

백선피의 성분 Fraxinellone의 백금산 촉매에 의한 환원물질의 구조

김주선 · 강삼식*

서울대학교 약학대학 천연물과학연구소

Structures of Fraxinellone Derivatives by Hydrogenation with PtO₂ in HOAc

Ju Sun Kim and Sam Sik Kang*

Natural Products Research Institute and College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract – Two fraxinellone-based hydrogenated derivatives were prepared from fraxinellone, a well-known degraded limonin, via catalytic hydrogenation in the presence of PtO₂ in HOAc. Their structures were confirmed as (3*S*,3*aR*,3'*R*)-3*a*,7-dimethyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-3*a*,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one and (3*S*,3*aR*,2'*R*)-3-((*R*)-1-hydroxybutan-2-yl)-3*a*,7-dimethyl-3*a*,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one on the basis of 2D NMR assignments. The ¹³C NMR assignments of two quaternary carbons in the α,β-unsaturated carbonyl moiety of γ-butyrolactone core of fraxinellone should be revised.

Key words – *Dictamnus dasycarpus*, Rutaceae, Fraxinellone, Hydrogenation with PtO₂ in HOAc, NMR assignment

백선(*Dictamnus dasycarpus* Turcz.)은 운향과(Rutaceae)에 속하는 다년초로 근피를 건조한 것을 백선피(白鮮皮)라 하여 거풍, 제습, 해열, 해독의 효능이 있어 한약재로 사용되어 온 생약이다.¹⁾ 이 식물로부터 alkaloid, flavonoid, limonoid, sesquiterpene 등 수십 여종의 화합물들이 분리 보고 되었으며, 항알러지, 피임, 혈관이완, 항돌연변이성, 항균, 뇌세포 보호 효과 등의 다양한 활성들이 보고되었다.²⁾ 백선피로부터 분리된 주성분중의 하나인 limonoid 성분 가운데 fraxinellone 은 1965년 처음 분리 보고 되어 그 화학구조가 결정되었으며³⁾ 이후 여러 연구자들에 의해서도 분리되어 다양한 활성들도 확인되었다.²⁾ Fraxinellone은 백선피의 중요 활성성분으로서 Pailer 등에 의해 구조결정의 일환으로 이의 백금산 촉매에 의한 환원물질들도 제조하여 분리 보고 된 바 있으나, 이의 분광학적 데이터는 제시하지 않았다.³⁾ 따라서 본 연구에서는 Pailer 등의 방법과 동일하게 백금산(PtO₂/HOAc) 촉매를 사용하여 fraxinellone을 환원시켜 얻어진 유도체들을 분리/정제하고 이들의 물리, 화학적 및 분광학적 방법을 통해 이들의 구조를 규명하고자 한다. 또한 이 과정에서 fraxinellone의 NMR data 해석에 오류가 있음을 확인하고 이를 수정하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 – 본 연구에서 실험에 사용한 fraxinellone (**1**)은 1987년 fraxinellone의 피임효과를 검토하기 위하여 분리 확인된 시료 중 일부를 사용하였다.⁴⁾

기기 및 시약 – NMR은 Bruker/Avance-400 (400 MHz) 또는 Bruker/Avance-500 (500 MHz) spectrometer를 사용하여 측정하였으며, EIMS와 CIMS는 Jeol JMS-700 high resolution mass spectrometer를 사용하였다. Column chromatography용 silica gel은 Merck의 Kieselgel 60 (no. 7729)을, TLC plate는 Merck의 Kieselgel 60F₂₅₄ 또는 RP-18_{254S} precoated plate를 사용하였다. PtO₂는 Adrich 시약을 사용하였다.

합성 및 정제 – 화합물 **1**의 catalytic hydrogenation 반응은 Pailer 등³⁾의 방법을 사용하였다. 즉, 화합물 **1** 2 g을 250 ml의 HOAc에 가하고 PtO₂ 1 g을 가하여 진탕시키면서 실온에서 5시간동안 H₂ gas를 통과시켰다. 반응 후 여과시킨 다음 증류수를 가하고 Na₂CO₃를 가하여 알칼리성으로 만든 후 에틸로 추출하였다. 추출액을 탈수 후 농축하여 이 중 1.9 g을 silica gel (Merck no. 7729) column에 걸어 CH₂Cl₂/MeOH 혼합용매를 사용하여 기울기 용리(CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH = 100 : 0.1 → 100 : 0.3 → 100 : 0.5 → 100 : 1 → 100 : 3 → MeOH) 시켜 column chromatography를

*교신저자 (E-mail): sskang@snu.ac.kr
(Tel): +82-2-880-2481

Table 1. $^1\text{H-NMR}$ data for **1** – **3** in CDCl_3

No.	1 ^{a)}	2 ^{b)}	3 ^{a)}
	δ_{H}	δ_{H}	δ_{H}
3	4.86 (1H, s)	3.66 (1H, d, 10.2)	3.85 (1H, d, 9.8)
4	1.42 (ddd, 4.1, 12.8, 13.1) 1.78 (1H, m)	1.29 (1H, ddd, 4.1, 12.7, 12.9) 1.65 (1H, dt, 3.5, 12.4)	1.41 (1H, ddd, 5.4, 12.3, 12.3) 1.87 (1H, dt, 3.4, 12.3)
5	1.73 – 1.89 (2H, m)	1.68 – 1.81 (2H, m)	1.66 – 1.83 (2H, m)
6	2.26 (1H, dd, 6.6, 19.3) 2.15 (1H, dd, 10.0, 17.6)	2.10 (1H, dd, 7.3, 10.1) 2.22 (1H, ddd, 2.4, 8.0, 20.8)	2.19 (H, dd, 5.4, 19.0) 2.02 – 2.12 (1H, overlapping)
8	2.11 (3H, s)	2.07 (3H, s)	2.06 (3H, s)
9	0.84 (3H, s)	1.05 (3H, s)	1.07 (3H, s)
2'	7.45 (1H, br s)	3.40 (1H, t, 8.3) 3.88 (1H, t, 8.3)	3.66 (1H, dd, 4.0, 11.2) 3.77 (1H, dd, 3.2, 11.2)
3'	–	2.58 (1H, tdd, 8.0, 10.2, 10.2)	1.78 – 1.82 (1H, overlapping)
4'	6.32 (1H, br s)	1.87 (1H, ddd, 8.2, 12.7, 12.7) 2.22 – 2.28 (1H, m)	1.53 (1H, dq, 7.3, 21.1) 1.77 – 1.89 (1H, overlapping)
5'	7.42 (1H, br s)	3.75 (1H, ddd, 7.0, 8.3, 8.3) 3.85 (1H, ddd, 4.3, 8.3, 8.3)	0.95 (3H, t, 7.3)

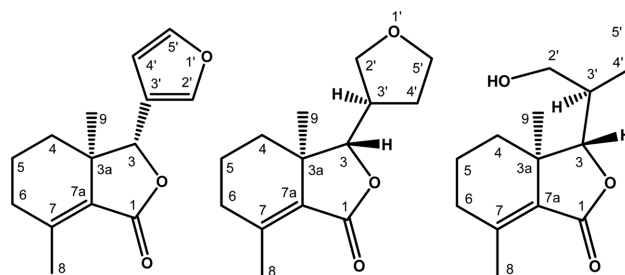
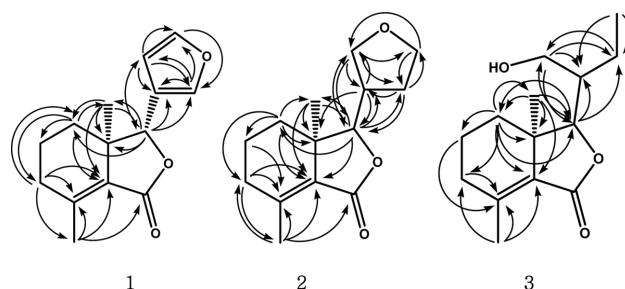
^{a)}400 MHz, ^{b)}500 MHz.

Table 2. $^{13}\text{C-NMR}$ data for **1** – **3** in CDCl_3

No.	1	2	3
	δ_{C}	δ_{C}	δ_{C}
1	169.8	169.8	170.2
3	83.4	89.8	87.7
3a	43.0	41.9	41.9
4	31.7	32.2	32.4
5	18.2	18.1	18.3
6	32.1	31.9	31.9
7	148.5	148.2	147.4
7a	127.4	127.8	128.7
8	18.4	18.5	18.5
9	20.3	19.8	19.0
2'	139.8	68.4	60.3
3'	120.6	39.9	42.1
4'	108.5	31.2	20.3
5'	143.4	67.8	10.7

실시하여 17개의 소분획(F01 – F17)을 얻었다. 소분획 F03 으로부터 tetrahydrofraxinellone 1.2 g을 분리하였으며, 소분획 F11로부터 hexahydrofraxinellone 300 mg을 분리하였으며 미반응의 fraxinellone 200 mg도 F15로부터 얻었다. 각각을 MeOH로 재결정을 반복하여 정제하였다.

Fraxinellone [3 α -(3'-furyl)-3 $\alpha\alpha$,7-dimethyl-3 α ,4,5,6-tetrahydroisobenzofuranone, **1**] – mp 117–8 $^{\circ}$, IR, ν_{max} 1745, 1735, 1674, 1505, 1375, 1204, 1161, 1135, 1021, 975, 948, 870, 811 cm^{-1} ; ^1H - and ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : Tables 1 and 2; EIMS m/z (rel. int., %) 232 (7.3), 136

**Fig. 1.** Structures of fraxinellone (**1**) and its derivatives (**2**, **3**).**Fig. 2.** Key HMBC correlations of **1** – **3**.

(100), 108 (68.8), 93 (88.9), 91 (10.6), 79 (10.5).

Tetrahydrofraxinellone [(3S,3aR,3'R)-3a,7-dimethyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-3a,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one, **2**] – ^1H - and ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : Tables 1 and 2; EIMS m/z (rel. int., %) 236 (13.0), 136 (100), 108 (64.8), 93 (58.1), 91 (8.3), 79 (8.2).

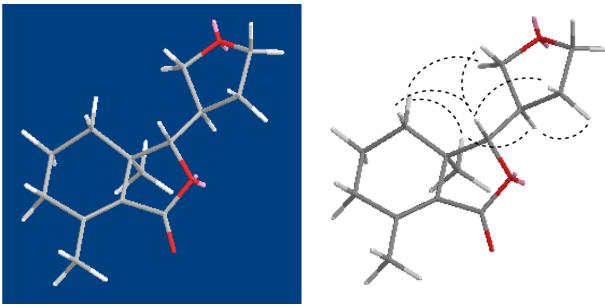


Fig. 3. Important NOESY correlations of **2**.

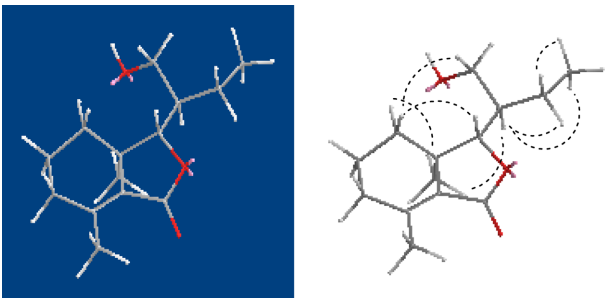


Fig. 4. Important NOESY correlations of **3**.

Hexahydrofraxinellone [(3*S*,3*aR*,2'*R*)-3-((*R*)-1-hydroxybutan-2-yl)-3*a*,7-dimethyl-3*a*,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one, **3**] – ¹H- and ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: Tables 1 and 2; CIMS *m/z* (rel. int., %) 239 [(M+H)⁺, 74.2], 221 [(M+H-H₂O)⁺, 100], 203 [(M+H-2H₂O)⁺, 10.5], 193 [(M+H-H₂O-CO)⁺, 9.3], 175 [(M+H-2H₂O-CO)⁺, 13.4], 153 (7.7), 136 (33.5).

결과 및 고찰

백선피 성분중 주성분중의 하나이며 피임효과를 나타내는 유효성분 중의 하나로 밝혀진 fraxinellone (**1**)은 limonoid 성분으로 limonin이 분해되어 생성된 화합물로 잘 알려진 화합물이다. 이 화합물은 Rutaceae나 Meliaceae 식물로부터 분리 보고된 화합물이며 구조적으로는 butanolide (γ -butyrolactone) 골격에 3'-furyl group이 α 로 결합되어 있다.⁵⁾ 1965년 구조가 결정되었으며³⁾ 이어서 이 화합물의 절대구조, X-ray 구조결정 및 전합성에 관한 논문이 발표되었다.⁶⁾ Fraxinellone (**1**)의 ¹H-NMR data는 처음 Pailer 등이 구조결정시 부분적으로 발표되었으며,³⁾ 1998년에 이르러 Nakatani 등에 의하여 최초로 완전한 assignment가 이루어 졌다.⁷⁾ 이의 ¹³C-NMR data는 1985년 Blaise 및 Winternitz에 의해 C-5, 8 및 C-9의 chemical shift (δ_c 21.9, 21.7, 20.8)의 assignment를 제외하고 발표되었으나⁸⁾ 이후에 발표된 논문들은 모두 이 논문을 인용하고 있다. 그러나 이 논문에서 γ -

butyrolactone 골격에 존재하는 α,β -unsaturated CO의 α -C (C-7a) 및 β -C (C-7)의 chemical shift 값을 각각 δ_c 148.2와 127.2로 발표하였으나, Fig. 2에서 볼 수 있는 바와 같이 HMBC data에 의해 이는 수정되어야 함을 알았다. 즉 9-CH₃과 H-4 (δ_H 1.78) 및 H-6와 3-bond correlation하고 있는 탄소 (C-7a)의 chemical shift는 δ_c 127.4이며 δ_c 148.5는 8-CH₃과 H-6와 2-bond correlation하고 있음을 확인하고 α -C (C-7a) 및 β -C (C-7)의 chemical shift 값을 Table 2에서 보는 바와 같이 각각 δ_c 127.2와 δ_c 148.2로 수정되어야 함을 확인하였다. Fraxinellone (**1**)의 구조결정시 Pailer 등이 furan 환의 존재를 확인하기 위하여 fraxinellone (**1**)을 catalytic hydrogenation 시켜 얻은 화합물 tetrahydrofraxinellone (**2**)와 hexahydrofraxinellone (**3**)의 구조분석에서 화합물 **2**의 IR spectrum 이외는 분광학적 data는 제시하지 않았다.³⁾ 따라서 fraxinellone (**1**)을 같은 방법으로 반응시켜 얻은 생성물을 column chromatography를 실시하여 정제한 후 2D NMR data에 의해 이 두 화합물들의 NMR data를 assignment하여 Table 1과 2에 제시하였다. 화합물 **2**와 **3**은 Fig. 3과 4에서 볼 수 있는 바와 같이 tetrahydrofuran ring의 9-CH₃이 H-3' 및 H-4 α (*ax*)와 NOESY spectrum에서 correlation peak가 나타나며, H-3 β 는 H-4 β 와 correlation peak가 나타나므로 H-3'는 α -결합하고 있음을 알았다. 이상의 결과를 종합하여 tetrahydrofraxinellone (**2**)의 화학구조는(3*S*,3*aR*,3'*R*)-3*a*,7-dimethyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-3*a*,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one으로 결정하였으며, hexahydrofraxinellone (**3**)의 화학구조는(3*S*,3*aR*,2'*R*)-3-((*R*)-1-hydroxybutan-2-yl)-3*a*,7-dimethyl-3*a*,4,5,6-tetrahydroisobenzofuran-1(3*H*)-one으로 결정하였다.

결론

백선피의 주요 성분중의 하나인 fraxinellone의 ¹³C NMR assignment를 수정하여 확정하였으며, fraxinellone을 Pailer 등의 방법으로 백금산 촉매에 의한 환원물질들을 제조하였다. 주성분인 두개의 환원물질들을 분리 정제한 후 이들의 분광학적 데이터를 얻고 이를 해석하여 이들의 구조 및 NMR assignment를 확정하였다.

인용문헌

1. Bae, K.-H. (2000) Medicinal Plants of Korea, 286, Kyo-Hak Publishing Co., Ltd., Seoul.
2. Guo, X., Zhao, P.-H. and Hu, J.-F. (2011) Chemical constituents of plants from the genus *Dictamnus*. *Chem. Biodiver.* **8**: 1234-1244.
3. Pailer, M., Schaden, G., Spiteller, G. and Fenzl, W. (1965) Die Konstitution des Fraxinellons (aus *Dictamnus albus* L.).

- Monatsh. Chem.* **96**: 1324-1346.
4. Woo, W. S., Lee, E. B., Kang, S. S., Shin, K. H. and Chi, H. J. (1987) Antifertility principle of *Dictamnus albus* root bark. *Planta Med.* **53**: 399-401.
 5. Heasley, B. (2011) Synthesis of limonoid natural products. *Eur. J. Org. Chem.* 19-46.
 6. Coggon, P., McPhail, A. T., Storer, R. and Young, D. W. (1969) The structure and absolute configuration of fraxinellone, a biogenetically intriguing terpenoid from *Dictamnus albus* L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 828.
 7. Nakatani, M., Huang, R. C., Okamura, H., Iwagawa, T. and Tadera, K. (1998) Degraded limonoids from *Melia azedarach*. *Phytochemistry* **49**: 1773-1776.
 8. Blaise, A. J. and Winternitz, F. (1985) Isofraxinellone, A limonoid lactone from the bark of *Fagaropsis glabra*. *Phytochemistry* **24**: 2379-2381.
- (2012. 12. 10 접수; 2013. 2. 19 심사; 2013. 3. 7 게재확정)