

한국산 靑木香의 成分에 관한 연구(II).

Oxoaporphine에 대하여

李 欽 淑 · 韓 大 錫 · 元 惠 權

서울대학교 약학대학

Studies on the Constituents of the Root of *Aristolochia contorta* (II).

On Oxoaporphines

Heum Sook Lee, Dae Suk-Han and Dug Kwon Won

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—Two oxoaporphines were obtained from the root of *Aristolochia contorta* and identified as 4,5-dioxodehydroa-similobine and lysicamine on the basis of spectral evidence. Lysicamine was the first identification from the *Aristolochiaceae*.

Keywords—*Aristolochia contorta* · *Aristolochiaceae* oxoaporphine 4,5-dioxodehydro-asimilobine · lysicamine

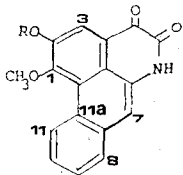
저자는 전보¹⁾에서 *Aristolochia contorta*의 지하부의 CHCl_3 분획으로부터 aristolochic acid I (compound I)과 aristolochic acid II (compound II)를 분리하여 보고하였다. 위의 계속적인 연구로서 같은 분획의 alkaloidal fraction으로부터 oxoaporphine alkaloid를 분리하였으므로 보고하는 바이다.

實 驗

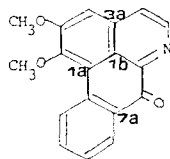
Compound III의 분리

전보에서 기술한 방법의 CHCl_3 분획에서 얻은 4개의 fraction 중 fraction 3를 12% ammonia 용액을 사용하여 pH 9로 조정하고 CHCl_3 로 수회 추출하여 농축후 CHCl_3 :MeOH=12:1의 용매로 silica gel column chromatography하여 Rf=0.25의 자적색의 주상 결정인 compound III를 얻었다. 이물질은 10% 황산에 홍색, dragedorff 시약에 홍갈색을 나타내는 alkaloid이었다.

MP: 310~313°; UV, λ_{max} (MeOH) nm: 204, 236, 295, 308, 436; λ_{max} (MeOH+NaOH): 232, 248, 306, 320, 490; IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3310(OH), 1690(C=O), 1615, 1400(aromatic C=C); MS, m/z(rel. int. %): 293(M^+ , 66.1), 265(M^+ -CO, 42.6), 250(M^+ -CO- CH_3 , 100.0) 222(M^+ -CO- CH_3 -CO, 33.8); $^1\text{H-NMR}$, (80MHz, DMSO)



compound III R=H
compound III-A R=COCH₃



compound IV

Table I. Carbon-13 NMR data of compound III and compound IV

Carbon No.	Compound III ¹	Compound IV ²	Lysicamine ¹⁰⁾
1	150.86(C)	145.35	145.3
1a	117.08(C)	119.89	119.6
1b	123.85(C) ^a	122.30	122.0
2	152.74(C)	152.08	152.0
3	111.76(CH)	106.48	106.4
3a	124.55(C) ^a	135.51	135.3
4	176.81(C)	123.56	123.4
5	155.38(C)	145.09	145.0
6a	130.17(C) ^b	156.88	156.7
7	116.97(CH)	182.70	182.5
7a	132.27(C) ^b	132.16	132.0
8	128.11(CH) ^c	128.92 ^a	128.7
9	127.53(CH) ^c	128.81 ^a	128.7
10	126.98(CH) ^c	134.33	134.2
11	126.35(CH) ^c	128.45	128.3
11a	125.91(C) ^a	134.33	134.7
1-OCH ₃	59.42(CH ₃)	60.68	60.5
2-OCH ₃		56.23	56.0

1) Solvent: DMSO(50 MHz)

2) Solvent: CDCl₃(50 MHz)

a, b, c) Assignments in each column may be reversed.

δ : 4.06 (3H, s, OMe), 7.50(1H, s, H-7), 7.58~7.74 (2H, m, H-9, 10), 7.87~7.99 (1H, m, H-8), 8.09 (1H, s, H-3), 9.45(1H, m, H-11), 10.67, 11.97(each br s, D₂O exch. -OH, -NH); ¹³C-NMR, (50 MHz, DMSO): Table I

Compound III의 acetylation

Compound III를 상법에 따라 acetylation하여 반응물을 증발 농축하여 CHCl₃:MeOH=15:1로 column chromatography하여 적색 결정인 compound III의 monoacetate를 얻었다(compound III-A).

Mp: 240~242°; MS, *m/z* (rel. int. %): 335 (M⁺, 9.6), 93 (M⁺-COCH₂, 50.9), 265 (M⁺-COCH₂-C₂O, 54.3), 250 (M⁺-COCH₂-CO-CH₃, 100); ¹H-NMR, (80 MHz, DMSO) δ : 2.48 (3H, s, OAc), 4.06(3H, s, OMe), 7.51~7.76(2H,

m, H-9, 10), 7.67(1H, s, H-7), 7.83~7.95(1H, m, H-8), 8.36(1H, s, H-3), 9.40(1H, m, H-11), 12.08(1H, br s, NH).

Compound IV의 분리

Compound III와 같은 방법으로 CHCl₃ 분획의 소분획 Fr. 2의 alkaloidal fraction을 얻고 Hexane:Acetone=3:1로 수회 column chromatography하여 강한 형광을 발하는 Rf=0.30의 fraction을 모아 compound IV를 얻었다. 이 물질은 dragendorff 시약에 홍색으로 발색하였으며 상법에 따른 방법으로 acetylation은 일어나지 않았다.

MP: 200~202°; UV, λ_{max} (MeOH) nm: 235, 270, 310, 400; IR, ν_{max}^{KB} cm⁻¹: 1665(C=O), 1380(C=C), 1300, 1240; MS, *m/z* (rel. int. %): 291 (M⁺, 95), 248 (M⁺-CH₃-CO, 100.0), 233 (M⁺-OCH₃-CO, 14.8), 205 (11.6), 190 (12.5), 177 (29.4); ¹H-NMR, (200 MHz, CDCl₃) δ : 4.02(3H, s, OMe), 4.10(3H, s, OMe), 7.22 (1H, s, H-3), 7.58(1H, m, H-10), 7.76(1H, m, H-9), 7.80 (1H, d, *J*=5.3, H-4), 8.60(1H, br d, *J*=8.0, H-8), 8.90(1H, d, *J*=5.3, H-5), 9.18 (1H, br d, *J*=8.4, H-11); ¹³C-NMR(50 MHz, CDCl₃): Table I.

考 察

Compound III는 UV 에서 강한 형광을 발하는 alkaloid로²⁾ UV spectra 측정시 알카리를 가하면 bathochromic shift를 보이며 그 pattern . 1,2-disubstituted aporphine 계통과³⁾ 유사하였으나, base 존재하에 310 nm 근처에서 hyperchromic effect는 보이지 않았으므로 hydroxyl기는 C-3이나 C-9에는 붙어있지 않음을⁴⁾ 추정할 수 있었다. IR spectra에서는 1690 cm⁻¹의 carbonyl의 강한 흡수 peak를 보여 conjugated ketone의 존재를 알 수 있으며 ¹H-NMR에서 8.09 ppm과 7.50 ppm의 singlet은 다른 phenanthrene 유도체의 H-3, H-7보다 매우 저자장 shift된 것으로서 이는 B-ring이 매우 strained되어 있는 4,5-dioxo 화합물임을⁵⁾ 알 수 있게 하였다.

또한 MS spectra에서도 m/z 265에서 $[M^+-CO]$ 의 peak와 m/z 250, 222에서도 각각 $[M^+-CO-Me]$, $[M^+-CO-Me-CO]$ 의 pattern을 보여 dioxoaporphine임이⁶⁾ 더욱 확실해졌다. aromatic region에서 4개의 proton에 해당하는 multiplet은 D-ring이 전혀 치환되지 않았음을 시사하여 1개의 hydroxyl과 1개의 methoxyl은 모두 A-ring의 C-1과 C-2에 붙어있음을 알 수 있었다.

hydroxyl과 methoxyl의 위치에 대해서는, 합성한 acetate의 1H -NMR에서 H-3의 singlet이 0.3 ppm 정도 저자장 shift한 사실이 C-2의 hydroxyl임을 간접적으로 암시하나 더욱 분명한 것은 ^{13}C -NMR data로써, $-OCH_3$ 의 carbon shift가 59.6 ppm에 나타난 것은 입체 장애를 받는 C-1 methoxyl 입이⁷⁾ 분명하며, 상법에 따라 합성한 acetate가 monoacetate라는 사실로써 -NH의 위치 또한 입체장애를 받았음을⁸⁾ 알 수 있다. 위의 제반 data로써 compound III는 4,5-dioxodehydroasimilobine⁹⁾으로 동정하였으며 그 ^{13}C -NMR data를 APT spectra를 이용하여 제시하였다.

C-4와 C-5는 α, β -diketoamide의 경우를 적용하였고, D-ring의 C-8, 9, 10, 11은 D-ring에 치환기를 갖지 않은 aporphine(isopilline, lirinidine, norstephalagine, caaverine)을 참고로¹⁰⁾ 하였으며, C-3은 C-1, 2 위치만이 oxygen function을 갖는 dehydroaporphine의 경우¹¹⁾, 110.6~111.4 ppm사이에 (caaverine: 110.9 ppm, dehydroglauicine: 110.6 ppm, dehydronuciferine: 111.4 ppm) 존재하는 것들이 많으므로 111.76 ppm은 C-3으로 동정하였다. C-1과 C-2는 aristolactam 유도체에서 발표된 ^{13}C -NMR의 부분 data 중 1-methoxy-2-hydroxy pattern의 경우 C-1은 148.9~149 ppm 사이에, C-2는 151.7~152.2 ppm 사이에 있음을 참고로하여¹²⁾ C-1은 150.86으로 C-2는 152.74로 결정하였으나 C-3a, C-1b와 C-11a는 구분하지 못하였다.

Compound IV는 역시 강한 형광을 갖는 alkaloid이었다. 1H -NMR에서 δ 7.80과 δ 8.90에서 $J=5.3$ Hz의 AB pattern을 보이는 사실과 acetylation이 일어나지 않는 사실로 미루어^{13,14)} 7-oxoaporphine임을 알 수 있었다. ^{13}C -NMR에서

도 7-oxoketone의 182 ppm을 확인하고¹⁵⁾ 그밖의 carbon shift와 MS spectral data로부터¹⁶⁾ lysicamine임을 쉽게 알 수 있었다.

Lysicamine은 주로 *Annona*속 식물에서 많이 분리되었으나 Aristolochiaceae에서는 처음으로 분리되었다.

結 論

한국산 청목향 (*Aristolochia contorta* Bunge)의 지하부 $CHCl_3$ Ext.로부터 4,5-dioxoaporphine인 4,5-dioxodehydroasimilobine ($C_{17}H_{11}O_4N$)을 분리하고 그 ^{13}C -NMR data를 제시하였으며, Aristolochiaceae에서 처음으로 7-oxoaporphine에 속하는 lysicamine($C_{18}H_{13}O_3N$)을 분리, 동정하였다.

<1990년 2월 7일 접수; 3월 2일 수리>

文 獻

1. Han, D.S., Chung, B.S., Chi., H.J. and Lee, H.S.: *Kor. J. Pharmacogn.* 20, 1(1989).
2. Akasu, M., Itokawa H. and Fujita, M.: *Tetrahedron Lett.* 3609(1974).
3. Manske, R.H.F.: *The Alkaloids*, Vol. 9, Academic Press, p.28 (1967).
4. Zarga, M.H. and Shamma, M.: *J. Nat. Prod.* 45, 471 (1982).
5. Brossi, A.: *The Alkaloids*, Vol. 20, Academic Press, p.187 (1985).
6. Hansel, R. and Leuschke, A.: *Lloydia* 38, 529 (1985).
7. Stermitz, F.R. and Castro, O.: *J. Nat. Prod.* 46, 913 (1983).
8. Dayuan, Z., Baode, W., Baoshan, H., Rensheng, X. and Yunoing, Q.: *Heterocycles* 17, 345 (1982).
9. Urzua, A., Freyer, A.J. and Shamma, M.: *J. Nat. Prod.* 50, 305 (1987).
10. Cuinaudeau, H., Leboeuf, M. and Cave, A.: *J. Nat. Prod.* 46, 761 (1983).
11. Manske, R.H.F. and Rodrigo, R.G.A.: *The Alkaloids*, Vol. 18, Academic press, p.236 (1981)

12. Priestap, H.A.: *Phytochemistry* **24**, 849 (1985).
13. Menachery, M.D. and Cava, M.P.: *J. Nat. Prod.* **44**, 320 (1981).
14. Cortes, D., Ramahatra, A. and Cave, A.: *J. Nat. Prod.* **48**, 254 (1985).
15. Leboeuf, M., Cortes, D., Hocguemiller, R. and Cave, A.: *Planta Medica* **48**, 234 (1983).
16. Kunitomo, J., Murakami, Y. and Akasu, M.: *Yakugaku Zasshi* **100**, 337 (1980).