

개바디 뿌리의 쿠마린성분

정 남 일 · 육 창 수 · 이 형 규*

경희대학교 약학대학, *한국과학기술연구원 유전공학연구소

Coumarins from the Roots of *Angelica decursiva-albiflora*

Nam-Il Jung, Chang-Soo Yook and Hyeong-Kyu Lee*

College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701 and

*Genetic Engineering Research Institute, KIST, Taejon 305-600, Korea

Abstract—From the root of *Angelica decursiva-albiflora* Yook, which has been used as a folk medicine for a sedative, analgesic and expectorant, four free coumarins, e.g., decursidin(I), decursin(II), umbelliferone(III) and nodakenetin(IV), and two coumarin glycosides, e.g., nodakenin(V) and decuroside I(VI) were isolated. The cytotoxicity of nodakenin(V) against L-1210 leukemia cells was less effective than cisplatin, but in the nephrotoxicity against rabbit kidney proximal tubular cell nodakenin(V) showed remarkably less nephrotoxicant than cisplatin.

Keywords—*Angelica decursiva-albiflora* · coumarin · pyranocoumarin · furanocoumarin · decursidin · decursin · umbelliferone · nodakenetin · nodakenin · decuroside I · cytotoxicity · nephrotoxicity

개바디 *Angelica decursiva-albiflora* Yook¹⁾은 미나리과(Umbelliferae)에 속하는 다년생 초본으로 뿌리는 굵고 근경은 짧다. 잎은 호생, 우상복엽으로 3~5 갈래로 심열(深裂) 또는 전열(全裂)되고 엽신이 흘러 날개모양으로 되며 난형 또는 피침형이다. 꽃은 복산형화서로서 8~9월에 피고, 꽃잎은 자색에 백색이 섞여 있으며, 화사(花絲)는 백색으로 바디나물과 다르다. 열매는 타원형으로 이분과이며 납작하고 넓은 날개가 있다. 우리나라에는 개바디를 비롯하여 바디나물 *A. decursiva*, 흰바디나물 *A. cartilaginomarginata* var. *distans*, 잔잎바디 *A. flaccida*, 큰잔잎바디 *A. flaccida* form. *dentata*, 흰꽃바디나물 *A. decursiva* form. *albiflora*, 큰바디 *A. megaphylla* 등의 바디나물 종류가 자생하고 있다.¹⁻³⁾ 바디나물류는 예로부터 그 뿌리를 토전호(土前胡)라 하여 感氣, 祛痰, 頭痛 등에 약

용으로 써왔고, 임상적으로 咳嗽, 結燥한 痰, 호흡곤란, 煩熱, 舌苔黃膩 등의 肺熱증상이 있을 때 사용하였다.⁴⁾

*Angelica*속의 식물의 약효성분은 有馬⁵⁾가 처음 일본산 바디나물 뿌리에서 furanocoumarin 계인 nodakenetin을 분리하여 그 구조를 제시하였으나 후에 독일의 Späth⁶⁾에 의하여 정정되었다. Hata⁷⁾, Sano⁸⁾ 등은 바디나물 뿌리에서 linear dihydropyranocoumarin인 (+)-methyldecursinol, decursin, decursinol, decursidin 등을, 陸⁹⁾은 바디나물 열매에서 isoimperatorin, imperatorin, bergapten, umbelliferone, badinin 등을 분리하였다. 成¹⁰⁾은 잔잎바디 뿌리에서 angular pyranocoumarin인 3'(R)-angeloyl-4'(R)-*trans-p*-hydroxycinnamoyloxy-3',4'-dihydroreselin, 3'-senecieryl-4'-*trans-p*-hydroxycinnamoyl-*cis*-khellactone, angular coumarin인 (-)-anomalin

과 pyranocoumarin계인 decursinol, decursin 등을 분리하였고, Okuyama 등^{11~15)}은 중국산 전호류로부터 decuroside I~V, praeroside I, marmesinin, rutarin, isorutarin, peucedanocoumarin I~III, pteryxin 등과, seselin 골격을 갖는 4종의 coumarin(pd-Ia, pd-Ib, pd-II, pd-III), xanthyletin계 4종의 coumarin(p-c-I, p-d-II, pd-c-III, decursidin)과 bergapten, nodakenetin 및 nodakenin 등을 분리하였고, 여러가지 coumarin에 대한 항혈소판응집활성, 평활근의 Ca²⁺ 流入억제작용, antitumor promoting activity 등을 보고하였으며, 文¹⁶⁾ 등은 pyranocoumarin, furanocoumarin류의 bovine lens aldose reductase에 대한 활성효과를 보고한 바 있다.

이에 저자는 새로운 국산의약자원개발 일환의 하나로 중부 전지역에 자생하고 자원이 풍부한 개바디의 뿌리에 대한 약효성분을 구명코자 연구에 착수하여 Et₂O엑스로 부터 4가지 free compound I~IV를, MeOH엑스로 부터 2가지 coumarin 배당체 compound V, VI을 분리하였으며, 주성분인 compound V는 L-1210 leukemia cell에 대한 항암작용과 토끼의 근위세뇨관상피 세포에 대한 독성시험을 행하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

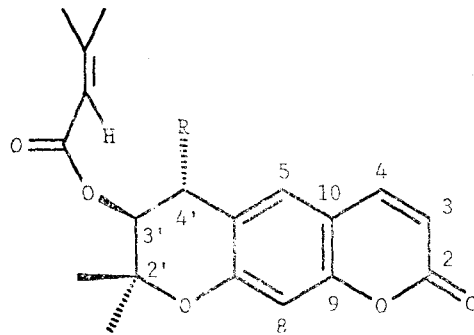
실험방법 및 결과

재료—재료 식물인 개바디 *Angelica decursiva-albiflora*의 뿌리는 경기도 동구릉과 천마산 일대에서 1993년 4월초부터 5월말까지 채집하여 정확히 감정하고 지상부를 제거한 후 뿌리를 세척, 음건, 세절하여 사용하였다.

시약 및 기기—물질의 분리 및 정제에 사용한 용매는 모두 시약급으로 사용전 재증류하였다. 용점측정은 Electrothema Az9003 60w를, FT-IR spectra는 Analeco RFX-65(Laser Procecion analytical, U.S.A.)를, EIMS spectra는 Kratos Concept-1S(Kratos Analytical, England)를, NMR spectra는 Varian Unity-300(300MHz, Varian, U.S.A.)를 각각 이용하여 측정하였다.

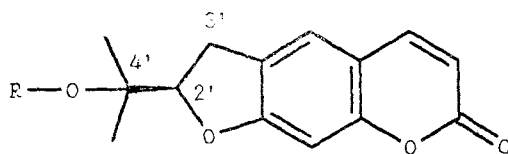
성분의 추출 및 분리—재료 1.2 kg을 수욕상에서 Et₂O로 반복 추출하고 추출액을 감압농축하여 적갈색 Et₂O엑스 약 40 g을 얻었다. 또 잔사를 완전히 풍건한 후 70% MeOH 4 l를 가하여 수욕상에서 8시간씩 3회 온침(溫浸)하였으며 감압농축하여 MeOH엑스 약 55 g을 얻었다.

Et₂O엑스는 silica gel column chromatography (n-hexane-EtOAc=4 : 1→→1 : 1, step-gradi-



I(decursidin); R= seneciocyl

II(decursin); R= H



.IV; R= H

v; R= glucosyl

VI; R= glu-glucosyl

ent)를 실시하여 TLC 결과에 따라 12개의 fraction으로 나누었다. MeOH엑스는 silica gel column chromatography(CHCl₃-MeOH=4:1→2:1, step-gradient)를 실시하였고, TLC 결과에 따라서 7개의 fraction으로 나누었다.

Compound I—Et₂O엑스의 fr. 1과 fr. 2를 합하여 다시 silica gel column chromatography(*n*-hexane-EtOAc=8:1)를 실시한 후 단일 spot의 분획을 모으고 이것을 prep HPLC(Nucleosil® 100-7, Φ 20 × 250 mm, *n*-hexane-EtOAc-isopropanol=98:1:1, flow rate: 13 ml/min)로 순수분리하여 compound I을 얻었다(230 mg). Rf 0.66(hexane-EtOAc=1:1), mp 60~61°, $[\alpha]_D^{25}$ -70.8°(c 0.55, CHCl₃); Anal. Calcd for C₂₄H₂₆O₇: C, 67.59; H, 6.15; Found: C, 67.61; H, 6.45; IR, ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3078(C=C-H), 2978, 1730(C=O), 1628, 1580(aromatic C=C) 1100~1200; EI-MS(*m/z*) 426(M⁺), 326, 311, 244, 229, 83(base peak); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.39, 1.47[each 3 H, s, 2'-gem-(CH₃)₂], 1.90, 1.93, 2.16, 2.23(each 3 H, s, senecieryl CH₃ × 4), 5.27(1 H, d, *J*=6.0 Hz, H-3'), 5.69(2 H, m, senecieryl CH), 6.05(1 H, d, *J*=6.0 Hz, H-4'), 6.24(1 H, d, *J*=9.6 Hz, H-3), 6.80(1 H, s, H-8), 7.39(1 H, s, H-5), 7.60(1 H, d, *J*=9.6 Hz, H-4); ¹³C-NMR(75 MHz, CDCl₃) δ : Table I 참조.

Compound II—Et₂O엑스의 fr. 3과 fr. 4를 합하여 다시 silica gel column chromatography(*n*-hexane-EtOAc=3:1→1:1, step-gradient)를 실시하여 단일 spot분획을 얻었고, 이것을 EtOH에서 4회 재결정하여 무색 prism상 결정 compound II를 분리하였다(약 50 mg). Rf 0.52(*n*-hexane-EtOAc=1:1), mp 110~111°, $[\alpha]_D^{15}$ +172.9°(c 7.46, CHCl₃); Anal. Calcd for C₁₉H₂₀O₅: C, 69.50; H, 6.14; Found: C, 69.67; H, 6.34; IR, ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 1731(C=O), 1628, 1564(aromatic C=C), 1100~1200; EI-MS(*m/z*) 328(M⁺), 246, 228, 213(base peak), 199; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.39, 1.41[6H, s, gem-(CH₃)₂], 1.91, 2.19(each 3 H, d, *J*=1.7 Hz, senecieryl CH₃), 3.20(2 H, m, H-4'), 5.11

(1 H, t, *J*=9.7 Hz, H-3'), 5.69(1 H, m, senecieryl CH), 6.25(1 H, d, *J*=9.5 Hz, H-3), 6.82(1 H, s, H-8), 7.18(1 H, s, H-5), 7.61(1 H, d, *J*=9.5 Hz, H-4); ¹³C-NMR(75 MHz, CDCl₃) δ : Table I 참조.

Compound III—Et₂O엑스의 fr. 7에 대해서 다시 *n*-hexane-EtOAc=3:1에서 1:1까지 극성을 높여 가면서 silica gel column chromatography를 실시하여 얻은 미황색 조결정물질을 다시 MeOH로 수회 재결정하여 백색분말상의 compound III(약 60 mg)를 얻었다. Rf 0.29(*n*-hexane-EtOAc=1:1), mp 227~228°; Anal. Calcd for C₉H₆O₃: C, 66.67; H, 3.70; Found: C, 66.39; H, 3.73; IR, ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3150(OH), 1700(C=O), 1604, 1570(aromatic C=C); EI-MS(*m/z*) 162(M⁺), 134, 105, 78, 67, 51; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 6.27(1 H, d, *J*=9.5 Hz, H-3), 6.78(1 H, dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, H-6), 6.81(1 H, d, *J*=2.5 Hz, H-8), 7.39(1 H, d, *J*=8.2 Hz, H-5), 7.65(1 H, d, *J*=9.5 Hz, H-4).

Compound IV—Et₂O엑스의 fr. 12를 약 1/100 volume으로 농축하여 방치한 다음 생긴 침전물을 감압여과하고 얻은 잔사를 MeOH를 4회 재결정하여 무색의 침상결정인 compound IV(70 mg)를 얻었다. Rf 0.16(*n*-hexane-EtOAc=1:1), mp 186.5°, $[\alpha]_D^{26}$ -18.9°(c 1.25, CHCl₃); Anal. Calcd for C₁₄H₁₄O₄: C, 68.27; H, 5.70; Found: C, 68.28; H, 5.73; IR, ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3479(OH), 1705(C=O), 1627, 1570(aromatic C=C); EI-MS(*m/z*) 246(M⁺), 228, 213, 187(base peak); ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 1.24, 1.37[6H, s, gem-(CH₃)₂], 4.74(1 H, t, *J*=9 Hz, H-2'), 6.20(1 H, d, *J*=9.6 Hz, H-3), 6.74(1 H, s, H-8), 7.22(1 H, s, H-5), 7.57(1 H, d, *J*=9.6 Hz, H-4); ¹³C-NMR(75 MHz, CDCl₃) δ : Table I 참조.

Compound V—MeOH엑스의 fr. 2를 농축하여 얻은 조결정물을 MeOH로 재결정하여 compound V(약 4 g)를 얻었다. Rf 0.5(*n*-BuOH-HAc-H₂O=4:1:5), mp 217~219°, $[\alpha]_D$ +37.6°(EtOAc-H₂O=1:1); Anal. Calcd for

Table I. ^{13}C -NMR data of compounds I, II, IV, V and VI(75MHz, δ)

Carbon	I ^a	II ^a	IV ^a	V ^b	VI ^b
2	160.86(C)*	161.05(C)*	161.43(C)*	160.79(C)*	160.41(C)*
3	113.70(CH)	113.37(CH)	112.32(CH)	111.69(CH)	111.16(CH)
4	143.22(CH)	143.12(CH)	143.67(CH)	145.01(CH)	144.63(CH)
5	129.33(CH)	128.67(CH)	123.41(CH)	124.27(CH)	123.84(CH)
6	117.24(C)	115.99(C)	125.04(C)	125.82(C)	125.56(C)
7	156.26(C)	156.44(C)	163.16(C)	163.39(C)	163.05(C)
8	104.84(C)	104.79(C)	97.97(C)	97.18(C)	96.71(C)
9	155.26(C)	154.05(C)	155.68(C)	155.34(C)	154.91(C)
10	113.29(C)	112.99(C)	112.79(C)	112.59(C)	112.12(C)
2'	77.98(C)	76.86(C)	91.12(CH)	90.10(CH)	89.49(CH)
3'	71.23(CH)	69.21(CH)	29.50(CH ₂)	29.47(CH ₂)	28.98(CH ₂)
4'	66.16(CH)	27.96(CH ₂)	71.68(C)	77.25(C)	77.05(C)
Gem.-	22.61(CH ₃)	23.19(CH ₃)	24.28(CH ₃)	20.99(CH ₃)	20.60(CH ₃)
2×CH ₃	24.99(CH ₃)	24.50(CH ₃)	26.12(CH ₃)	23.56(CH ₃)	23.30(CH ₃)
	Senecieryl	Senecieryl		Glucosyl	Glucosyl
	20.44(CH ₃)	20.30(CH ₃)		97.54(C-1'')	96.91(C-1'')
	20.52(CH ₃)	27.80(CH ₃)		73.82(C-2'')	73.25(C-2'')
	27.51(CH ₃)	115.62(CH)		77.00(C-3'')	76.78(C-3'')
	27.58(CH ₃)	158.60(C)		70.60(C-4'')	70.13(C-4'')
	115.02(CH)	166.00(C)		77.36(C-5'')	75.09(C-5'')
	115.17(CH)			61.45(C-6'')	68.98(C-6'')
	159.22(C)				
	159.35(C)				103.21(C-1''')
	164.94(C)				73.35(C-2''')
	165.92(C)				76.50(C-3''')
					69.98(C-4''')
					76.50(C-5''')
					60.98(C-6''')

NMR spectra were measured in CDCl_3 (a) and $\text{DMSO}-d_6$ (b).

*Each carbon character was determined by DEPT spectra.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9$: C, 58.79; H, 5.95; Found: C, 58.92; H, 5.92; IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3352(OH), 1720(C=O), 1627, 1570(aromatic C=C); EI-MS(m/z) 408(M^+), 246($\text{M}-162$)⁺, 228, 213, 187(base peak), 175, 131; ^1H -NMR(270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14, 1.32[each 3 H, s, gem-(CH₃)₂], 3.21(2 H, m, H-3'), 4.43(1 H, d, $J=7.6$ Hz, anomeric H-1''), 4.91(1 H, t, $J=8.6$ Hz, H-2'), 6.22(1 H, d, $J=9.6$ Hz, H-3), 6.82(1 H, s, H-8), 7.48(1 H, s, H-5), 7.94(1 H, d, $J=9.6$

Hz, H-4); ^{13}C -NMR(75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : Table I 참조.

Compound VI—MeOH액스의 fr. 6을 다시 silica gel column chromatography(CHCl_3 -MeOH =2:1)를 실시하여 fr. 5를 얻었고, 이것을 분취용 역상 TLC(RP-18, 70% MeOH)로 분리하고 MeOH로 재결정하여 compound VI(약 20 mg)를 얻었다. Rf 0.24(BuOH-HAc-H₂O=4:1:5), mp 147~149°, $[\alpha]_{\text{D}} +17.5^\circ$ (c 1.00, MeOH); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{14} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$: C,

52.26; H, 6.19; Found: C, 52.44; H, 6.21; IR, ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) 3392(OH), 1719(C=O), 1627, 1567(aromatic C=C); EI-MS(m/z) 408(M-glc)⁺, 246[M-(glc+glc)]⁺, 187, 59(base peak); ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.12, 1.33 [each 3 H, s, gem-(CH₃)₂], 4.22(1 H, d, $J=7.5$ Hz, anomeric H-1'''), 4.44(1H, d, $J=7.8$ Hz, anomeric H-1''), 4.95(1 H, dd, $J=7.8$, 8.7 Hz, H-2'), 6.22(1H, d, $J=9.6$ Hz, H-3), 6.81(1 H, s, H-8), 7.48(1 H, s, H-5), 7.93(1 H, d, $J=9.6$ Hz, H-4); ¹³C-NMR(75 MHz, DMSO-d₆) δ : Table I 참조.

Compound V의 항암 활성 및 신장세포

특성 실험

본 실험에 사용한 동물은 1.8~2.0 kg의 토끼로서 온도와 습도가 조절된 사육실에서 2주간 실험환경에 순응시킨 후 사용하였으며, L-1210 leukemia cell line은 미국의 NCI에서 공급받아 사용하였다.

토끼의 근위세뇨관 상피세포의 일차배양—Chung 등¹⁷⁾ 및 Jung¹⁸⁾의 방법에 준하여 토끼를 cervical dislocation에 의하여 치사시킨 다음, 신통맥을 보존한 채 신장을 적출하였다. 신피질만을 박리하여 DME/F₁₂(pH 7.4) medium에 넣은 후 Dounce homogenizer type B pestle로 균질화하여 253 μm mesh filter에 통과시키고 83 μm mesh filter에 모아진 세뇨관과 사구체를 DME/F₁₂ medium에 옮긴 다음 사구체는 magnetic stirring bar를 사용하여 제거하였다. 그 직후 soybean trypsin inhibitor (0.025%)와 collagenase (0.125 mg/ml)를 넣어 2분간 실온에서 incubation 한 후 insulin(5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), transferrin(5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 hydrocortisone(5×10^{-8} M)을 첨가한 DME/F₁₂ medium에 부유시키어 일정량씩 배양접시에 접종하고 CO₂ incubator에서 37°C로 2주간 배양하였다.

MTT 분석에 의한 항암활성 및 신장세포 특성 실험—일차배양한 토끼의 근위세뇨관 상피세포와 L-1210 leukemia cell을 각각 96 well titer plate에 10⁵ cell/well이 되도록 심어준 후 37°C, 5% CO₂/95% O₂ incubator에서 30분간 incubation시킨 다음, 검액을 500, 50 및 5 μM 농

Table II. Cytotoxic effects of compound V on L-1210 leukemia cells and proximal tubular cells of rabbit kidney

Sample	Concent'n (μM)	Cytotoxicity index(%)	
		L-1210 leukemia	Proximal tubular cells
Compound V (nodakenin)	5	23.0 \pm 2.43	11.0 \pm 0.34
	50	33.2 \pm 4.43	13.5 \pm 1.10
	500	55.1 \pm 3.20	21.9 \pm 1.73
Cisplatin	5	47.1 \pm 2.28	21.1 \pm 2.79
	50	70.2 \pm 1.39	87.9 \pm 0.44
	500	92.7 \pm 1.10	92.6 \pm 0.13

도가 되도록 각 well에 넣어주고 48시간 동안 배양하였다. 비교약물로는 동일한 농도의 cisplatin을 사용하였으며 같은 조건하에서 배양된 세포군을 대조군으로 하였다. 검액 및 cisplatin 투여 48시간 후에 MTT 250 μg 씩을 각 well에 가하여 4시간 배양시킨 후 상등액을 제거하고 DMSO로 용해시킨 다음 ELISA reader로 630 nm에서 흡광도를 측정하고 다음 산출식에 따라 cytotoxicity index(%)를 구하였다. 결과는 Table II와 같다.

Cytotoxicity index(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{검액의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}}\right) \times 100$$

고 찰

Compound I은 IR spectrum에서 1730(C=O), 1580, 1500(aromatic C=C) cm^{-1} 의 흡수대를 관찰할 수 있었고, mass spectrum에서 m/z 426에서 molecular ion peak, m/z 229에서 seneciyoxy radical이 탈락된 fragment ion peak를 관찰할 수 있어 pyranocoumarin으로 추정할 수 있었다. ¹H-NMR spectrum에서 δ 7.60과 6.23의 signal은 각각 doublet($J=9.6$ Hz)로서 H-4와 H-3의 olefinic proton으로, δ 7.39와 6.80의 singlet signal은 H-5와 H-8로 귀속시킬 수 있었다. 또 δ 6.05와 5.27의 doublet는 $J=6.0$ Hz로 pyranocoumarin H-4'와 H-3'로서 seneciyoxy group이 *trans* 형태로 C-4'와 C-3'에 결합되어 있음을 추정할 수 있었고, δ 1.39와 1.47의

singlet signal은 geminal dimethyl proton으로, δ 1.90, 1.93, 2.16 및 2.23에서의 singlet signal은 senecioidyl기의 methyl proton임을 알 수 있었다. ^{13}C -NMR spectrum에 δ 20.44, 20.52, 22.61, 24.99, 27.51 및 27.58에서 6개의 methyl signal을 볼 수가 있었고, ^{13}C - ^1H COSY spectrum에서 역시 δ 1.39, 1.47, 1.90, 1.93, 2.16 및 2.23의 proton이 각각 δ 22.61, 24.99, 27.51, 27.58, 20.44 및 20.52의 탄소에 귀속되는 것을 알 수 있어서 pyrone ring의 geminal dimethyl group과 2개의 senecioidyl기에 의한 4개의 methyl기를 확인할 수 있었다. 이상의 분석 결과 및 문헌⁹⁾과의 비교에 의해 compound I은 decursidin으로 동정하였다. 그러나 C-2'의 geminal dimethyl에 대한 compound I의 ^{13}C - ^1H COSY spectrum을 보면 ^1H -NMR의 δ 1.39 및 1.47이 각각 ^{13}C -NMR의 δ 22.61 및 24.99에 귀속되므로 Okuyama 등¹¹⁾의 보고는 senecioidyl기의 methyl기 하나와 골격탄소의 geminal dimethyl 중의 하나가 서로 바뀌어진 잘못된 해석임을 알 수 있었다.

Compound II는 compound I과 유사한 점이 많았다. Mass spectrum에서 m/z 328의 molecular ion peak, m/z 213에서 benzopyrylium에 기인하는 fragment ion peak를 관찰할 수 있었다. ^1H -NMR spectrum에서 δ 3.20의 multiplet, δ 5.11의 triplet ($J=9.7$ Hz) signal로 C-4'는 methylene이고 C-3'만 ester가 결합된 linear pyranocoumarin임을 추정할 수 있었다. ^{13}C -NMR spectrum에서도 C-3'가 downfield shift되어 있는 것으로 보아 이 곳에 senecioidyl ester가 치환되어 있다는 것을 알 수 있었다. 이상의 분석 결과 및 문헌¹⁵⁾과의 비교에 의해 compound II는 decursin으로 동정하였다.

Compound III은 IR spectrum에서 3150(OH), 1700(C=O), 1604, 1570(aromatic C=C) cm^{-1} 의 강한 흡수대를 나타내었고, mass spectrum을 보면 m/z 162의 molecular ion peak, CO가 탈락된 m/z 134의 fragment ion peak도 확인할 수 있어서 coumarin계 화합물임을 알 수 있었다. ^1H -NMR spectrum에서 H-3과 H-4의 olefinic proton에 기인하는 δ 6.27과 7.65의 doublet ($J=9.5$ Hz) signal을 관찰할 수 있었

고, δ 7.39와 6.78의 doublet ($J=8.4$ Hz)과 δ 6.81의 doublet ($J=2.5$ Hz) 등으로 볼 때 H-6과 H-8이 benzylic meta coupling을 하고 있어서 7번에 hydroxyl기가 치환된 coumarin 형태임을 알 수 있었다. 그리고 compound III(30 mg)을 $(\text{Ac})_2\text{O}$ 와 AcONa을 동량섞어 적화상에서 2시간 반응시키고 이 물질을 병수 중에 넣고 석출하는 결정을 MeOH로 재결정하여 백색침상결정(20 mg)을 얻었다. 이 화합물은 mp 141°로서 기름나물 과질에서 분리한 표품 umbelliferone acetate와 혼용시험한 바 용점강하가 없었다. 이상의 분석 결과 및 표품과 직접 비교에 의해 compound III은 umbelliferone으로 동정하였다.

Compound IV는 IR spectrum에서 3479(OH), 1705(C=O), 1627, 1570(aromatic C=C) cm^{-1} 의 강한 흡수대를 나타냈고, mass spectrum을 보면 m/z 264의 molecular ion peak와 m/z 228 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺ 및 213 [$\text{M}-(\text{H}_2\text{O}+\text{CH}_3)$]⁺의 fragment ion peak도 관찰할 수 있었다. NMR spectra를 보면 compound II와 골격구조의 data가 유사한 점이 많았고, 다만 compound II에 비해서 H-2' (4.74 ppm, t, $J=9$ Hz)와 C-2' (91.12 ppm)의 chemical shift값이 많은 차이가 있어서 furanocoumarin type임을 알 수 있었으며, 나머지의 NMR data가 문헌의 것¹³⁾과 일치하였으므로 compound IV는 nodakenetin으로 동정하였다.

Compound V는 IR spectrum에서 3352(OH), 1720(C=O), 1627, 1570(aromatic C=C), 1107, 1076, 1037(glucosidic C-O), 852(dihydrofuran) cm^{-1} 의 강한 흡수대를 확인하여 전형적인 dihydrofuranocoumarin 배당체임이 예측되었고, mass spectrum에서 m/z 408의 molecular ion peak, hexose가 탈락된 m/z 246의 fragment ion peak도 볼 수 있었다. NMR spectra에서 본 화합물은 compound IV와 매우 비슷하였다. 다만 β -form의 anomeric proton (4.43 ppm, d, $J=7.6$ Hz)과 δ 2.8~3.8에서의 complex signal은 배당체임을 보여 주었다. ^{13}C -NMR spectrum에서 compound IV의 C-4'가 δ 71.68에서 δ 76.52으로 downfield shift하고 있는 것으로 보아 C-4'에 당이 결합되어 있음을 알 수 있었고, 또 anomeric carbon signal이 δ 97.54으로 upfield shift 하고 있는 것

은 *tert*-hydroxyl group에 당이 결합되어 있음을 알 수 있었고, 남은 당탄소의 chemical shift는 glucose와 일치하였다. 이상의 분석 결과 및 문헌¹³⁾과의 비교에 의해 compound V는 nodakenin으로 동정하였다. Compound V의 L-1210 leukemia cancer cell에 대한 항암활성을 검토한 결과 동일 농도에서 cisplatin보다 항암활성은 낮지만 용량의존성을 보였고, 트끼의 근위세포관 세포에 대한 독성은 모든 농도에서 cisplatin보다 매우 낮은 독성을 보였고, 특히 500 μ M의 고농도에서도 compound V의 cytotoxicity index가 21.9%로 92.6%인 cisplatin에 비하여 현저히 낮게 나타나서 안전성면에서는 오히려 우수함을 보였다(Table II).

Compound VI는 IR spectrum에서 3392(OH), 1719(C=O), 1627, 1567(aromatic C=C), 1080, 1050, 1030(glucosidic C-O) 및 830 cm^{-1} 에서 강한 흡수대를 나타내어 dihydrofuran핵을 가진 coumarin 배당체임을 추정할 수 있었고, Mass spectrum에서 당 부분이 탈락된 m/z 408, 246의 fragment ion peak도 각각 관찰할 수 있었다. NMR data를 보면 compound V와 매우 유사하였고 당부분만이 다르게 보였다. 즉, anomeric proton이 2개 [δ 4.22(d, $J=7.5$ Hz) 및 4.44(d, $J=7.8$ Hz)]로 모두 β -form인 것을 알 수 있었고, ^{13}C -NMR spectrum에서 aglycone의 C-4'가 δ 71.68에서 δ 77.05으로 downfield shift되어 있고, anomeric carbon이 δ 96.91으로 보통의 것보다 upfield shift하고 있는 것으로 보아 이 곳에 glucose가 결합되어 있음을 알 수 있었고, 첫번째 당의 C-6''가 δ 68.98으로 downfield shift하고 있는 것으로 보아 2번째 당이 첫번째 당의 6번 탄소에 결합되어 있음을 알 수 있었다. 이상의 분석 결과에 의해 compound VI는 decucoside I으로 동정하였다. 그러나 glucose의 anomeric proton에 대한 귀속을 보면, compound VI의 ^{13}C - ^1H COSY spectrum에서 glucose C-1'' (δ 96.91)이 δ 4.44(d, $J=7.8$ Hz)에, 또한 glucose C-1''' (δ 103.21)가 δ 4.22(d, $J=7.5$ Hz)에 상관성을 갖고 있으므로 Matano¹⁹⁾ 등의 보고[H-1'' 및 H-1'''가 δ 4.25(d, $J=7.8$ Hz) 및 4.45(d, $J=7.6$ Hz)]는 glucose의 anomeric

proton 귀속이 서로 바뀌어 있음을 알 수 있었다.

결 론

우리나라에 야생하는 *Angelica*속 식물중의 개바디나물 *Angelica decursiva-albiflora* 뿌리의 약효성분에 관한 천연물약품 화학적 연구의 일환으로 ether엑스로 부터 4개의 free coumarin, 즉, linear pyranocoumarin인 decursidin(I), decursin(II), 7-hydroxycoumarin(III) (umbelliferone), linear furanocoumarin계의 nodakenetin(IV)을, MeOH엑스로 부터 2개의 coumarin glucoside, 즉, linear furanocoumarin glucoside인 nodakenin(V) 및 decucoside I(VI)을 분리하여 그들의 화학구조를 동정하였다.

MeOH엑스에서 단리한 compound V의 L-1210 leukemia cell에 대한 항암작용은 대조약물인 cisplatin의 cytotoxicity에 비하여 약하게 나타났으나, 트끼 근위세포관 상피세포에 대한 세포독작용은 저농도 뿐만 아니라 500 μ M의 고농도에서도 대조약물인 cisplatin의 독성보다 현저히 낮게 나타나서 안전성면에서는 오히려 우수하였다. 이상의 coumarin계 성분들은 국산 개바디나물 *Angelica decursiva-albiflora*에서 처음 분리한 성분들로서, 특히 compound V인 nodakenin의 L-1210 leukemia cell에 대한 항암작용과 문헌에 기보된 compound VI인 decucoside I의 혈소판 응집억제작용 등을 고려할 때 앞으로 새로운 의약품 개발의 가능성이 높다고 사료된다.

감사의 글—본 연구의 항암 및 신독성 실험을 해주신 경희대학교 약학대학의 정지창 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

<1994년 9월 30일 접수 : 10월 17일 수리>

참 고 문 헌

1. 육창수 : 한국약용식물도감, Academy 서적, 서울, p. 595 (1989).
2. 육창수 : 한국약품식물자원도감, 진명출판사, 서울, pp. 279~298 (1982).
3. 이창복 : 한국식물도감, 향문사, 서울, pp. 587~589

- (1980).
4. 육창수 : 한약의 약리 성분 임상응용, 계축문화사, 서울, pp. 845~846 (1982).
 5. 有馬純三 : 藥學雜誌 48, 88 (1927).
 6. Späth, E.: *Ber.* 69, 2096 (1936).
 7. Hata, K. and Sano, K.: *Yakugaku Zasshi* 89, 549 (1967).
 8. Sano, K., Yosioka, I. and Kitagawa, I.: *Chem. Pharm. Bull.* 23, 20 (1975).
 9. 육창수 : 생약학회지 4, 191 (1973).
 10. 성배우 : 경희대학교 박사학위논문 (1988).
 11. Sakakibara, I., Okuyama, T. and Shibata, S.: *Planta Medica* 44, 199 (1982).
 12. Asahara, T., Sakakibara, I., Okuyama, T. and Shibata, S.: *ibid.* 50, 488 (1984).
 13. Okuyama, T., Takata, M. and Shibata, S.: *ibid.* 55, 64 (1989).
 14. Takata, M., Shibata, S. and Okuyama, T.: *ibid.* 56, 307 (1990).
 15. Okuyama, T., Takata, M., Nishino, H., Nishino, A., Takayasu, J. and Iwashima, A.: *Shoyakugaku Zasshi* 44, 346 (1990).
 16. Moon, C.K., Yook, C.S., Lee, S.C. and Ha, B.J.: *Arch. Pharm. Res.* 11, 308 (1988).
 17. Chung, S.D., Alavi, N., Livingston, D., Hiller, S. and Taub, M.: *J. Cell Biol.* 95, 118 (1982).
 18. Jung, J.C., Lee, S.M., Kadakia, N. and Taub M.: *J. Cell Physiol.* 150, 243 (1992).
 19. Matano, Y., Okuyama, T., Shibata, S., Hoson M., Kawata, T., Osada, H. and Noguchi, T. *Planta Medica* 52, 135 (1986).