (1976).
8. Yu, D. and Das, B.C.: *Planta Medica* 49, 85 (1983).
9. Katz, A. and Staechelin, E.: *Pharm. Acta Helv.* 54, 253 (1979).