

## 오동나무꽃의 항암성분

오좌섭 · 문형인\* · 지옥표

성균관대학교 약학대학 생약학연구실

### Cytotoxic Compounds from the Flowers of *Paulownia coreana*

Joa Sub Oh, Hyung In Moon\* and Ok Pyo Zee

Pharmacognosy Lab, College of Pharmacy, SungKyunKwan University, Suwon 440-746, Korea

**Abstract** – In search for plant-derived cytotoxic compounds, it was found that the  $\text{CHCl}_3$  and EtOAc extracts obtained from the flowers of *Paulownia coreana* Uyeki (Scrophulariaceae) exhibited significant cytotoxic activity against human tumor cell lines, A549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498, and HCT15. Activity-guided fractionation on the basis of the inhibitory activity against the growth of human tumor cell lines, *in vitro*, and repeated column chromatography afforded several cytotoxic compounds from *P. coreana*. The structures and stereochemistry of these compounds were established, on the basis of analysis of spectra including IR, UV, EI-MS,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and some chemical transformations, as Compound PCC1 (2-hydroxy-4(15),11(13)-eudesmadien-8 $\beta$ ,12-olide), Compound PCC2(2,3-dihydro-4-hydroxy-1(15),11(13)-xanthadien-8 $\beta$ ,12-olide), Compound PCE1 (chrysophanol), Compound PCE2 (emodin), Compound PCE3 (physcion). Cytotoxic activity of compounds obtained from *P. coreana* on five tumor cells lines was evaluated by procedure of SRB methods.

**Key words** – *Paulownia coreana*, cytotoxic compound, SRB methods

항암 화학요법에 의한 암의 치료는 약 50년의 역사를 가지고 있으며, 현재 항암제로 사용되고 있는 약물들의 대부분은 크게 두 가지의 문제점을 가지고 있다. 그 중 하나는 과량의 약물투여로 인해 부수적으로 수반되는 정상세포에 대한 독성의 문제이고 또 다른 하나는 사용하는 항암제가 처음에는 암세포에 대한 독성의 효과가 있다 하더라도 치료가 지속됨에 따라 약물에 대하여 내성을 나타내는 암세포가 출현하는 것이다.<sup>1,2,3)</sup> 현재에도 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 식물을 포함한 무척추동물 및 척추동물, 미생물을 통하여 생체 반응 조절 물질로 사용될 수 있는 물질을 추출, 분리하거나 생합성하려는 시도가 많이 이루어지고 있는 실정이다.<sup>4)</sup> 오동나무(*Paulownia coreana*

Uyeki)는 현삼과(Scrophulariaceae)의 오동나무속에 속하는 낙엽교목으로 참오동나무와 같이 자라며 겉모양이 비슷하지만 잎의 뒷면에 다갈색 털이 있고 화관에 자주빛이 도는 점선이 없으므로 참오동나무와 구별된다. 높이가 15 m, 지름이 60-90 cm에 달한다. 내조성이 강하고 내한성은 보통인 극양수로서 어릴때는 군집성이 높으나 성장함에 따라 차츰 낮아지며, 토심이 깊고 비옥한 곳에서 우수한 생장을 보인다. 잎은 대상하며 난원형 또는 아원형이지만 흔히 오각형이 되기도 하고 길이 15-23 cm, 넓이 12-29 cm로서 첨두심저이며 가장자리에 거치가 없으나 맹아에 있어서는 거치가 있다. 잎표면에 거의 털이 없고 뒷면에는 갈색 털이 있다. 가지끝에서 원추화서가 나와 자주색의 꽃이 5-6월에 핀다. 꽃받침은 5개로 갈라지며 화관은 길이 6cm로서 내, 외부에 털이 밀생한다. 수술은 4개

\*교신저자 : Fax : 031-292-8800

며 2개는 길고 2개는 짧다. 열매는 삭과로서 난형이며 길이 3 cm 정도로서 10-11월에 익는다.<sup>5,6,7)</sup> 오동나무에 대한 성분 연구로는, Yamaguchi에 의하여 benzophenone계 성분이 분리되었고,<sup>8)</sup> Song으로부터 오동나무 꽃의 정유 성분이 밝혀졌으며,<sup>9)</sup> Park으로부터 naphthofuran계 화합물이 분리되었으며,<sup>10)</sup> Damtoft로부터 tomentoside와 Iridoid glycoside가 분리되었다.<sup>11)</sup> 이상에서와 같이 *Paulownia*속의 식물의 성분 및 활성에 대한 연구가 극히 미비하고 또한 몇 개의 화합물군으로 집중되어 있다. 이에 식물화학적 성분의 연구와 생리활성 연구의 필요성을 인식하고 세포독성 성분을 추적한 결과 오동나무 꽃의 MeOH 추출물을 계통분획한 CHCl<sub>3</sub> 분획에서 2종, ethylacetate 분획에서 3종의 세포독성성분을 분리하였고, 이들의 이화학적 성상 및 spectral data로부터 그 구조를 확인, 동정하였기에 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 본 실험에 사용한 오동나무(*Paulownia coreana*) 꽃은 1998년 9월에 경북 문경새재에서 자생하는 것을 채집하였고, 성균관대학교 유승조 교수로부터 정확한 감정을 받은 후, 음건세절하여 실험에 사용하였으며, 표본은 성균관대학교 생약표본실(SKKU-PA-CO9809)에 보관되어 있다.

**기기 및 시약** - 추출 및 분획 및 TLC 전개에 사용된 용매는 EP급 용매를 재증류하여 사용하였다. Column packing용 silica gel은 Kiesel gel 60(Art 9385 and 7734, Merck)를 사용하였고, Molecular sieve column chromatography용 packing material은 Sephadex LH-20(Pharmacia)을 사용하였다. TLC plate는 Kiesel gel 60 F<sub>254</sub> precoated plate(Art. 5552, Merck)와 RP-18 plate(Merck)를 사용하였으며, LPLC용 column은 Lobar-A Lichroprep. Si 60(Merck) 및 RP-18 Lichroprep(Merck)을 사용하였다. 발색시약으로는 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(in EtOH)과 Anisaldehyde H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 및 1% KOH시약을 사용하였으며, UV로 254, 365 nm detection을 병행하였다. 실험에 사용한 기기는 mp (Gallenkamp melting point apparatus), FT-IR(Nicolet model 205), UV lamp(Spectroline, USA), UV Spectrophotometer(Shimadzu UV 240), <sup>1</sup>H-NMR[Varian Inova(400 MHz)], <sup>13</sup>C-NMR[Varian Inova(125 MHz)], EI-MS(Jeol JMS-AX505WA), LPLC(Duramat 80pump),

Recycle- HPLC(JAI Instrument)이다.

**추출 및 분리** - 신선한 오동나무 꽃을 음건세절하여 반건조 증량 약 1.5 kg을 10일간 MeOH상에서 2회 냉침하였으며, 냉침 추출액을 수욕상에서 감압농축하여, MeOH extract 92 g을 얻었다. MeOH ext를 다시 계통 용매분획하여 *n*-hexane 분획 46g, CHCl<sub>3</sub> 분획 1.5 g, EtOAc 분획 18 g 및 *n*-BuOH 분획 15 g씩을 얻었다.

**CHCl<sub>3</sub> 분획으로부터 compounds의 분리** - CHCl<sub>3</sub> 분획 1.5 g을 hexane:CHCl<sub>3</sub> gradient solvent system (1:0→0:1)으로 silica gel column chromatography를 실시하여 4개의 subfraction으로 분획하였다. Subfraction 2를 hexane:EtOAc=1:1에서 hexane:EtOAc:MeOH=4: 4:1 및 4:4:3까지 gradient solvent system으로 silica gel column chromatography를 실시하여 3개의 subfraction (Fr1, Fr2, Fr3)으로 분획을 나누었다.

**화합물 PCC1:** Fr2를 hexane:EtOAc(1:1, v/v)로 silica gel column chromatography(230-400 mesh)를 실시한 후 MeOH을 용매로 Sephadex LH-20을 사용한 molecular sieve column chromatography를 실시한 다른 분획을 CHCl<sub>3</sub>:MeOH로 재결정하여 백색의 판상결정 15 mg을 얻었다. 성상 White crystal, MS (EI<sup>+</sup>, 70eV, *m/z*, rel. int.): 248(M<sup>+</sup>, 15), UV λ<sub>max</sub> (MeOH)nm: 215.0, <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, ppm): 0.85 (3H, s, H-14), 1.19 (1H, t, *J*=11.7 Hz, H-1), 1.39 (1H, q, H-6), 1.54 (1H, dd, *J*=4.8, 15.3 Hz, H-9), 1.82 (1H, m, H-1), 1.82 (1H, H-5), 2.00 (1H, t, *J*=11.7 Hz, H-3), 2.27 (1H, dd, *J*=15.6 Hz, H-9), 2.69 (1H, dd, *J*= 2.7, 12.3 Hz, H-3), 3.01 (1H, H-7), 3.84 (1H, m, H-2), 4.51 (1H, t, H-8), 4.57 (1H, d, H-15), 4.89 (1H, d, H-15), 5.61 (1H, d, H-13β), 6.15 (1H, d, H-13α), <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz, δ ppm): 18.7 (C-14), 27.3 (C-6), 33.9 (C-10), 40.5 (C-7), 41.1 (C-9), 45.6 (C-5), 46.3 (C-3), 50.9 (C-1), 67.1 (C-2), 76.5 (C-8), 109.3 (C-15), 120.4 (C-13), 141.9 (C-11), 145.9 (C-4), 170.4 (C-12).

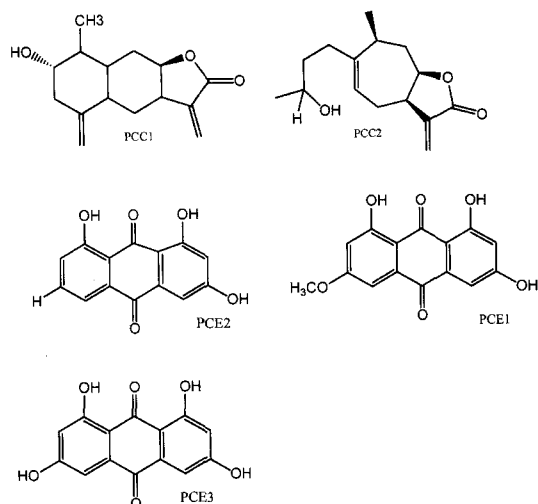
**화합물 PCC2:** Fr3번 분획에 대하여 다시 EtOAc: MeOH(10:1, v/v)의 유출용매로 하여 silica gel column chromatography를 실시한 후 *n*-hexane:EtOAc(1:4)를 유출용매로 하여 silica gel column chromatography를 행하여 2개의 분획으로 나누었다. 이 중 1번 분획에 대해 Sephadex column chromatography(MeOH)를 수행하여 4개의 소분획으로 나누었다. 1번 소분획을

*n*-hexane:EtOAc(1:4)를 유출용매로 하여 silica gel column chromatography를 실시하여 재차 2개의 소분획으로 나누었으며 1번 소분획을 MeOH:H<sub>2</sub>O(2:8)를 유출용매로 RP Lobar column으로 정제한 결과 무색 유상물질 11mg을 얻었다. 성상 Colorless oil, MS (E<sup>+</sup>, 70eV, *m/z*, rel. int.): 250(M<sup>+</sup>, 5), UV λ<sub>max</sub> (MeOH)nm: 205.0, <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, δ ppm): 1.06 (3H, d, *J*=6.9 Hz), 1.09 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.42 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.96 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.36 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.56 (1H, d, *J*=2.8 Hz), 6.10 (1H, d, *J*=3.2 Hz) <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz, δ ppm): 21.8 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 28.0, 34.4, 36.8, 38.2, 39.6, 43.6, 68.7, 81.8, 121.5, 123.2, 141.4, 147.3, 172.8 (C=O).

**EtOAc 분획으로부터 compounds의 분리** - 오동나무꽃의 EtOAc 분획 18g을 EtOAc(100%)에서 EtOAc:MeOH:H<sub>2</sub>O(5:5:2)까지의 혼합용매로 peristaltic pump를 이용한 low pressure silica gel column chromatography(이하 LPCC)를 시행하여 5개의 소분획 E1 (1.4 g), E2 (2.8 g), E3 (2.3 g), E4 (1.7 g), E5 (1.3 g)를 얻었다.

**화합물 PCE1:** E2를 Hexane:EtOAc(15:1)와 CH<sub>3</sub>Cl:EtOAc(9:1)용매로 다시 LPCC를 시행하고 Sephadex LH-20 column (MeOH)으로 정제하여 주황색결정의 화합물 1(13 mg)을 얻었다. mp 196-197, KOH test: positive, IR ν<sub>max</sub> 3390 (OH), 1676 (C=O), 1608, 1627 (chelated C=O)cm<sup>-1</sup> UV λ<sub>max</sub> (MeOH) 224, 256, 278, 289, 430 nm, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ ppm): 2.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.12 (1H, d, *J*=1.3 Hz, H-2), 7.35 (1H, dd, *J*=7.5, 1 Hz, H-7), 7.6 (1H, t, *J*=7.5 Hz, H-6), 7.68 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-4), 7.87 (1H, dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, H-5), 12.18 (2H, s, OH).

**화합물 PCE2:** E2를 hexane:EtOAc(15:1)와 CH<sub>3</sub>Cl:EtOAc(9:1) 용매로 다시 LPCC를 시행하고 Sephadex LH-20 column (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 9:1, v/v)으로 정제하여 황색 결정 화합물 2(15 mg)를 얻었다. mp 263-265, KOH test: positive, IR ν<sub>max</sub> 3435 (OH), 1680 (C=O), 1608, 1628 (chelated C=O)cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ ppm): 2.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.53 (1H, d, *J*=2.5 Hz, H-7), 7.04 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-5), 7.07 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-2), 7.38 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-4), 11.92 (1H, s, OH), 12.00 (1H, s,



**Fig. 1.** Isolated Compounds from *Paulownia coreana* Uyeki

OH).

**화합물 PCE3:** E3을 CH<sub>3</sub>Cl:MeOH(8:2) 혼합용매로 LPCC한 후 MeOH로 재결정하여 진한 주황색 화합물 3(19 mg)을 얻었다. mp 206-208, KOH test: positive, IR ν<sub>max</sub> 3410 (OH), 1670 (C=O), 1608, 1625 (chelated C=O)cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ ppm): 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.88 (1H, d, *J*=2.7 Hz, H-7), 7.13 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-2), 7.51 (1H, d, *J*=2.6 Hz, H-5), 7.70 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-4).

**항암활성검색** - 본 실험에 사용한 세포독성 검색방법은 1989년 미국의 National Cancer Institute(NCI)에서 개발한 Sulforhodamine B(SRB) Bioassay 방법을 사용하였다<sup>12,13,14</sup>

## 결과 및 고찰

오동나무 꽃을 MeOH로 추출한 후 농축하여 얻은 MeOH엑스를 계통분획하여 SRB assay법으로 세포독성을 측정한 결과 유의한 세포독성이 나타나는 CHCl<sub>3</sub>와 EtOAc 엑스를 bioassay-guided 분리방법으로 silica gel column chromatography방법으로 5개의 화합물을 분리하였고, 각 화합물의 화학구조를 물리, 화학적 방법 및 분광학적 방법을 이용하여 결정하고, 각 화합물에 대한 항암활성을 검정하였다 화합물 PCC1의 구조는 백색의 침상형 결정으로서 UV에서 λ<sub>max</sub> (MeOH)가 210 nm에서 나타났으며, 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(in EtOH)에

서 회갈색으로 발색되었다. EI-MS spectrum에서 molecular ion peak는  $m/z$  248[M]<sup>+</sup>으로 나타났고, H<sub>2</sub>O분자가 탈리된  $m/z$  230의 개열 이온들이 나타났다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서는  $\delta$ 5.61 (1H, s)과 6.15 (1H, s)에서 2개의 doublet peak는  $\nu$ -lactone의 exocyclic- $\alpha$ -methylene group이 존재함을 추정할 수 있었다<sup>15</sup>. 또한 다른 methylene proton에 기인하는 2개의 peak가 4.57 (1H)과  $\delta$ 4.89 (1H)에서 관찰되었으며, singlet로 나타난 1개의 methyl group도  $\delta$ 0.85 (3H, S)에서 관찰 되었다. <sup>13</sup>C-NMR spectrum에서는 Carbon 수가 15개로 확인되었고,  $\alpha$ -methylene- $\nu$ -lactone ring에 기인하는 것으로 보이는  $\delta$ 40.5, 77.5, 120.4, 141.9, 170.4 등의 peak가 존재함을 확인하였고, 또 다른 methylene group에 기인하는 peak가  $\delta$ 109.3과  $\delta$ 145.9에 존재함을 확인하였다. 이상의 결과로부터 H1은  $\alpha$ -exo-methylene- $\nu$ -lactone ring을 가지고 있는 sesquiterpene lactone계 화합물로서 문헌의 데이터와 비교하여 본 결과, 2 $\alpha$ -hydroxy-4(15),11(13)-eudesmadien-8 $\beta$ ,12-olide로 그 구조를 확인하였다<sup>16</sup>. 화합물 PCC2는 무색의 액상으로서 UV에서  $\lambda_{max}$  (MeOH)가 205 nm에서 나타났으며, 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (in EtOH)에서 갈색으로 발색되었다. EI-MS spectrum에서 molecular ion peak는  $m/z$  250[M]<sup>+</sup>으로 나타났고, 232 및 193의 개열 이온들이 나타났다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서는  $\alpha$ -methylene- $\nu$ -lactone moiety의 2개의 methylene proton이 H-7에 allylic coupling하여 나타난 2개의 doublet peak가  $\delta$ 5.56 (1H, d,  $J=2.8$ )과  $\delta$ 6.10 (1H, d,  $J=3.2$ )에서 관찰되었고<sup>15</sup>, olefinic proton에 기인하는 peak가  $\delta$ 5.45 (1H, m)에서 관찰되었다. 한편 또 다른 methyl protons에 기인하는 2개의 doublet peak는  $\delta$ 1.06 (3H, d,  $J=6.9$ )과  $\delta$ 1.07 (3H, d,  $J=6.2$ )에서 관찰되었고, cyclo-propane ring의 proton으로 추정되는 peak는  $\delta$ 0.38 (1H, m),  $\delta$ 0.46 (1H, m)에서 관찰되었다. <sup>13</sup>C-NMR spectrum에서는 carbon 수가 15개로 확인되었고,  $\alpha$ -methylene- $\nu$ -lactone ring에 기인하는 것으로 보이는  $\delta$ 43.8, 81.8, 123.2, 141.4, 172.8 등의 peak가 존재함을 확인하였고, 또 다른 olefinic carbon에 의한 peak가 121.5와 147.3에 존재함을 확인하였다. 이상의 결과로부터 H<sub>2</sub>은  $\alpha$ -exomethylene- $\nu$ -lactone ring을 가지고 있는 sesquiterpene lactone계 화합물로서 문헌의 데이터와 비교하여 본 결과, 2,3-dihydro-4-hydroxy-1(15),11(13)-xanthadien-8 $\beta$ ,12-olide로 그 구조를 확인하였다.<sup>17</sup> 화합물 PCE1는 황색침상

결정으로서 1% KOH 시약에 의하여 적색으로 발색되었으며, IR Spectrum에서 3390 cm<sup>-1</sup>에서 OH band를 확인할 수 있었으며, 1676 cm<sup>-1</sup>에서 free C=O를, 1627 cm<sup>-1</sup>에서 chelated된 C=O band를 확인할 수 있었으며 UV spectrum에서도 전형적인 anthraquinone 유도체의 흡수 band를 관찰할 수 있었다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서  $\delta$ 7.6 (1H, t,  $J=7.5$  Hz, H-6) ppm의 peak와 좌우로 ortho coupling하는  $\delta$ 7.35 (1H, dd,  $J=7.5, 1$  Hz, H-7)와  $\delta$ 7.87 (1H, dd,  $J=7.5, 0.9$  Hz, H-5)의 2개의 peak가 관찰되었으며,  $\delta$ 7.68 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, H-4) ppm과 meta coupling하는  $\delta$ 7.12 (1H, d,  $J=1.3$  Hz, H-2)의 peak가 또한 관찰되었다. 그리고 12.18 (2H, s, OH)에서 분자내 chelated hydroxyl signal 및 2.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>)에서 aromatic methyl proton을 각각 확인할 수 있었으며 이상의 결과와 기존 문헌을 비교하여 chryso-phenol으로 구조를 확인 동정하였다<sup>18</sup>. 화합물 PCE2는 황색침상결정으로서 1% KOH 시약에 의하여 적색으로 발색되었으며, IR Spectrum에서 3435 cm<sup>-1</sup>에서 OH band를 확인할 수 있었고, 1680 cm<sup>-1</sup>에서 free C=O를, 1628 cm<sup>-1</sup>에서 chelated된 C=O band를 확인할 수 있었으며 UV spectrum에서도 전형적인 anthraquinone 유도체의 흡수 band를 관찰할 수 있었다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 7.38 (1H, d,  $J=1.2$ , H-4) ppm의 peak와 meta coupling하는 7.07 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, H-2) ppm의 peak가 관찰되고 또한 7.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz, H-5) ppm과 meta coupling하는 6.53 (1H, d,  $J=2.5$  Hz, H-7) ppm의 peak가 관찰되었다. 또한 12.00 (1H, s, OH) ppm과 11.92 (1H, s, OH) ppm에서 분자내 chelated hydroxyl signal 및 2.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ppm에서 aromatic methyl proton을 각각 확인할 수 있었으며 이상의 결과와 표품 및 기존 문헌을 비교하여 emodin으로 구조를 확인 동정하였다<sup>18</sup>. 화합물 PCE3는 황색침상결정으로서 1% KOH 시약에 의하여 적색으로 발색되었으며, IR Spectrum에서 3410 cm<sup>-1</sup>에서 OH band를 확인할 수 있었으며, 1670 cm<sup>-1</sup>에서 free C=O를, 1625 cm<sup>-1</sup>에서 chelated된 C=O band를 확인할 수 있었으며 UV spectrum에서도 전형적인 anthraquinone 유도체의 흡수 band를 관찰할 수 있었다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 7.70 (1H, d,  $J=2.6$ , H-5) ppm의 peak와 meta coupling하는 7.13 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, H-2)가 관찰되고 또한 7.51 (1H, d,  $J=2.6$  Hz, H-5) ppm과 meta coupling하는 6.88 (1H, d,  $J=2.7$  Hz, H-7)

**Table I.** The Cytotoxic Activities of compounds from *Paulownia coreana* Uyeki on cancer cell lines

| Compounds         | IC50 values* |             |             |             |             |
|-------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                   | A549         | SK-OV-3     | SK-MEL-2    | XF498       | HCT15       |
| 1                 | 5.4          | 5.7         | 4.5         | 6.3         | 5.9         |
| 2                 | 15.6         | 12.5        | 11.5        | 15.8        | 18.9        |
| 3                 | >50          | >50         | 47.6        | >50         | >50         |
| 4                 | 20.2         | 19.8        | 21.5        | 18.7        | 21.5        |
| 5                 | 9.62         | 8.54        | 9.24        | 8.34        | 7.96        |
| <b>adriamycin</b> | <b>1.61</b>  | <b>2.53</b> | <b>1.53</b> | <b>1.23</b> | <b>4.43</b> |

\*IC<sub>50</sub> value of compound against each cancer cell line, which was defined as a concentration (μmol) that caused 50% inhibition of cell growth *in vitro*; A549: non small cell lungcarcinoma, SK-OV-3: adenocarcinoma, ovary malignant ascites, SK-MEL-2: malignant melanoma, metastasis to skin of thigh, XF498: central nerve system tumor, HCT15: colon adenocarcinoma

ppm의 peak가 관찰되었다. 또한 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>)와 3.76 (3H, OCH<sub>3</sub>) ppm에서 aromatic methyl proton을 각각 확인 할 수 있었으며 이상의 결과와 기존 문헌을 비교하여 physcion으로 구조를 확인 동정하였다<sup>19</sup>. 이상과 같이 2종의 sesquiterpene lactone 계의 화합물과 3종의 quinone계 화합물을 분리하였으며 각 화합물에 대한 세포독성 효과를 5종의 cancer cell line을 이용하여 항암활성을 측정한 결과, 4개의 화합물에서 항암활성이 나타났다(Table I).

## 결론

천연자원으로부터 항암성분을 단리하기 위한 일환으로 SRB(Sulforhodamine B) assay법을 이용하여 A549, SK-OV-3, SK -MEL-2, XF498, HCT15의 5가지 human cell line을 가지고 국내에 자생하는 식물에 대하여 검색한 결과 오동나무(*Paulownia coreana* Uyeki)의 꽃에서 강한 세포독성이 나타나, activity-guided fractionation 방법에 따라 항암활성 성분을 분리한 결과, CHCl<sub>3</sub>와 EtOAc 가용성 분획에서 5종의 화합물이 분리되었다. 분리된 화합물들의 IR, UV, EI-MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, 를 통하여 그 화학구조를 화합물 PCC1(2α-hydroxy-4(15),11(13)-eudesmien-8β,12-olide), 화합물 PCC2(2,3-dihydro-4-hydroxy-1(15),11(13)-xanthadien-8β,12-olide), 화합물 PCE1(chrysophanol), 화합물 PCE2(emodin), 화합물 PCE3(physcion)로 동정하였으며, 이들 화합물을 A549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498, HCT15의 5가지 human cell line에 대한 세포독성 측정 결과 4개의 화합물에서 세포독성을 나타내었다.

## 감사의 글

본 논문은 성균관대학교 경기의약연구소(KPRC)의 항암제 개발 기본과제 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Bradley, G., Juranka, P. F. and Ling, V. (1988) Mechanism of multidrug resistance. *Biochim. Biophys. Acta* 948: 87-128.
- Lum, B. L., Gosland M. P., Kaubisch, S. and Sikic, B. I. (1993) Molecular targeting in oncology: Implications of multidrug resistance gene, *Pharmacotherapy* 13: 88-109.
- Perez, R. P., Hamilton, T. C., Ozoles, R. F. and Young, R. C. (1993) Mechanisms and modulation of resistance to chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer* 71: 1571-1580.
- Moon, H. S., Ham, Y. H., Park, E. K. and Yun, Y. S. (1990) Influence of *Angelicae gigantis Radix* on the immune system T-independent B-cell proliferation. *Korean J. immunol.* 12: 113-118.
- 이창복 (1989) 대한식물도감, 향문사, pp. 730-732.
- 김태정 (1996) 한국의 자원식물(V), 서울대학교 출판부, pp. 212-213.
- 이상태 (1998) 한국식물검색집, 아카데미서적, pp. 356-357.
- Yamaguchi, H. (1989) Wood discoloration prevention with benzophenone derivative-containing coatings. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp.* 7-12.
- Song, Y. (1990) Chemical composition of *Paulownia* flowers. *Linchan Huaxue Yu Gongye* 10(4): 265-272.
- Park, I. Y., Kim, B. K., Kim, Y. B. (1992) Constituents of *Paulownia tomentosa* stem. *Arch Pharm Res.* 15(1):

- 52-57.
11. Damtoft, S. and Jensen, S. R. (1993) Tomentoside and 7-hydroxytomentoside, two iridoid glucosides from *Paulownia tomentosa*. *Phytochemistry* 34(6): 1636-1638.
  12. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D. A., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D. T., Warren, J., Bokesch, H., Kenney, S. and Boyd, M. R. (1990) New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer Drug Screening. *J. Nat'l Cancer Inst.* 82: 1107-1112.
  13. Monks, A., Scudiero, D. A., Skehan, P., Shoemaker, R. H., Paull, K., Vistica, D. T., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigro-Woiff, A., Gray-Goodrich, M., Campbell, H., Mayo, J. and Boyd, M. R. (1991) Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J. Nat'l Cancer Inst.* 83: 757-766.
  14. Sliskovic, D. R. and White, A. D. (1991) Therapeutic Potential of ACAT Inhibitors as Lipid Lowering and Antiatherosclerotic Agents. *Trends in Pharmacol. Sci.* 12: 194-199.
  15. Yoshioka, H., Mabry, T. J. and Timmerman, B. N. (1973) Sesquiterpene Lactones-Chemistry, NMR and Plant Distribution. *University of Tokyo Press*, Japan, pp. 42-436.
  16. Walter, V. and Werner, H. (1976) Granilin and ivasperin from *Ambrosia polystachya*.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra of hydroxylated isoalantones. *Phytochemistry* 15: 1531-1532.
  17. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Jakupovic, J., and Natu, A. A. (1978) New sesquiterpene lactone from *Inula* species, *Phytochemistry* 17: 1165-1172.
  18. Ko, S. K., Whang, W. K and Kim, I. H. (1995) Anthraquinone and stilbene derivatives from the cultivated Korean rhubarb rhizomes, *Arch. Pharm. Res.* 18(4): 282-288.
  19. Kato, T. (1987) Anthraquinone component in *Rumex acetosa*. *Shoyakugaku Zasshi* 41(1): 67.

(2000년 11월 24일 접수)