

## 양강으로부터 COX-2 억제활성물질의 분리

강삼식,\* 김주선, 손건호,<sup>1</sup> 김현표,<sup>2</sup> 장현욱<sup>3</sup>

서울대학교 천연물과학연구소, <sup>1</sup>안동대학교 식품영양학과,

<sup>2</sup>강원대학교 약학대학, <sup>3</sup>영남대학교 약학대학

### Isolation of COX-2 Inhibitors from *Alpinia officinarum*

Sam Sik Kang,\* Ju Sun Kim, Kun Ho Son,<sup>1</sup> Hyun Pyo Kim,<sup>2</sup> and Hyeun Wook Chang<sup>3</sup>

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460,

<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Andong National University, Andong 760-749,

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, and

<sup>3</sup>College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

**Abstract** – By bioassay-guided fractionation followed by chromatographic separation of the MeOH extract of *Alpinia* Rhizome, five COX-2 inhibitors were isolated and characterized as pinocembrin, galangin 3-methyl ether, galangin, kaempferid, and 5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone.

**Key words** – *Alpinia* Rhizome, Zingiberaceae, COX-2 inhibitor, pinocembrin, galangin 3-methyl ether, galangin, kaempferid, 5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone

저자 등은 새로운 항염증제를 개발할 목적으로 230여종의 생약에 대하여 COX-2 억제활성에 관하여 검색을 실시한 바 있다.<sup>1)</sup> 그 결과로 COX-2 억제활성을 나타내는 수종의 생약중 정향 및 오수유로부터 활성 성분으로 eugenol과 rutaecarpine을 각각 분리 보고한 바 있다.<sup>2,3)</sup> 계속된 연구의 일환으로 양강(*Alpinia officinarum* Hance, Zingiberaceae)의 MeOH extract가 강한 활성이 있음을 알고 이를 bioassay-guided fractionation법으로 유효성분을 추적하여 활성물질들을 분리하고 화학구조를 규명한 결과를 기술하고자 한다.

**실험재료** – 경상북도 안동시 산득약업사에서 구입하여 사용하였다. 본 검체의 표준품은 서울대학교 천연물과학연구소에 보관중이다.

**시약 및 기기** – 용접은 Mitamura-Riken apparatus를 사용하여 측정하였으며, 보정하지 않았다. IR spectrum은 JASCO FT/IR-5300 spectrometer를 사용하여 KBr법으로 측정하였다. NMR spectrum은 Varian의 Gemini 2000(300MHz)을 사용하여 측정하였고, mass spectrum은 Hewlett-Packard의 5989B를 사용하여 측정하였다. TLC는 silica gel 60F<sub>254</sub> (Mer-

ck)을 사용하였다.

**추출 및 분획** – 양강을 80% MeOH로 실온에서 추출하여 얻은 MeOH extract를 농축한 후 증류수를 가하여 현탁시킨 후 hexane, EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 분획을 실시하였다. 각 분획에 대하여 활성을 검색한 결과 hexane과 EtOAc분획이 강한 활성을 나타내었다. 따라서 활성성분을 분리하기 위하여 양강 2.75 kg을 80% MeOH로 실온에서 추출하여 얻은 MeOH extract를 농축하고 증류수를 가하여 현탁시킨 후 hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 분획을 실시하였다. Hexane분획 53.7 g을 silica gel column(Merck, 7734)에 걸고 hexane-EtOAc로 gradient elution시켜 12개의 소분획(001H-F1~001H-F12)으로 나누었다. 마찬가지로 CHCl<sub>3</sub>(70 g) 및 EtOAc분획(38.1 g)도 silica gel column(Merck, 7734)에 각각 걸고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 및 EtOAc-MeOH로 gradient elution시켜 각각 13개(001C-F1~001C-F13) 및 9개(001E-F1~001E-F9)의 소분획으로 나누고 이들 소분획들을 활성검색한 결과 강한 활성을 나타낸 소분획들을 다시 silica gel column chromatography를 실시하여 활성물질을 분리하였다.

\*교신저자 : Fax 02-743-3323

**CHCl<sub>3</sub> 분획의 column chromatography** - 위에서 얻은 소분획 중 가장 활성이 강한 001C-F9분획을 silica gel column(Merck, 7734)에 걸고 hexane-EtOAc로 gradient elution시켜 11개의 소분획(001C-F9-001~F9-011)으로 나누고 활성검색을 실시하였다. 이들 소분획으로부터 4개의 결정(K001~K004)을 얻었다.

**화합물 K001** - MeOH로 재결정을 반복하여 침상 결정을 얻었다. mp 194~195°C, <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.83(1H, dd, *J*=3.0, 17.1Hz, H-3eq), 3.09(1H, dd, *J*=13.2, 17.1Hz, H-3ax), 5.43(1H, dd, *J*=3.0, 13.2Hz, H-2), 6.00(2H, s, H-6,8), 7.40~7.46(5H, m, H-2',3',4',5',6'), 12.05(1H, s, 5-OH); EIMS, *m/z*(rel. int., %) 256[M]<sup>+</sup> (85.6), 255[M-H]<sup>+</sup> (52.5), 238(7.6), 179[M-ring B]<sup>+</sup> (100), 153[A<sub>1</sub>+H]<sup>+</sup> (25.8), 152[A<sub>1</sub>]<sup>+</sup> (93.2), 124[A<sub>1</sub>-CO]<sup>+</sup> (63.6), 104[B<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (19.1), 96(27.1), 78(26.3), 69(34.7).

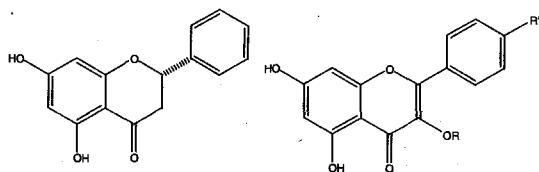
**화합물 K002** - MeOH로 재결정을 반복하여 황색 무정형분말을 얻었다. mp>300°C, IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> 3400, 3164(OH), 1649(α,β-unsaturated C=O), 1611, 1572, 1497, 1223, 1163 cm<sup>-1</sup>; UV, λ<sub>max</sub> (MeOH) 267, 312 (sh), 344 nm; (MeONa) 277, 354 nm; (AlCl<sub>3</sub>) 250, 278, 334, 400 nm; (AlCl<sub>3</sub>+HCl) 279, 331, 401 nm; (NaOAc) 276, 371 nm; (NaOAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) 268, 346 nm; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 3.80(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.22 (1H, d, *J*=2.1Hz, H-6), 6.46(1H, d, *J*=2.1Hz, H-8), 7.57~7.59(3H, m, H-3',4',5'), 7.99~8.03 (2H, m, H-2',6'), 12.58(1H, s, 5-OH); EIMS, *m/z* (rel. int., %) 284[M]<sup>+</sup> (100), 283[M-H]<sup>+</sup> (99), 266 [M-

H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (24), 241[M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (8.9), 213[M-COCH<sub>3</sub>-CO]<sup>+</sup> (5.1), 152[A<sub>1</sub>]<sup>+</sup> (11.9), 105[B<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (22.9), 77(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup> (33.5).

**화합물 K003** - MeOH로 재결정을 반복하여 황색 판상내지 침상결정을 얻었다. mp 223~4°C, IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> 3339(OH), 1653(α,β-unsaturated C=O), 1626, 1607 (aromatic C=C), 1314, 1165 cm<sup>-1</sup>; UV, λ<sub>max</sub> (MeOH) 267, 305(sh), 359 nm; (MeONa) 281, 333(sh), 411 nm; (AlCl<sub>3</sub>) 250, 274, 304(sh), 339, 417 nm; (AlCl<sub>3</sub>+HCl) 249, 274, 302(sh), 337, 417 nm; (NaOAc) 276, 384 nm; (NaOAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) 268, 306(sh), 360 nm; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 6.21(1H, d, *J*=2.1Hz, H-6), 6.47(1H, d, *J*=2.1Hz, H-8), 7.47~7.58(3H, m, H-3',4',5'), 8.13~8.17(2H, m, H-2',6'), 12.36(1H, s, 5-OH); EIMS, *m/z*(rel. int., %) 270 [M]<sup>+</sup> (100), 269[M-H]<sup>+</sup> (59.3), 242[M-CO]<sup>+</sup> (14.4), 213[M-CO-HCO]<sup>+</sup> (18.2), 152[A<sub>1</sub>]<sup>+</sup> (5.5), 105[B<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (45.8), 77(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup> (80.5).

**화합물 K004** - MeOH로 재결정을 반복하여 미황색 침상결정을 얻었다. mp 228~9°C, IR, ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> 3400, 3322(OH), 1655(α,β-unsaturated C=O), 1626, 1601, 1510, 1175 cm<sup>-1</sup>; UV, λ<sub>max</sub> (MeOH) 267, 365 nm; (MeONa) 280, 411 nm; (AlCl<sub>3</sub>) 270, 304(sh), 350, 425 nm; (AlCl<sub>3</sub>+HCl) 270, 304(sh), 346, 419 nm; (NaOAc) 275, 299(sh), 383 nm; (NaOAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) 268, 319(sh), 365 nm; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 3.84(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.19(1H, d, *J*=2.1Hz, H-6), 6.45(1H, d, *J*=2.1Hz, H-8), 7.11(2H, d, *J*=9.3 Hz, H-3',5'), 8.13(2H, d, *J*=9.3Hz, H-2',6'), 12.43 (1H, s, 5-OH); EIMS, *m/z*(rel. int., %) 300[M]<sup>+</sup> (100), 285 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (17.4), 272[M-CO]<sup>+</sup> (2.7), 257 [M-CH<sub>3</sub>-CO]<sup>+</sup> (8.8), 229[M-CH<sub>3</sub>-2CO]<sup>+</sup> (9.6), 153 [A<sub>1</sub>+H]<sup>+</sup> (2.0), 135[B<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (9.4).

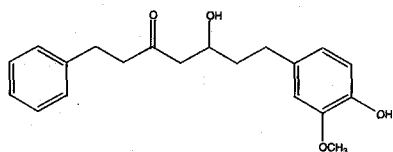
**EtOAc 분획의 column chromatography** - EtOAc 분획을 silica gel column에 걸고 EtOAc-MeOH로 gradient elution시켜 얻은 9개의 소분획(001E-F1~F9)중 활성을 나타내는 소분획 F5를 다시 silica gel column(Merck, 7734)에 걸어 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH로 gradient elution시켜 9개의 소분획(001E-F5-001~009)을 얻었다. 이중 소분획 F5-003으로부터 화합물을 얻고 이를 위에서 얻은 화합물 K002와 동일한 화합물임을 확인하였다. 또한 F5-004, 005와 동일한 TLC pattern을 나타내는 CHCl<sub>3</sub>분획의 001C-F9-005분획을 합하여 silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH gradient; hexane-EtOAc gradient) 및 Sephadex LH-20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Me



K001

K002 R = CH<sub>3</sub> R' = H

K003 R = R' = H

K004 R = H R' = OCH<sub>3</sub>

K005

OH=1 : 1) column chromatography를 반복 실시하여 화합물 K005를 단리하였다.

**화합물 K005** - mp 60~61°C, <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40~1.80(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.40~2.92 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 3.87(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.04(1H, septet, J=3.9Hz, H-5), 6.66~6.83(3H, m, aromatic H), 7.15~7.30(5H, m, aromatic H); EIMS, m/z(rel. int., %) 328[M]<sup>+</sup> (83), 310[M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (35), 180(24), 148(24), 137(100), 105(53), 91(61); <sup>13</sup>C-NMR(75.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 31.4(C-1), 45.0(C-2), 211.2(C-3), 49.2(C-4), 66.8(C-5), 38.3(C-6), 29.5(C-7), 140.6(C-1'), 128.2(C-2', 6'), 128.5(C-3', 5'), 126.2(C-4'), 133.7(C-1''), 111.0(C-2''), 146.4(C-3''), 143.7(C-4''), 114.2(C-5''), 120.9(C-6''), 55.8(OCH<sub>3</sub>).

**COX-2 활성검색** - 전보<sup>1)</sup>와 동일한 방법으로 검색하였다.

## 결과 및 고찰

양강의 MeOH엑스 및 이를 분획하여 얻은 hexane, EtOAc 및 물분획의 COX-2억제활성 검색결과는 Table I과 같다. 이 표에서 볼 수 있는 바와 같이 양강의 유기용매 층에 활성이 있음을 알고 MeOH 엑스를 다시 hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc 및 물분획으로 나누고, 유기용매 분획을 silica gel column chromatography를 실시하여 얻은 소분획들을 활성검색한 결과 80% 이상 강한 억제활성을 보인 소분획들에 대한 결과를 Table I에 나타내었으며, 이들 소분획으로부터 활성물질들을 분리하기 위하여 column chromatography를 실시하여 5종의 화합물들을 단리하였다.

K001의 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY spectrum을 보면 δ 5.43에서 하나의 proton이 doublet of doublets (J=3.0, 13.2Hz)로 나타나고, δ2.83(dd, J=3.0, 17.1 Hz)과 δ3.09(dd, J=13.2, 17.1Hz)에서 각각 cross peak를 나타내는 methylene proton에 기인하는 signal들이 나타나고 있어 flavanone의 기본골격을 가지고 있는 것으로 추정되었다.<sup>4)</sup> 이들 flavanone의 특징적인 signal들 외에 ring A의 meta coupling하고 있는 H-6과 H-8이 δ6.00에서 singlet로 나타나고, ring B는 δ7.40~7.46에서 multiplet로 나타나고 있으므로 A환은 5,7-dihydroxy group을 가지고 있으며, B환은 치환기가 없음을 알았다. δ12.05에서 5-OH signal이 나타나는 것으로 보아 이 OH는 peri위치의 carbonyl group과 수소결합하고 있음을 알 수 있다. Mass spec-

**Table I.** Inhibition of PGD<sub>2</sub> formation of the activated BMMC by the extract, fractions and isolates from *Alpinia officinarum*

Extract/Fractions/Isolates	% Inhibition of PGD <sub>2</sub> formation
MeOH extract	77
Hexane fraction	100
EtOAc fraction	100
H <sub>2</sub> O fraction	40.2
001E-F3	83
001E-F5	87
001C-F5	84
001C-F7	82
001C-F9	85
001H-F10-004	100
001C-F9-003	100
001C-F9-005100	100
001E-F5-001	100
001E-F5-002	100
001E-F5-003	100
001E-F5-004	100
001E-F5-005	98
K001(Pinocembrin)	52
K002(Galangin 3-methyl ether)	89
K003(Galangin)	100
K004(Kaempferid)	100
K005[5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone]	72

All samples were tested at 2.5 μg/ml.

trum을 보면 분자이온 peak가 m/z 256에서 강하게 나타나며, [M-H]<sup>+</sup>가 m/z 255에서, [M-ring B]<sup>+</sup>이 m/z 179에서 base peak로 나타나고 있다. 이들 fragment ion들 외에도 [A<sub>1</sub>]<sup>+</sup>이 m/z 152에서, [B<sub>3</sub>]<sup>+</sup>이 m/z 104에서 나타나고 있다. 이와 같은 사실로도 ring A에 2개의 OH가 존재하며 ring B에는 치환기가 없음을 알 수 있다. 따라서 이 화합물은 flavanone의 일종인 pinocembrin임을 알았다. Pinocembrin은 *Alpinia katsumadai*로부터 1983년 처음으로 분리보고된 바 있으나<sup>5,6)</sup> 이 식물로부터는 처음으로 분리된 물질이다. K002의 IR spectrum을 보면 3400~3164 cm<sup>-1</sup>에서 OH에 기인하는 강한 흡수band가 나타나며, 1649 cm<sup>-1</sup>에서 α,β-unsaturated C=O, 1611, 1572, 1497 cm<sup>-1</sup>에서 aromatic C=C, 1223 cm<sup>-1</sup>에서 aromatic C-O, 1163 cm<sup>-1</sup>에서 phenolic OH에 기인하는 흡수band들이 나타나는 것으로 보아 flavonoid계 화합물로 추정되었다. UV spectrum을 보면 344 nm에서 band I의 극대peak가 나타나는 것으로 보아 flavone 또는 3-

OH가 치환된 flavonol계 물질로 추정된다. NaOAc에 의해 band II가 9 nm 장파장 이동되어 276 nm에서 나타나는 것으로 보아 7-OH가 존재함을 알 수 있으며, AlCl<sub>3</sub>에 의해 54 nm 장파장 이동하여 band I이 400 nm에서 나타나는 것으로 보아 5-OH가 존재함을 알 수 있었다. 또한 AlCl<sub>3</sub>/HCl에 의해 AlCl<sub>3</sub>에서 측정 한 spectrum과 거의 일치되는 흡수 spectrum을 나타내는 것으로 ortho-dihydroxy group은 존재하지 않음을 추정할 수 있으며 이와 같은 사실은 NaOAc/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>에 의해서 spectrum의 변화가 거의 없는 것으로도 알 수 있었다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum을 보면 δ3.80에서 하나의 OCH<sub>3</sub>에 기인한 singlet signal이 나타나고, δ6.22와 δ6.46에서 meta coupling하고 있는 H-6과 H-8이 각각 J=2.1Hz의 doublet로 나타나며, δ7.57~7.59와 δ7.99~8.03에서 각각 multiplet로 H-3',4',5' 및 H-2',6'가 나타나는 외에 δ12.58에서 5-OH가 나타나는 것으로 보아 이 화합물은 5,7-dihydroxy-3-methoxyflavone으로 추정되었다. 이와 같은 추정은 이 화합물의 mass spectrum으로 확정할 수 있었다. 즉 분자이온 peak가 m/z 284에서 base peak로 나타나며, 이로부터 H가 탈리되어 생성된 [M-H]<sup>+</sup>이 m/z 283에서 강하게 나타난다. 또한 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>가 m/z 266에서, [M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>가 m/z 241에서 나타나고 있다. 이외에도 [A<sub>1</sub>]<sup>+</sup>이 m/z 152에서, [B<sub>2</sub>]<sup>+</sup>가 m/z 105에서 나타나므로 ring A에 2개의 OH가 존재하며 C-3에 OCH<sub>3</sub>가 존재함을 알 수 있었다. 따라서 이 화합물은 5,7-dihydroxy-3-methoxyflavone 즉 galangin-3-methyl ether로 결정하였다. 이 화합물은 이미 이 식물로부터 분리 보고된 바 있다.<sup>7)</sup> K003의 IR spectrum도 3339 cm<sup>-1</sup>에서 OH, 1653 cm<sup>-1</sup>에서 α,β-unsaturated C=O, 1626, 1607 cm<sup>-1</sup>에서 aromatic C=C, 1165 cm<sup>-1</sup>에서 phenolic OH에 기인하는 흡수 band들이 나타나는 것으로 보아 flavonoid계 화합물로 추정할 수 있다. UV spectrum을 보면 267과 359 nm에서 각각 band II 및 band I이 나타나는 것으로 보아 flavonol계 화합물로 추정할 수 있다. MeONa에 의해 band I이 411 nm에서 나타나며, NaOAc에 의해 band II가 11 nm 장파장 이동하여 276nm에서 나타나므로 7-OH의 존재를 추정할 수 있다. AlCl<sub>3</sub>에 의해 band I이 58 nm 장파장 이동하여 417 nm에서 나타나며 AlCl<sub>3</sub>/HCl에 의해서 변화가 없고 NaOAc/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>에 의해서도 band I이 장파장 이동하지 않으므로 ortho-dihydroxy group의 존재는 추정할 수 없다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum을 보면 앞서 언급한 galangin 3-methyl ether과 매

우 유사함을 보여주고 있다. 즉 methoxyl group에 기인한 signal이 나타나지 않고 나머지 signal들의 splitting pattern이나 coupling constant가 거의 일치하므로 이 화합물은 3,5,7-trihydroxyflavone 즉 galangin으로 추정되었으며, 이와 같은 사실은 이 화합물의 mass spectrum의 해석으로 확인하였다. 즉 [M]<sup>+</sup>가 m/z 270에서 base peak로 나타나며, [M-H]<sup>+</sup>가 m/z 269에서, [M-CO]<sup>+</sup>가 m/z 242에서, [A<sub>1</sub>]<sup>+</sup>가 m/z 152에서, [B<sub>2</sub>]<sup>+</sup>가 m/z 105에서 각각 나타나는 것으로 이를 확정할 수 있었으며 이 화합물도 이미 이 식물로부터 분리 보고된 바 있다.<sup>5,6)</sup> K004의 IR spectrum도 galangin의 IR spectrum과 매우 유사하므로 flavonoid로 추정되었다. 즉 3400, 3322 cm<sup>-1</sup>에서 OH, 1655 cm<sup>-1</sup>에서 α, β-unsaturated C=O, 1626, 1601, 1510 cm<sup>-1</sup>에서 aromatic C=C, 1175 cm<sup>-1</sup>에서 phenolic OH에 기인하는 흡수 band들이 나타나고 있다. 또한 UV spectrum도 band II가 267 nm에서, band I이 365 nm에서 나타나며 shift reagent에 의한 spectrum의 변화는 galangin과 일치하므로 같은 기본골격을 가진 화합물로 추정되었다. 그러나 이 화합물의 <sup>1</sup>H-NMR spectrum을 보면 ring A에 기인하는 signal은 galangin과 일치하나 ring B에는 하나의 OCH<sub>3</sub>에 기인하는 singlet가 δ3.84에서 나타나고 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> type의 aromatic proton들이 각각 δ7.11(2H, d, J=9.3Hz, H-3',5')과 δ8.13(2H, d, J=9.3Hz, H-2',6')에서 나타나므로 하나의 methoxyl group이 C-4' 위치에 결합되어 있음을 알았다. Mass spectrum도 이를 증명하고 있다. 즉 [M]<sup>+</sup>이 m/z 300에서 base peak로 나타나며, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>이 m/z 285에서 나타나고 있다. 이외에도 [A<sub>1</sub>+H]<sup>+</sup>과 [B<sub>2</sub>]<sup>+</sup>이 각각 m/z 153 및 m/z 135에서 나타나므로 ring B에 하나의 methoxyl group이 존재함을 알 수 있다. 따라서 이 화합물은 3,5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone 즉 kaempferid로 결정하였다. 이 화합물도 이미 이 식물로부터 분리 보고된 바 있다.<sup>7,8)</sup> K005는 지금까지 언급한 물질들과는 달리 <sup>1</sup>H-NMR spectrum 상에서 δ1.40~1.80과 δ2.40~2.92에서 각각 2H 및 8H에 해당하는 CH<sub>2</sub>에 기인하는 multiplet들이 나타나고, δ3.87에서 OCH<sub>3</sub>에 기인하는 singlet외에, δ4.04에서 oxygenated methine proton이 septet (J=3.9Hz)로 나타나고 있다. 이외에도 δ6.66~6.83(3H)과 δ7.15~7.30(5H)에서 2개의 phenyl ring proton들에 기인하는 multiplet들이 나타나는 것으로 보아 *Alpinia*속 식물에 널리 분포하고 있는 diarylheptanoid로 추정되었다. Mass spectrum을 보면 m/z 328에서 분자이온

에 해당하는 강한 ion peak가 나타나며 이로부터 몰이 떨어진  $[M-H_2O]^+$  가  $m/z$  310에서 나타나고 있다. 이외에도 McLafferty rearrangement에 의해 생성된 fragment ion이  $m/z$  148에서 나타나며, benzylic cleavage에 의해 생성된 fragment ion들이  $m/z$  137과  $m/z$  91에서 나타나 이 화합물은 5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone 으로 결정할 수 있었으며 이 화합물의  $^{13}C$ -NMR data도 문헌치와 일치함을 알았다. 이 화합물은 Kiuchi등이 1982년에 prostaglandin biosynthesis inhibitor로 분리 보고한 바 있다.<sup>9)</sup> 또한 최근에는 강한 항산화 억제활성도 있음이 보고<sup>10)</sup> 되었으나 COX-2 억제활성은 처음으로 밝혔다.

이들 순수 화합물들에 대한 COX-2 억제활성을 검색한 결과 Table I에서 보는 바와 같이 galangin 및 kaempferid가 2.5  $\mu$ g/ml에서 100% 억제활성을 나타내며, galangin 3-methyl ether도 강한 억제활성을 나타내나, pinocembrin과 5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone은 약한 억제활성을 보임을 알았다. 이들 화합물들 중 galangin은 이미 강력한 COX 억제활성( $IC_{50}$  5.5  $\mu$ M) 이 있음이 보고<sup>11,12)</sup> 되었으며, 이외에도 항산화,<sup>10,13)</sup> lipoxygenase ( $IC_{50}$  150  $\mu$ M) 및 prostaglandin synthase ( $IC_{50}$  120  $\mu$ M) 억제활성,<sup>14)</sup> 항virus활성,<sup>15)</sup> methoxyresorufin O-demethylase활성,<sup>16)</sup> 유전자독성 억제활성<sup>17,18)</sup> 등이 있음이 보고되었다. 또한 pinocembrin도 lipid peroxidation억제활성<sup>19)</sup>이 보고된 바 있으나, kaempferid 및 galangin 3-methyl ether과 마찬가지로 COX-2 억제활성은 처음으로 밝혔다.

## 사 사

본 연구는 보건복지부의 보건의료기술연구 개발사업(HMP-96-D-1-1001) 연구비에 의해 수행되었기에 감사의 말씀을 드립니다.

## 인용문헌

- Moon, T.C., Chung, K.C., Son, K.H., Kim, H.P., Kang, S.S., and Chang, H.W. (1998) Screening of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors from Natural Products. *Yakhak Hoeji* 42: 214-219.
- Son, K.H., Kwon, S.Y., Kim, H.P., Chang, H.W., and Kang, S.S. (1998) Constituents from *Syzygium aromaticum* Merr. et Perry. *Nat. Prod. Sci.* 4: 263-267.
- Kang, S.S., Kim, J.S., Son, K.H., Kim, H.P. and Chang, W.H. (1999) Cyclooxygenase-2 Inhibitor from *Evodia rutaecarpa*. *Nat. Prod. Sci.* 5: 65-69.
- Marham, K.R. (1982) *Techniques of Flavonoid Identification*. Academic Press, pp. 72-85.
- Kuroyanagi, M., Noro, T., Fukushima, S., Aiyama, R., Ikuta, A., Itokawa, H. and Morita, M. (1983) Studies on the Constituents of the Seeds of *Alpinia katsumadai* Hayata. *Chem. Pharm. Bull.* 31: 1544-1550.
- Yang, Y., Kinoshida, K., Koyama, K., Takahashi, K., Tai, T., Nunoura, Y. and Watanabe, K. (1999) Antiemetic Principles of *Alpinia katsumadai* Hayata. *Nat. Prod. Sci.* 5: 20-24.
- Bleier, W. and Chirikdjan, J.J. (1972) Uber die Flavonoide von *Rhizoma Galangae*(*Alpinia officinarum* Hance). *Planta Med.* 22: 145-151.
- Tunmann, P. and Tkotz, H. (1972) Flavonols and Sterol Glycosides in the Root of *Alpinia officinarum* Hance. *Z. Naturforsch.* 27B: 323-324.
- Kiuchi, F., Shibuya, M. and Sankawa, U. (1982) Inhibitors of Prostaglandin Biosynthesis from *Alpinia officinarum*. *Chem. Pharm. Bull.* 30: 2279-2282.
- Shen, J., Zhang, H.Y., Xu, B. and Pan, J.X. (1998) The Antioxidative Constituents of Rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Nat. Prod. Res. Devel.* 10: 33-36.
- Wagner, H. (1989) Search for new Plant Constituents with Potential Antiphlogistic and Antiallergic Activity. *Planta Med.* 55: 235-241.
- Wurm, G., Baumann, J. and Geres, U. (1982) Beeinflussung des Arachidonsaurestoffwechsels durch Flavonoide. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 122: 2062-2068.
- Miyake, T. and Shibamoto, T. (1997) Antioxidative Activities of Natural Compounds Found in Plants. *J. Agric. Food. Chem.* 45: 1819-1822.
- Baumann, J., Bruchhausen, F.v. and Wurm, G. (1980) Flavonoids and Related Compounds as Inhibitors of Arachidonic Acid Peroxidation. *Prostaglandins* 20: 627-639.
- Meyer, J.J.M., Afolayan, A.J., Taylor, M.B. and Erasmus, D. (1997) Antiviral Activity of Galangin isolated from the Aerial Parts of *Helichrysum aureo-nitens*. *J. Ethnopharmacol.* 56: 165-169.
- Zhai, S.P., Dai, R., Wei, X.X., Friedman, F.K. and Vestal, R.E. (1998) Inhibition of Methoxyresorufin O-demethylase Activity by Flavonoids in Human Liver Microsomes. *Life Sci.* 63: PL119-123.
- Sohn, S.J., Huh, I.H., Au, W.W., and Heo, M.Y. (1998) Antigenotoxicity of Galangin against N-methyl-N-nitrosourea. *Mutat. Res.* 402: 231-236.
- Sohn, S.J., Huh, I.H., Au, W.W., and Heo, M.Y. (1998)

- Antigenotoxicity of Galangin and its Action Mechanism. *Environ. Mutagens Carcinog.* 18: 77-82.
19. Santos, A.C., Uyemura, S.A., Lopes, J.L.C., Bazon, J.N., Mingatto, F.E. and Curti, C. (1998) Effect of Naturally Occurring Flavonoids on Lipid Peroxidation and Membrane Permeability Transition in Mitochondria. *Free Radical Biol. Med.* 24: 1455-1461.
- (1999년 1월 10일 접수)