약학회지 제 46 권 제 2 호 98~101 (2002)
Yakhak Hoeji Vol. 46, No. 2

藥學會誌

육두구의 리그난 성분

김갑준 · 한용남#
동덕여자대학교 약학대학, #서울대학교 천연물과학연구소
(Received January 28, 2002; Revised March 12, 2002)

Lignans from *Myristica fragrans*

Kap-Joon Kim and Yong Nam Han#
College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea
#Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract — The phytochemical study of nutmeg, the seeds of *Myristica fragrans* Houttuyn (Myristicaceae) led to the isolation of three lignans, safrole (I), macelignan (III), and a 3,4 : 3',4'-bis(methylenedioxy)lignan (II). The compound II was identified by a mixture (1:1) of (8S, 8'R)- and (8S, 8'S)-forms of bis(3, 4-methylenedioxy)-8, 8'-neolignan by ^{1}H-, ^{13}C-NMR and ^{1}H-^{1}H COSY spectral data. The compound II was isolated for the first time from *Myristica fragrans*.

Keywords □ *Myristica fragrans*, Myristicaceae, lignans

육두구(Myristicae Semen, nutmeg)는 육두구과(Myristicaceae)인 육두구나무(*Myristica fragrans* Houttuyn)의 성숙한 과실의 가종피 및 씨껍질을 벗기고 석회유에 1일간 담근 후 말린 생약이다.[1] 육두구에는 많은 양의 굳기름(28~34%)과 정유(3~9%)가 풍부히 존재하며 굳기름은 주로 myristic acid 와 trimyristin (myristic acid triglyceride)로 구성되어 있다. 육두구는 지방산 원료로서 마요네즈 등의 가공식품에 이용되고 있고, 육류, 도너츠, 과자류, 파운드케익에 첨가하는 향신료로 이용될 뿐만 아니라 소화불량, 구토, 설사 등 소화기계 이상에 소화제로서 이용되고 있다.[2] 우리 나라는 육두구를 중국, 인도네시아, 스리랑카, 다마스카르 등에서 연간 12t 정도 수입하고 있다.[3]

약용성분으로는 마취, 마비작용을 나타내는 phenylpropanoid 계 성분인 myristicin이 함유되어 있다. 육두구에는 myristicin이외 safrole, macelignan[4] 등의 약 30종의 lignan이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다. Flavonoid 성분으로 myricetin, myricitrin이 알려져 있다.[5]

본 연구에서는 lignan 성분의 자원으로서 육두구에 관심을 가지고 lignan 성분을 분리하던 중에 육두구에서는 아직 보고된 바 없는 lignan 성분을 분리하였기에 보고하고자 한다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-740-8927 (팩스) 02-762-8322
(E-mail) snake@snu.ac.kr

실험방법

실험재료

육두구는 2000년 5월 경동시장에서 인도네시아산을 구입하여 식물학적 감정을 거친 후(고 도상학교수, 동덕여자대학교) 이를 분말로 만들어 사용하였다.

기기 및 시약

^{1}H-NMR 및 ^{13}C-NMR spectra는 Varian Gemini 2000의 300 MHz 및 75 MHz spectrometer로, MS spectra는 Hewlett Packard HP 5985B mass spectrometer로, IR spectra는 JASCO FT/IR-5300 spectrometer로 측정하였다. 추출 및 칼럼크로마토그래피용 용매는 1급을 기타 시약은 1급 또는 특급을 사용하였다. 칼럼크로마토그래피용 silica gel은 Kiesel gel 60(70~230 and 230~400 mesh, ASTM Art. 7734 and 9385, Merck)를 사용하였고, Molecular sieve column chromatography용 충진제는 Sephadex LH-20(Pharmacia)를 사용하였다. TLC plate는 Kiesel gel 60F_{254} precoated plate(Art. 5554, Merck)를 사용하였다.

추출 및 분리

육두구 분말 2.25 kg을 메탄올 5 *l*로 3일간씩 5회 실온에서 반복 추출하여 얻어진 추출액을 감압농축하여 1.125 kg의 메탄올엑스를 얻었다. 메탄올엑스를 chloroform과 물로 추출하여 chloroform

층을 농축하여 425.5 g의 chloroform 엑스를 얻었다. Chloroform 엑스를 1N NaOH 수용액으로 현탁시킨 다음 hexane으로 추출하여 hexane층을 농축하여 약 50 g의 hexane엑스를 얻었다.

Hexane엑스를 hexane/EtOAc(30 : 1에서 5 : 1까지의 gradient) 혼합용매로 silica gel column chromatography를 실시하여 6개의 분획 H1~H6를 얻었다. 분획 H1 및 H2를 각각 hexane/EtOAc 30 : 1과 20 : 1의 용매로 다시 silica gel chromatography를 실시하여 compound I(1.85 g)과 compound II(0.54 g)를 얻었다. 분획 H5(8.27 g)를 Sephadex LH-20(용매 : 메탄올)에서 gel-filtration하여 compound III(5.25 g)를 얻었다. 분획 H6(12.65 g)을 ether로 재결정하여 역시 compound III(9.47 g)를 얻었다.

Compound I – (safrole)-slightly yellow oil, IR$\nu_{max}^{cm^{-1}}$ (KBr) : 3079, 1503, 1489, 1246, 1042, 995, 934, 808, 774, ^{1}H-NMR (δ, $CDCl_3$) : 3.30 (2H, d-like, J=6.6 Hz, H-7), 5.03 (1H, t-like, J=1.5 Hz, H_A-9), 5.05~5.10 (1H, m, H_B-9), 5.85~6.00 (1H, m, H_C-8), 5.92 (2H, s,-OCH_2O-), 6.61~6.65 (1H, m, H-6), 6.67~6.69 (1H, m, H-2), 6.74 (1H, d, J=8.1 Hz, H-5)

Compound II – [3,4:3',4'-bis(methylenedioxy) lignan]-colorless oil, $[\alpha]_D^{25}$ =0 (c, 0.2 in $CHCl_3$), IR$\nu_{max}^{cm^{-1}}$ (KBr) : 1502, 1489, 1246, 1040, 930, 808, 772, MS *m/z* (%) : 326 [M^+, $C_{20}H_{22}O_4$] (18), 135 [$C_8H_7O_2^-$](100), ^{1}H-NMR (δ, $CDCl_3$) (See Table I), ^{13}C-NMR (δ, $CDCl_3$) (See Table II).

Compound III – (macelignan)-colorless prisms, mp 70~72°C, $[\alpha]_D^{25}$ =+5.3°(c, 2.0 in $CHCl_3$), $FeCl_3$(green), IR$\nu_{max}^{cm^{-1}}$ (KBr) : 3466 (OH), 1514, 1489 (aromatic), 1246, 1038, 931(OCH_2O), 1267 1217 (C-O), 772, MS m/z (%) : 328 [M^+, $C_{20}H_{24}O_4$] (32), 137 [$C_8H_9O_2^+$](100), 135 [$C_8H_7O_2^+$] (63), ^{1}H-NMR (δ, CD_3OD) : 0.81(3H, d, J=6.6 Hz), 0.83(3H, d, J=6.6 Hz); 1.64~1.78 (2H, m, H-8/8'); 2.22 (1H, dd, J= 9.2, 13.5 Hz), 2.28(1H, dd, J=9.0 13.2 Hz, H-7b/7'b), 2.699 (1H, dd, J=4.5, 13.2 Hz), 2.701 (1H, dd, J=5.7, 13.5 Hz, H-7a/7'a); 3.80(3H, s, OCH_3); 5.86(2H, s, OCH_2O); 6.57(1H, dd, J=1.8, 7.8 Hz), 6.60(1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz, H-6/6'); 6.63(1H, d, J=1.5 Hz), 6.66(1H, d, J=1.8 Hz, H-2/2'); 6.69(1H, s), 6.71(1H, s)(H-5/5'), ^{13}C-NMR(δ, CD_3OD) : 16.5(CH_3), 16.6(CH_3)(C-9/9'), 39.6(CH_2), 40.0(CH_2)(C-7/7'), 40.3 (CH), 40.5(CH)(C-8/8'), 56.3(-OCH_3), 102.0(-OCH_2O-), 108.8(CH), 110.3(CH)(C-2/2'), 113.6(CH), 115.9(CH)(C-5/5'), 122.6(CH), 123.0(CH)(C-6/6'), 134.7(C), 137.0(C)(C-1/1'), 145.4(C), 147.0(C) (C-4/4', 148.8(C), 149.0(C) (C-3/3')

실험결과 및 고찰

육두구의 용매분획물 중에서 클로로포름 분획에 대하여 성분분리를 시도하였다. 이 분획에는 다량의 지방산(myristic acid)이 존재하므로 1N NaOH에 현탁시켜 hexane으로 추출하여 중성분획을 얻었다. Hexane 분획에 대해 성분분리를 실시하여 3종의 물질을 분리하였다.

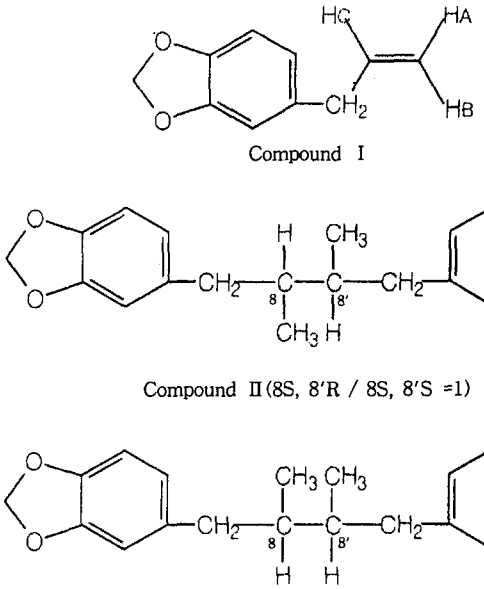

Fig. 1 – Stuctures of Compounds I~III from *Myristica fragrans*.

Compound I은 액상으로 얻어졌으며 이것의 IR 스펙트럼에서 aromatic(1503, 1489 cm^{-1})과 vinyl기 (995, 934 cm^{-1})의 존재를 알 수 있었다. ^{1}H-NMR 스펙트럼에서 3개의 aromatic proton이 δ6.61~6.65(1H, m), δ6.67~6.69(1H, m), δ6.74(1H, d, J=8.1 Hz)로 나타나므로 benzene의 1,3,4위치에 3개의 치환기가 있음을 알 수 있고, δ5.92(2H, s)에서 -OCH_2O-, δ3.30(2H, d-like, J=6.6 Hz)에서 CH_2 및 δ5.03(1H, t-like), δ5.05~5.10(1H, m), δ5.85~6.00 (1H, m)의 ABC system의 존재를 알 수 있었다(Fig. 1). 이 결과로부터 Compound I은 safrole임을 알 수 있었다.[4)]

Compound II는 액상으로 얻어졌으며 IR 스펙트럼에서 aromatic(1502, 1489 cm^{-1})의 존재를 알 수 있었다. ^{1}H-NMR 스펙트럼에서 두 개의 CH_3기가 δ0.81(6H, d, J=6.9 Hz)에서 나타났으며, 이 CH_3기에 연결된 CH 2개(2H, m)가 ^{1}H-^{1}H COSY에서 관찰되었고, 이 CH에 연결된 2개의 CH_2 proton이 각각 δ2.25 (1H, dd, J=13.2 and 9.3 Hz)/δ2.71(1H, dd, J=13.2 and 5 Hz)와 δ2.34 (1H, dd, J=13.5 and 8.3 Hz)/δ2.55(1H, dd, J=6.0 and 13.5 Hz)에서 나타났다(Table I). δ5.91 및 δ5.92에서 각각 singlet의 -OCH_2O- 2개가 보였으며 또한 1,3,4에 치환기가 있는 두 쌍의 benzene기 6개의 수소에 대하여 H-2/H-2'가 δ6.58(2H, d, J=1.8 Hz)에서, H-5/H-5'가 δ6.70(1H, d, J=8.1 Hz), δ6.73 (1H, d, J=7.8 Hz)에서, H-6/H-6'가 δ6.54(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), δ6.62(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz)에서 나타남을 알 수 있었다.

이러한 결과로부터 Compound II는 bis(3,4-methylenedixoy)-

Table I – ^{1}H-NMR data of Compound II and its Related Compounds

	II	A* (8S, 8'R)	1* (8S, 8'S)
2, 2'	6.58 (2H, d, J=1.8 Hz)	6.67 (2H, d, J=1.6 Hz)	6.57 (2H, br.s)
5, 5'	6.70 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.73 (1H, d, J=7.8 Hz)	6.76 (2H, d, J=7.8 Hz)	6.69 (2H, d, J=8.0 Hz)
6, 6'	6.54 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz) 6.62 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz)	6.51 (2H, dd, J=7.8, 1.6 Hz)	6.53 (2H, br.d, J=8.0 Hz)
7a, 7'a	2.25 (1H, dd, J=13.2, 9.3 Hz) 2.34 (1H, dd, J=13.5, 8.3 Hz)	2.29 (2H, dd, J=13.4, 9.3 Hz)	2.33 (2H, dd, J=14.0, 8.0 Hz)
7b, 7'b	2.55 (1H, dd, J=13.5, 6.0 Hz) 2.71 (1H, dd, J=13.2, 5.0 Hz)	2.74 (2H, dd, J=13.4, 4.8 Hz)	2.54 (2H, dd, J=14.0, 6.0 Hz)
8, 8'	1.73 (2H, m)	1.76 (2H, m)	1.72 (2H, m)
9, 9'	0.81 (6H, d, J=6.9 Hz)	0.86 (6H, d, J=6.7 Hz)	0.80 (6H, d, J=8.0 Hz)
OCH_2O	5.91 (2H, s) 5.92 (2H, s)	5.90 (4H, s)	5.90 (4H, s)

*A and 1 : Machilin A[7] and compound 1[8], respectively.

8,8'-lignan임을 추정할 수 있었다. 이 물질의 MS 스펙트럼에서 M^+이 *m/z* 326($C_{20}H_{22}O_4$)에서 나타났으며, *m/z* 135에는 M^+에서 $CH_3CH{=}CHCH_3$ radical이 빠져서 생긴 이온($C_8H_7O_2^+$)이 나타나므로 위의 구조가 타당함을 알 수 있었다. 또한 ^{13}C-NMR에서 두 쌍의 CH_3(δ13.80, 16.09), 두 쌍의 CH(δ38.16, 39.37), 두 쌍의 CH_2(δ39.00, 41.11), 두 쌍의 -OCH_2O-(δ100.66, 100.68)이 나타났으며 benzene 핵에 귀속되는 CH 및 C 들이 각각 3개의 peak가 두 쌍씩 나타나므로 Compound II는 위에서 추정한 구조가 타당함을 알 수 있었다(Table II). 이 화합물은 2곳(8 및 8')에 chiral center가 있으며(8S, 8'R)-form은 austrobailignan 5[6] (*Austrobaileya scandens*의 성분)과 이와 동일한 구조를 가진 machilin A[7] (*Machilus thunkergii*의 성분)가 알려져 있고 또한 (8S-8'S)-form은 화합물 1[8](*Myristica dactyloides*의 성분)이 알려져 있으나 본 연구에서 얻어진 화합물은 이들과 ^{1}H-NMR과 ^{13}C-NMR에서 구별되었다(Table I 및 II).

Table II – ^{13}C-NMR data of Compound II and its Related compounds

	II	A* (8S, 8'R)	1* (8S, 8'S)
1, 1'	135.61 135.42	135.6	135.4
2, 2'	107.92 107.88	108.0	109.2
3, 3'	147.45 147.39	145.5	147.3
4, 4'	145.46 145.42	147.5	145.4
5, 5'	109.29 109.27	109.3	107.9
6, 6'	121.80 121.71	121.7	121.7
7, 7'	41.11 39.00	39.4	41.1
8, 8'	39.37 38.16	39.0	38.1
9, 9'	16.09 13.80	16.1	13.8
OCH_2O	100.68 100.66	100.7	100.6

*A and 1 : Machilin A[7] and compound 1[8], respectively.

Compound II를 비롯하여 austrobailignan 5[6] (machilin A[7])와 compound 1[8]은 모두 동일하게 bis(3,4-methylenedioxy)phenyl기를 한 쌍씩 갖고 있으며 8,8'-탄소의 2 곳에 chiral center가 있는 isomer들이다(Fig. 1). (8S,8'R)-form인 austrobailignan 5는 (8R,8'S)-form으로도 표기되는 erythro 구조의 meso-form이며, (8S,8'S)-form인 compound 1[8]은 threo 구조를 갖는다. 몇가지 이미 보고된 lignan 화합물의 alkyl carbon에 관한 ^{13}C-NMR data 분석에 의하면 Table III에 요약한 바와 같이 9,9'-C는 erythro(meso포함)구조에 있어서 δ15.86~16.17 범위에서 나타나며 threo 구조일 경우 δ13.61~13.81 범위에서 나타나고, 7,7'-C는 erythro(meso포함)구조에 있어서 δ38.92~39.04 범위에서 나타나며 threo 구조일 경우 δ40.76~41.10에서 나타나는 것으로 보고되고 있다.[8] 이 결과와 Compound II의 ^{13}C-NMR data를 비교하여 볼 때 Table III에서 나타낸 바와 같이 compound II는 machilin A(=austrobailignan 5)와 compound I의 혼합물임을

Table III – ^{13}C-NMR Spectral Data of Alkyl Carbons of Some Lignans

C	Configuration[8]		Compounds		
	Erythro (meso)	Threo	A* (meso)	1* (threo)	II
9, 9'	15.86~16.17	13.61~13.81	16.1	13.8	16.09, 13.80
7, 7'	38.92~39.04	40.76~41.10	39.4	41.1	39.00, 41.11

*A and 1 : Machilin A[7] and compound 1[8], respectively.

알 수 있으며 compound II의 ^{1}H-NMR data(Table I)와 ^{13}C-NMR data(Table II)는 machilin A와 compound I의 각각의 data를 합친 것과 동일함을 알 수 있었다. 즉 compound II는 (8S,8R)-form과 (8S,8'S)-form의 혼합물이며 그 혼합비율은 ^{13}C-NMR에서 peak의 높이 비율로 보아 약 1 : 1 이었다. Compound II는 육두구에서 처음으로 본 연구에 의해 단리되었다.

Compound III는 무색의 프리즘 결정으로 얻었으며 $FeCl_3$에 의해 양성(초록색)반응을 나타내었다. IR 스펙트럼에서 3466 cm^{-1}에서 OH기, 1514, 1489 cm^{-1}에서 aromatic ring과 1246, 1038, 931 cm^{-1}에서 methylenedioxy기의 존재를 알 수 있었다. ^{1}H-NMR(CD_3OD) 스펙트럼에서 두 개의 methyl기가 δ0.81(3H, d, J=6.6 Hz), δ0.83(3H, d, J=6.6 Hz)에서 나타났으며 이 methyl기에 연결된 두 개의 CH(δ1.64~1.78, 2H, m)가 ^{1}H-^{1}H COSY에서 확인되었다. 이 CH에 연결된 두 개의 CH_2 proton이 각각 δ2.22 1H, dd, J=13.5 and 9.2 Hz)/δ2.701(1H, dd, J=13.5 and 5.7 Hz)와 δ2.28(1H, dd, J=13.2 and 9.0 Hz)/δ2.699(1H, dd, J=13.2 and 4.5 Hz)에서 나타났다. 한 개의 methoxy기가 δ3.80(3H, s)에서, 한 개의 methylenedioxy기가 δ5.86(2H, s)에서 나타났다. 6개의 aromatic proton이 δ6.57~6.71에서 관찰되었다. ^{13}C-NMR에서 2개의 methyl기 (δ16.5, 16.6), 한 쌍의 CH_2(δ39.6, 40.0), 한 쌍의 CH(δ40.3, 40.5), 한 개의 OCH_3(δ56.3), 한 개의 OCH_2O(δ102.0), 세 쌍의 CH(δ108.8, 110.3; 113.6, 115.9; 122.6, 123.0), 세 쌍의 C(δ134.7, 137.0; 145.4, 147.0; 148.8, 149.0)가 관찰되었다. MS 스펙트럼에서 M^+가 m/z 328 ($C_{20}H_{24}O_4$)에서 나타났다. 이러한 data는 Woo 등이[4] 육두구에서 분리한 macelignan(8R, 8'S-form)과 완전히 일치하였으므로 Compound III는 macelignan으로 동정하였다.

문 헌

1) 대한약전외 한약(생약)규격집, p. 587, 한국메디칼인덱스사 (1988).
2) PDR for herbal medicine p. 984 Medical Economics Company (2000).
3) 한국의약품수출입협회, 한국의약품시험연구소편 한약(생약)규정집 p. 370 (2000).
4) Woo, W. S., Shin, K. H., Wagner, H. and Lotter, H. : The structure of macelignan from *Myristica fragrans*. *Phytochemistry* **26**, 1542 (1987).
5) Dictionary of Natural Products, vol. 14 (Species Index) p.675 Chapman & Hall Chemical Database (1988).
6) Murphys, S. T., Ritchie, E. and Taylor, W. C. : Some constituents of *Austrobaileya scandens* (Austrobaileyaceae) : Structure of seven new lignans. *Aust. J. Chem.* **28**, 81 (1975).
7) Shimomura, H. Sashida, Y. and Oohara, M. : Lignans from *Machilus thunbergii*. *Phytochemistry* **26**, 1513 (1987).
8) Bandera Herath, H. M. T. and Anoma Priyadarshini, A. M. : Lignans from *Myristica dactyloides*. *Phytochemistry* **44**, 699 (1997).