

人蔘 Dammarane terpenoid의 硫黃誘導體

禹麟根 · 韓秉勳 · 池亨浚 · 韓龍男

서울대학교 生藥研究所

Sulfur Derivatives of Dammarane Terpenoid of Ginseng

Lin Keun Woo, Byung Hoon HAN, Hyung Joon CHI and Yong Nam HAN

Natural Products Research Institute, Seoul National University

序 論

人蔘의 特異的인 有效成分으로 밝혀진 dammarane系 사포닌은 13種 이상이 알려져 있으며¹⁾, aglycone의 種類에 따라 protopanaxadiol系 및 protopanaxatriol (6 α -protopanaxadiol)系로 分類된다²⁾.

Protopanaxadiol系 사포닌으로서는 Ginsenosides -Rb₁, -Rb₂, -Rb₃, -Rc 및 -Rd가 protopanaxatriol系 사포닌으로서는 Ginsenosides -Re, -Rf, -Rg₁, -Rg₂, -Rh₁ 및 20-O-glucosyl ginsenoside -Rf의 化學構造가 밝혀졌다³⁾.

이 사포닌들은 그 母核에 있어서는 同一하나 官能基(-OH, -sugar)와 官能基의 結合位置의 相違點이 있으면서도 類似한 生理活性을 나타내는 것은³⁻⁶⁾ 그 生理活性의 根源이 母核部位에 있다고 假定할 수 있다.

이와 같은 假定하에서 dammarane triterpenoid의 骨格을 그대로 維持하면서 다른 官能基로 誘導시키면 一般的으로 생각되는 다른 官能基의 生理活性도 加減시킬 수 있을 것으로 생각된다.

본 研究에서는 triterpenoid의 硫黃誘導體를 製造하고 이 硫黃誘導體로부터 生理活性이 確認된다면 生理活性이 多樣한 天然醫藥品의 開發을 促進시키는 契機가 될 것으로 생각되어 본 實驗을 行하였다.

人蔘의 triterpenoid로서는 panaxadiol과 pana-

xatriol을 使用하였고, 이들과 類似한 構造를 가진 자작나무의 triterpenoid인 betulafoliatediol를 사용하여 이들 terpenoid의 ketone 誘導體를 만든 후 thiosemicarbazone 誘導體를 合成하였다.

實驗材料 및 方法

가) 實驗材料

Panaxadiol 및 panaxatriol은 Shibata等の 方法에 따라 製造하였다^{7,8)}. 즉 人蔘(5kg)으로 부터 얻은 95% 알콜엑기스(0.45kg)를 n-hexane, Et₂O로 抽出하여 脂溶性 成分을 除去한 후 BuOH로 抽出하여 얻는 粗사포닌 分割(130g)을 500ml의 95% EtOH을 加하여 녹이고, 10% H₂SO₄水溶液 500ml를 加하여 잘 섞은 후 100°C의 水溶上에서 6시간 還流시켰다. 反應 終了후 EtOH 400ml를 回收하였다. 反應混合物을 冷却시키고 Et₂O를 사용하여 數回 抽出하였다. Et₂O層을 모아 5% NaOH溶液으로 씻고 Et₂O層을 濃縮하였다(30g). 이 濃縮 乾固物을 C₆H₆/EtOAc(7:3)溶媒系로 silica gel column chromatography를 行하였다. Panaxadiol 및 panaxatriol分割을 모아 濃縮한 후 EtOAc로 再結晶하였다.

Betulafoliatediol은 韓等⁹⁾의 方法에 따라 分離精製하여 使用하였다.

나) 實驗方法

1) Triterpenoid의 酸化: Panaxadiol 및 panaxatriol을 각각 anhydrous pyridine 5ml에 溶解시

켰다. 無水크롬酸(CrO₃) 1g을 조금씩 나누어 無水 pyridine 10ml에 加하여 만든 pyridine-CrO₃ complex를 각각 triterpenoid의 pyridine溶液에 加하여(冷時), 室溫(25°C)에서 12時間 反應시켰다.

각각의 反應液에 CHCl₃/Et₂O(1:1)混合溶媒를 300ml씩 加하여 反應을 終結시키고, 蒸溜水 150ml로 數回 씻고 無水 Na₂SO₄로 脫水한 후 濃縮하였다. 反應生成物을 silica gel column(1.5×5.0cm) chromatography로 각각 精製하고 C₆H₆/EtOAc(7:2), acetone에서 再結晶하였다.

Panaxadiol (500mg)으로부터 얻은 3-keto誘導體(300mg)의 融點은 237~238°로 Shibata의 것과 一致하였다¹⁰⁾.

Panaxatriol(500mg)으로부터 얻은 3,6-diketone誘導體(280mg)의 融點은 220°로 Shibata의 것과 일치하였다⁸⁾.

Betulafolianediol(100mg)으로부터 얻은 mono-ketone誘導體(300mg)의 融點은 155~156°로 池의 것에 一致하였다¹¹⁾.

2) Thiosemicarbazone 誘導體의 合成: Panaxadiol의 monoketone(PDK), panaxatriol의 diketone(PTK), betulafolianediol의 monoketone(BDK) 각각 250mg을 無水 EtOH 10ml에 녹이고 thiosemicarbazide를 1 ketone에 對하여 4 mol (excess)을 加하고 水溶上에서 8時間 還流하였다. 生成된 沈殿을 모아 小量의 EtOH로 씻었다. 이 沈殿을 C₆H₆/EtOAc(7:2→6:4)의 溶媒로 silica gel column chromatography를 行하여 精製하여 單一한 物質을 얻었다. 각각의 融點은 다음과 같다.

- PDK의 thiosemicarbazone(TPDK) 171~172°
- PTK의 thiosemicarbazone(TPTK) 197°
- BDK의 thiosemicarbazone(TBDK) 140~141°

結果 및 考察

Panaxadiol, panaxatriol, betulafolianediol의 ketone誘導體들은 이미 發表된 文獻上의 性狀(mp, IR spectrum)으로 보아 3-monoketone panaxadiol, 3,6-diketone panaxatriol, 3-monoketone betulafolianediol과 一致하였고 이들 化合物의

silicagel plate에서의 Rf値는 각각 0.61, 0.55, 0.48 이었다.

이 ketone 誘導體들의 ketone基 1 mole에 對하여 4 mole 가량의 thiosemicarbazide를 反應시켰다. 이들 化合物들은 benzene/ethyl acetate(7:2)의 展開溶媒로 silica gel plate상에서 thin-layer chromatography를 行한 結果 單一하였다.

Panaxadiol 및 betulafolianediol의 경우 mono thiosemicarbazone이 생겼음을 IR spectrum에서 알 수 있었다. (δ NH 1610, 1500cm⁻¹, Vc=S 1100cm⁻¹).

Panaxatriol의 경우 monothiosemicarbazone이 生成되었음을 IR spectrum에서 알 수 있다(Vc =0, 1733cm⁻¹, δ NH 1625, 1510cm⁻¹).

Panaxatriol의 3,6-diketone의 semicarbazone은 3番炭素에만 形成됨을 Shibata⁸⁾가 밝힌 바 있으므로 thiosemicarbazone의 경우에도 同一하리라 推定된다.

以上과 같이 panaxadiol, panaxatriol, betulafolianediol의 3番 炭素에만 thiosemicarbazone을 結合시킬 수 있었다.

著者들은 thiosemicarbazone 以外, 다른 窒素化合物을 結合시키려는 試圖下에서 結合物質로 아미노酸, peptide, thiamine등을 선택하였다. Triterpenoid의 ketone에 이들 窒素化合物들을 結合시키기는 매우 어렵다는 것을 알게 되어 새로운 結合方法을 試圖하였다. 이 새로운 方法은 다른 論文으로 報告하고자 한다¹²⁾.

本 研究은 文敎部에서 支給한 學術研究助成費에 의하여 이루어졌음을 밝히고 謝意를 表합니다.

參 考 文 獻

1. Shibata, S., Tanaka, O., Ando, T., Sado, M., Tsushima S., and Ohsawa T: *Chem. Pharm. Bull.* 14(6) 595-600 (1966).
2. Tanaka, O.: Proceedings of the 2nd International Ginseng Symposium 145-148 (1978).
3. Takagi, K., Saito, H., and Nabata H.: *Japan. J. Pharmacol.* 22, 245-259 (1972).

4. Takagi, K., Saito, H., and Tsuchiya, M.: *Japan. J. Pharmacol.* **22**, 339-346 (1972).
5. Saito, H., Morita, M., and Takagi, K.: *Japan. J. Pharmacol.* **23**, 43-56 (1973).
6. Oura, H., Hiai, S., Odaka, Y., and Yokozawa, T.: *J. Biochem.*, **77**, 1057-1065 (1975).
7. Fujita, S., Itakawa, S., and Shibata, S.: *Yakugaku Zasshi*, **82**, 1638 (1962)
8. Shibata, S., Tanaka, O., Soma, K., Iida, Y., Ando, T., and Nakamura, H.: *Tetrahelron Letters* No. 3, 207-213 (1965).
9. Han, B.H., Chi, H.J., and Han Y.N.: *Korean J. Pharmacog.* **4**, 167-172 (1973).
10. Nagai, M., Tanaka, O., and Shibata, S.: *Chem. Pharm. Bull.* **19**(11) 2349-2353 (1971).
11. Chi, H.J.: *J. Pharm. Soc. Korea*, **18**, 11-19 (1974).
12. Han, B.H., Han, Y.N., Choi, K.J., and Bae, H.W.: in preparation.