

Mesaconitine 과 Hypaconitine 의 열분해

이현선 · 박신영 · 정보섭
서울대학교 약학대학
(Received January 12, 1990)

The Pyrolysis of Mesaconitine and Hypaconitine

Hyun Sun Lee, Shin Young Park and Bo-Sup Chung
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742

Abstract—The pyrolysis of mesaconitine and hypaconitine which are present as strongly toxic components in the raw aconite roots was performed.

C(15)-keto pyro type compounds **1, 4** were obtained by the pyrolysis of mesaconitine and hypaconitine, respectively and structures of those compounds were determined as 16-Epi-pyromesaconitine(**1**) and 16-Epi-pyrohypaconitine (**4**) having C(16)- α -OCH₃ on the basis of their spectral and chemical data.

Keywords: Mesaconitine, hypaconitine, pyrolysis, 16-Epi-pyromesaconitine, 16-Epi-pyrohypaconitine

附子は *Aconitum* 속 식물의 괴근으로서 예로부터 강심, 이뇨, 진통의 목적으로 사용되어온 중요한 생약이며, 그 맹독성으로 인하여 修治과정을 거친 후 그 毒性을 감소시켜 사용되고 있다.¹⁾ 맹독성분으로는 aconitine type 의 C₁₉-diterpene alkaloid 인 aconitine, mesaconitine, hypaconitine, jesaconitine 등을 들 수 있으며, 1950년대부터 부자의 수치과정에 의한 성분들의 화학적 변화 및 독성의 감소에 대한 연구가 진행되어 왔다.

Aconitine 의 열분해에 의한 pyroaconitine 의 생성은 epoxide 형성이나 ethylenic linkage 생성으로 설명되어 왔다.²⁾ 그러나 1958년 Shima 와 Amiya 가³⁾ acetoxy group 에 이웃하는 탄소에 붙어있는 수산기와 acetoxy group 사이에서 한 분자의 초산이 탈락하고 새로운 carbonyl group 이 생성됨을 보고한 이래로 aconitine 류에 대한 pyro type 의 연구가 진행되어, C(8)에 ester group 을 갖는 aconitine 류의 열분해는 C(15)에 수산기가 존재시 열분해산물은 keot form 으로 되며, 이제 까지 알려진 pyroaconitine, pyromesaconitine, pyrojesaconitine 은 C(16)의 methoxy 가 β 배위

로서 나타나고 있다.⁴⁾ 그러나 최근 katz 등은 C(16)의 methoxy group 의 입체배위가 α 배위로 된 16-Epi-desbenzoyl-pyroaconitine(**7**)을 보고한 바 있다.⁵⁾

저자 등은 부자의 수치과정 중 성분의 화학적 변화를 검토하기 위하여 mesaconitine 과 hypaconitine 에 대한 열처리를 행하였으며 C(16)의 methoxy group 이 α 배위를 하고 있는 16-Epi-pyromesaconitine 과 16-Epi-pyrohypaconitine 을 얻었기에 보고하는 바이다.

실험방법

실험재료—Mesaconitine 은 그늘돌쩌귀 *Aconitum uchiyamai*, hypaconitine 은 섬초오 *Aconitum napiforme* 로부터 분리하였고, NMR, IR, MS 등 여러 기기 data 로부터 동정하여 실험에 사용하였다.^{6,7)}

기기—UV 스펙트럼은 LKB(Biochrom) Ultraspec 4050 UV spectrophotometer 로, IR 스펙트럼은 Beckmann IR-20A spectrometer 를

사용하여 KBr disc 법으로 측정했다. NMR은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker WP-80SY와 AM-200SY spectrometer를 사용하였고, 질량스펙트럼은 Hewlett packard 5985B GC/MS system을 사용하였다. 발색은 Dragendorff 시약, anisaldehyde-H₂SO₄를 사용했다.

열분해조건—Mesaconitine(3) 약 2g을 180°C에서 30분, hypaconitine(5) 약 6g을 180°C에서 60분 동안 열처리했다. 열분해는 각각의 시료를 vial에 넣고 가스크로마토그래피용 오븐에서 상압하에 실시했다.

mesaconitine의 열분해산물인 16-Epi-pyr-omesaconitine(1)의 분리—위의 조건으로 열분해시킨 반응물을 CHCl₃:MeOH 용매로 30:1에서 10:1까지 순차적으로 용매의 극성을 증가시키면서 SiO₂ 컬럼크로마토그래피를 실시하며 주생성물인 Rf 0.2(CHCl₃:MeOH=15:1)의 단일 spot에 해당하는 분획을 모아 45°C 이하에서 농축하여 백색무정형의 물질인 Compound 1을 약 760 mg 얻었다.

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm; 230, 272, 280

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 3450, 1715, 1650, 1600, 1458, 1280, 1100, 756, 712

¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ ; 1.75~1.90(m), 2.37(s, N-CH₃), 3.26, 3.27, 3.30, 3.80(each s, OCH₃), 5.43(1H, d, J=4.8 Hz, C(14)- β -H), 7.43~7.61(m, 3H), 7.97~8.0(m, 2H)

MS m/z(rel. int.); 571(M⁺, 2.3), 540(M⁺-OCH₃, 100), 522(M⁺-OCH₃-H₂O, 21.7), 105(benzoyl cation)

¹³C-NMR and APT spectrum(CDCl₃, 50 MHz); Table I 참조

Compound 1의 알칼리 가수분해—Compound 1 약 200 mg을 5% KOH-aqueous MeOH(1:1)용액 10 ml에 녹이고 실온에서 10시간 반응시킨 후 증류수 50 ml를 가하고 CHCl₃ 30 ml로 3회 추출하였다. CHCl₃층을 증류수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 처리 후 농축하여 백색무정형의 물질 Compound 2를 얻었다. 남은 수층을 N-HCl 산성으로 하여 EtOAc로 추출하고 증류수로 세척한 후 농축하여 mp. 120~122°인 백색의 침상결정을 얻었으며, 이 물질은 IR과 ¹H-NMR 스펙트럼이 benzoic acid의 그것과 일치하였다. Compound 2

Table 1—¹³C-chemical shifts and assignments for 16-Epi-pyr-omesaconitine (1), 16-Epi-desbenzoylpyr-omesaconitine (2), mesaconitine (3), 16-Epi-pyr-hypaconitine (4), hypaconitine (5) and desbenzoylpyr-omesaconitine (6)^a

Carbon	1	2	3 ^b	4	5 ^b	6 ^b
1	83.8	83.7	83.2	86.3	85.0	84.1
2	32.9	32.7	35.9	26.0	26.4	34.2
3	71.7	71.3	70.8	35.0	34.9	71.8
4	43.9	44.0	43.5	40.0	39.3	43.6
5	48.0	47.9	46.5	49.0	48.2	47.1
6	84.1	84.2	82.4	84.3	83.1	83.7
7	40.9	41.0	44.3	41.3	44.5	42.3
8	49.4	49.4	91.8	49.5	91.9	43.3
9	38.8	38.7	43.8	38.9	43.8	48.5
10	44.8	44.8	40.9	45.2	41.1	41.2
11	51.4	51.4	50.0	51.5	49.9	51.0
12	34.2	34.2	34.2	33.0	36.3	35.2
13	77.4	77.4	74.1	77.6	74.1	76.0
14	78.5	77.5	78.9	78.8	78.8	78.2
15	211.4	211.4	78.9	211.6	78.8	210.6
16	86.2	86.2	90.1	86.3	90.1	89.1
17	62.9	62.9	62.2	63.4	62.1	61.8
18	76.6	76.3	75.8	80.4	80.1	77.0
19	49.8	49.8	49.4	56.5	56.0	49.1
N-CH ₂						47.6
CH ₃	42.1	42.0	42.4	42.4	42.6	13.4
1'	56.4	56.2	56.2	56.5	56.5	56.1
6'	57.9	57.8	57.9	58.0	57.9	57.8
16'	62.3	62.2	61.0	62.4	60.9	60.9
18'	59.2	59.1	59.0	59.3	59.0	59.3
C=O	166.0		166.0	166.2	166.1	
Ar. a	129.7		129.9	129.8	129.9	
b	129.5		129.6	129.6	129.6	
c	128.7		128.6	128.7	128.6	
d	133.6		133.2	133.7	133.2	

^a Chemical shifts in ppm downfield from TMS, solvent, CDCl₃

의 ¹H-과 ¹³C-NMR data는 다음과 같다.

¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ ; 1.60~1.78(m), 2.37(s, N-CH₃), 3.23, 3.28, 3.30, 3.74(each s, OCH₃), 4.23(d, J=4.8 Hz, C(14)- β -H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 50 MHz); Table I

Hypaconitine(5)의 열분해산물인 16-Epi-pyrohypaconitine(4)의 분리—CHCl₃ : MeOH (70 : 1 → 10 : 1) 용매로 SiO₂ 컬럼크로마토그래피를 행하여 Rf 0.27 (CHCl₃ : MeOH = 15 : 1)에 해당하는 분획으로부터 백색무정형의 물질 Compound 4를 약 300 mg 얻었다.

UV λ_{max}^{EtOH} nm ; 228, 272, 280

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ ; 3450(OH), 1720(C=O), 1280, 1100, 760

¹H-NMR(CDCl₃, 80 MHz) δ ; 1.68~1.9(m), 2.32(s, N-CH₃), 3.28(9H, s, 3×OCH₃), 3.80(3H, s, OCH₃), 5.44(1H, d, C(14)-β-H, J=4.8 Hz), 7.45~7.57(3H, m, ArH), 7.93~8.03(2H, m, ArH)

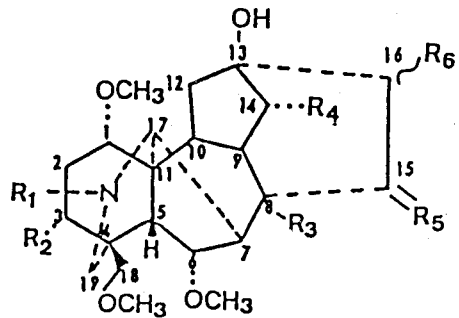
MS m/z ; 555(M⁺), 524(M⁺-OCH₃, base peak), 105(benzoyl cation)

¹³C-NMR and APT spectrum(CDCl₃, 50 MHz) ; Table I

결과 및 고찰

Compound 1은 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 등 여러 기기 data로부터 N-CH₃, 4개의 methoxy group, 1개의 benzoyl group을 갖는 것을 출발물질인 mesaconitine(3)과 비교함으로써 알 수 있다. 그러나 3의 경우 C(8)의 acetyl group의 ¹H-NMR의 signal이 1.38 ppm에서 singlet으로 나타나고 있으며, C(8)의 탄소가 ¹³C-NMR에서 91.8 ppm에서 나타나고 있다. 또한 MS 스펙트럼에서 C(8)의 acetyl group의 탈락에 기인되는 m/z 571, m/z 540의 peak를 볼 수 있었으나 열분해산물인 1에서는 이들의 signal들을 볼 수 없었다. 이는 열분해에 의해 C(8)의 acetyl group이 떨어져 나간 것을 보여주고 있다. 3의 C(15)-β-H는 4.4~4.5 ppm에서 나타나나 1에서는 볼 수 없었으며, 1의 ¹³C-NMR에서 211.4 ppm의 signal은 C(15)가 keto form으로 되어 있음을 보여주고 있다.

천연에 존재하는 C₁₉-diterpene alkaloid는 C(16)에 β 배위의 methoxy group을 가지고 있으며, 이제까지 알려진 pyrotype의 경우도 β 배위를 갖는 것으로 보고되어 왔다. 그러나 최근 katz 등은 α 배위를 하고 있는 16-Epi-desbenzoylpyr-



1: R ₁ =Me, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =OBz, R ₅ =O, R ₆ =α-OMe
2: R ₁ =Me, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =O, R ₆ =α-OMe
3: R ₁ =Me, R ₂ =OH, R ₃ =OAc, R ₄ =OBz, R ₅ =α-OH, R ₆ =β-OMe
4: R ₁ =Me, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OBz, R ₅ =O, R ₆ =α-OMe
5: R ₁ =Me, R ₂ =H, R ₃ =OAc, R ₄ =OBz, R ₅ =α-OH, R ₆ =β-OMe
6: R ₁ =Et, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =O, R ₆ =β-OMe
7: R ₁ =Et, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =O, R ₆ =α-OMe

Fig. 1.—Structures of pyrolytic products of aconitine type C₁₉-diterpene alkaloids

oaconitine(7)을 보고한 바 있으며 desbenzoylpyroaconitine(6)의 경우 Ha-C(12)는 2.05~2.40 ppm, He-C(12)는 2.41~2.49 ppm에서 나타나는 반면 그의 입체 이성체인 7의 경우 Ha과 He은 2.75~2.84 ppm, 1.64~1.74 ppm에서 multiflet으로 나타나고 있다.⁵⁾

1과 그의 알칼리 가수분해물인 2의 ¹H-NMR 스펙트럼은 3에서 볼 수 없었던 signal을 각각 1.75~1.90 ppm, 1.60~1.78 ppm에서 보여준다. 이는 앞에서 언급한 He-C(12)의 signal에 해당되며 C(11)-H, Ha-C(12)과 coupling, H-C(8)과 β-H-C(16)과 long-rang coupling(W-coupling)을 함으로써 multiflet으로 나타나고 있다. 이같은 현상은 C(16)의 methoxy group이 α 배위를 함으로써 D-ring이 chair form으로 안정화되며, 이 때 C(15)의 Ketone의 anisotropic effect의 영향으로 He-C(12)의 chemical shift가 C(16)-β-OCH₃일 때(D-ring이 boat form으로 존재함)보다 고자장으로 이동되어 1.75~1.90 ppm(1.60~1.78 ppm)에서 나타나고 C(14)-β-H는 3보다 약 0.6 ppm 저자장이동하여 나타나는 것으로 설명할 수 있다.

또한 C(16)의 입체배위는 ¹³C-NMR에서도 그 차이를 볼 수 있다. Compound 1과 2의 chemical shift는 86.2 ppm으로 6의 89.1 ppm보다 약 3 ppm, C(16)의 methoxy carbon은 62.3 ppm,

62.2 ppm 으로 6의 그것보다 약 1.3 ppm 저자장이 동되어 나타나고 있다. 이상의 결과로서 Compound 1과 2는 C(16)의 methoxy group이 α 배위를 갖는 pyro-type으로 16-Epi-pyromesaconitine(1)과 16-Epi-desbenzoyl-pyromesaconitine(2)으로 구조를 결정했다.

Compound 4는 211.6 ppm의 ^{13}C -NMR signal과 1720 cm^{-1} 에서의 IR 흡수로서 carbonyl group을 가지고 있음을 알 수 있다. ^1H -NMR에서 acetyl group은 볼 수 없었으며, 그외 다른 resonance는 출발물질인 hypaconitine(5)의 그것과 유사했다. 이같은 기기 data는 1과 2에서 언급한대로 C(8)의 acetyl group이 탈락하고 C(15)가 keto form으로된 pyro-type임을 보여준다. C(16)의 입체배위는 16번 탄소와 C(16)의 methoxy 탄소의 chemical shift가 86.3 ppm과 62.4 ppm으로 1의 그것과 거의 일치하였다. 이상의 결과로 Compound 4 역시 C(15)-keto, C(16)- α -methoxyl을 갖는 16-Epi-pyrohypaconitine으로 그 구조를 결정했다.

결 론

맹독성의 C_{19} -diterpene alkaloid인 mesaconitine과 hypaconitine을 열분해시켜 각각에 해당하는 Compound 1과 4를 얻었다.

1과 4를 IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS 등의 spectrometry로 구조를 확인한 결과, C(8)의 acetoxy group이 탈락하고 C(15)에 새로운 car-

bonyl이 생성된 pyro-type을 보여주었다. 또한 이제까지 알려진 pyro-type은 C(16)의 methoxy group이 β 배위로 존재하는데 반해, 1과 4는 α 배위를 갖는 것으로 나타났다.

1은 16-Epi-pyromesaconitine($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_9$), 1의 알칼리 가수분해물인 2는 16-Epi-desbenzoyl pyrohypaconitine, 4는 16-Epi-pyrohypaconitine($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_8$)으로 그 구조를 결정했다.

문 헌

- 1) Namba, T.: Coloured illustrations of WAKAN-YAKU, Vol. 1, 92 (1980).
- 2) McCaldin, D.J. and Marion, L.: The Nature of Pyroaconitine, *Can. J. Chem.*, **37**, 1071 (1959).
- 3) Shima, T. and Amiya, T.: Aconite Alkaloids-On Pyrolytic Products of Aconitine, Oxonitine and their Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **31**, 657 (1958).
- 4) Keith, L.H. and Pelletier, S.W.: The Pyrolysis and Structure of Jesaconitine. *J. Org. Chem.*, **33**, 2497 (1968).
- 5) Katz, L.H. and Rudin, H.: Mild Alkaline Hydrolysis of Aconitine. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2017 (1984).
- 6) Chung, B.S., Lee, H.K. and Lee, H.S.: Alkaloids of *Aconitum uchiyamai*. *Kor. J. Pharmacog.*, **19**, 177 (1988).
- 7) Chung, B.S. and Lee, H.K.; *Kor. J. Pharmacog.*, **18**, 103 (1987).
- 8) Pelletier, S.W.: Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives vol. 2, p. 393, p. 419 (1984).