

배초향 지하부의 Diterpene 성분과 그 세포독성

이형규 · 변순정* · 오세량 · 김정일 · 김영호 · 이정옥**

한국과학기술연구원 유전공학연구소 · *중서약국 · **한국화학연구소

Diterpenoids from the Roots of *Agastache rugosa* and their Cytotoxic Activities

Hyeong-Kyu Lee, Soon-Jung Byon*, Se-Ryang Oh, Jung-Il Kim,
Young-Ho Kim and Chong-Ock Lee**

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

*Joong-Seo Pharmacy, Seoul 137-049 and

**Korean Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-606, Korea

Abstract—A new diterpene, agastanol[1] with dehydroagastol[2] was isolated from the root of *Agastache rugosa*, and their structures were elucidated by chemical and instrumental analysis. Agastanol[1], its derivatives, agastanone[3] and methylagastanol [5], and dehydroagastol[2] showed cytotoxic activities against *in vitro* human cancer cell lines. Agastanol[1] showed weak antifungal activity against *Trichophyton rubrum*.

Keywords—*Agastache rugosa* · diterpene · agastanol · methylagastanol · dehydroagastol · agastanone · cytotoxic activity · antifungal activity

배초향(排草香, *Agastache rugosa* O. Kuntze)은 순형과(Labiatae)에 속하는 다년생 초본으로 모가난 줄기와 순형의 보라색 꽃을 가지며, 7~9월에 개화하여 9~10월경에 진다. 지리적으로는 우리나라, 만주, 동시베리아, 중국, 대만, 일본 등에 널리 분포하고 있으며 우리나라에는 특히 제주도, 경남, 전남 등 남쪽지방에 많이 분포한다.^{1,2)}

한방에서는 본 식물의 전초를 곽향(藿香)이라 하여 「療風水毒腫 去惡氣 止霍亂 治脾胃吐逆」에 가장 중요한 약으로³⁾ 사용하고 있다. 그러나 중국에서는 2가지의 곽향이 사용되는데 광곽향(廣藿香)은 *Pogostemon cablin* Benth.을 기원식물로 하여 주로 광둥성에서 재배, 사용되고 있으

며, 토곽향(土藿香) (野藿香, 排香草, 川藿香)은 *Agastache rugosa*를 기원식물로 하여 주로 사천성, 강소성, 절강성 등지에서 사용한다.^{4,5)} 약용부위는 주로 지상부를 사용하는 경우가 많으나, 배초향의 뿌리를 별도로 곽향근(藿香根)이라하여 곽란, 구토, 하리(下痢), 혈기통(血氣痛) 등의 치료에 사용하기도 하며, 또한 배초향(排草香)의 지상부를 증류해서 얻은 방향수(芳香水)를 곽향로(藿香露)라 하여 서열(暑熱)에 의한 기체(氣滯), 흉번(胸煩), 오심 등의 치료에 사용하기도 한다.^{5,6)} 우리나라 민간에서는 배초향의 지상부, 특히 잎을 식용으로 많이 사용하고 있으며 좋은 밀원(蜜源)으로 이용하기도 한다.^{7,8)}

본 연구 이전까지 알려진 약리효능을 살펴보면 배초향의 각종 유기용매 추출물이 항진균 작용을 나타냈으며(煎劑 <alcohol ext. <ether

Address for correspondence: Dr. Hyeong-Kyu Lee,
Genetic Engineering Research Institute, KIST,
Yoonsung P.O. Box 115, Taejon 305-600, Korea

ext.), 물추출액은 leptospira에 대한 억제작용을 보였으나 담낭의 수축력에는 영향이 없었다.⁶⁾

배초향의 성분에 관한 연구를 보면, 우선 지상부로부터 勝田 등이 1965년⁹⁾에 α -pinene, β -pinene, limoneol-3-octanone, *p*-cymen, *cis*- β , γ -hexenol, caryophyllen, methyl chavicol 등을, 1972년¹⁰⁾에 α -ylangene, calamenene 등의 sesquiterpene를 보고한 바 있다. Flavonoid에 관한 보고로는 1981년 Zakharov 등¹¹⁾은 새로운 flavonoid인 agastachoside를, Itokawa 등¹²⁾은 agastachin을 acacetin, tilianine과 함께 보고하였다. 지하부로부터의 성분연구는 韓 등^{13,14)}에 의한 triterpenoid인 erythrodiol-3-O-acetate, 3-O-acetyl oleanolic aldehyde 및 3-O-acetyl oleanolic acid가 보고되었고, Zou 등¹⁶⁾에 의한 oleanolic acid와 maslinic acid가 보고되었으며, diterpenoid로는 18(4 \rightarrow 3)-abeo-11, 14, 15-trihydroxy-12-methoxy-abieta-4(19), 8, 11, 13-tetraen-7-one¹⁵⁾과 dehydroagastol¹⁶⁾이 신물질로서 보고된 바 있다.

본 연구에서는 배초향의 지하부 추출물중에 착색물질이 TLC상에 많이 관찰되었고, 그중 몇 가지를 분리하여 분석하여 본 결과 모두 highly oxidized diterpene계열 물질임을 알게 되었고, 이들의 간단한 유도체와 이들이 갖는 항암활성을 조사하였으며, 화합물 1의 항진균활성도 조사하였다.

실험 방법 및 결과

재료 및 기기—배초향은 1992년 10월 경남 양산에서 지하부만 채취, 조절(粗切)하여 그늘에서 10일간 건조후 분쇄하여 사용하였다.

용점은 Electrothermal Series IA9100을, UV는 Milton Roy Spectronic 3000을, IR은 Precision Analect RFX-65를, Mass는 Kratos Concept-1S를, NMR은 Varian Unity-300 및 500(300 및 500 MHz)을 이용하여 측정하였다.

성분의 추출 및 분리—분쇄된 재료(4.5 kg)를 MeOH 10 l에 침적시키고 실온에서 3일간 추출, 여과하고 다시 MeOH 8 l씩 2회 반복 추출 하였다. 여과후 남은 재료에 다시 *n*-hexane-ethyl-

acetate-acetone(4:4:2) 혼합용매로 8 l씩 3회 반복 추출하고, 여액은 모두 합쳐서 감압농축 하였다. 약 1.5 l로 농축된 extract에 *n*-hexane을 500 ml씩 가하여 4회 반복, 진탕추출하였다(50 g). *n*-Hexane extract를 silica gel column chromatography를 실시하여 [silica gel 600 g, eluent: gradient EtOAc(0~100%) in *n*-hexane] TLC결과에 따라 9개의 fraction으로 나누었다. 그중 3번째 분획을 재차 silica gel column chromatography [eluent: *n*-hexane-CHCl₃-MeOH (25:5:0.1) \rightarrow 10:5:0.1, step gradient]를 실시하여 8개의 subfraction으로 나누었으며, 이들중 7번째의 분획을 *n*-hexane으로 처리하여 화합물 1(약 160 mg)을 얻었고, 8번째 분획을 silica gel column chromatography를 반복 실시하여 [eluent: *n*-hexane-acetone (25:1 \rightarrow 10:1) \rightarrow *n*-hexane-CHCl₃-MeOH (20:1:0.25)] 화합물 2(약 60 mg)을 분리 정제하였다.

화합물 1—Needle crystal (pale yellow), mp 180~182 $^{\circ}$; Rf 0.5 (*n*-hexane-EtOAc=4:1, Si 60 F₂₅₄); Anal. Calcd for C₂₁H₂₈O₄: C, 73.23; H, 8.17; Found: C, 72.88; H, 8.08; CIMS, *m/z* 345(MH⁺), EIMS, *m/z* 344(M⁺, base peak), 329, 301, 273, 235, 209; UV, λ_{max} (hexane) 237, 275, 366nm; λ_{max} (MeOH) 240, 279, 372, λ_{max} (MeOH+KOH) 245, 271, 385, 440(sh); IR, ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹) 3360, 2960, 1612; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): Table I 참조; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125MHz): Table I 참조.

화합물 2—Pale yellow crystal, mp 158~159 $^{\circ}$; Rf 0.37(*n*-hexane-acetone=10:1, Si 60 F₂₅₄); Anal. Calcd for C₂₁H₂₆O₄: C, 73.68; H, 7.60; Found: C, 73.05; H, 7.95; Mass *m/z* 342(M⁺, base peak), 327, 285, 233, 207; UV, λ_{max} (hexane) 235(sh), 276, 366 nm; λ_{max} (MeOH) 240(sh), 281, 372; λ_{max} (MeOH+KOH) 240(sh), 279, 377, 440(sh); IR, ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹) 3434(OH), 3077(=CH₂), 2954, 1628, 1600, 1398, 1230, 903, 889; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): Table III 참조; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): Table III 참조.

화합물 1 및 2의 산화물인 화합물 3 및 4의 제

Table I. NMR data of agastanol[1] and its methyl ether[5] (CDCl₃, δ, 500MHz)^{a)}

Carbon	1			5
	¹³ C	¹ H	LHC ^{c)}	¹ H
1	35.64(CH ₂) ^{b)}	H _{ax} : 1.514(ddd, 3.5, 13.5, 13.5) H _{eq} : 3.243(ddd, 3.3, 3.3, 13.5)	20-H ₃	H _{ax} : 1.512(ddd) H _{eq} : 3.017(ddd)
2	32.62(CH ₂)	H _{ax} : 1.370(overlapped) H _{eq} : 1.770(dddd, 3.3, 4.2, 7.5, 13.5)		H _{ax} : 1.30(overlapped) H _{eq} : 1.722(ddd)
3	38.27(CH)	2.063(m)		1.998(m)
4	152.20(C)	—		—
5	47.62(C)	—		—
6	38.03(C)	—		—
7	205.16(C)	—	6-H _{ax} , 6-H _{eq}	—
8	112.50(C)	—	6-H _{ax} , 14-OH	—
9	133.91(C)	—	11-OH, 20-H ₃	—
10	40.90(C)	—		—
11	139.30(C)	—	11-OH	—
12	151.96(C)	—	OCH ₃ , 11-OH, 15-H	—
13	126.26(C)	—	16-H ₃ , 15-H	—
14	158.11(C)	—	14-OH, 15-H	—
15	26.00(CH)	3.304(sept. 7.0)	16(17)-H ₃	3.433(sept.)
16	20.29(CH ₃)*	1.372(d, 7.0)*		1.256(d)
17	20.32(CH ₃)*	1.377(d, 7.0)*		1.256(d)
18	18.18(CH ₃)	1.069(d, 6.5)		1.014(d)
19	105.04(CH ₂)	Ha : 4.588(brs) Hb : 4.865(brs)		Ha : 4.547(brs) Hb : 4.823(brs)
20	15.16(CH ₃)	1.144(s)		1.090(s)
11-OH		5.713(s)		11-OCH ₃ : 3.673(s)
12-OCH ₃	62.00(CH ₃)	3.778(s)		3.763(s)
14-OH		13.256(s)		13.450(s)

^{a)}Signal multiplicity and coupling constant(Hz) are shown in parentheses.

^{b)}Each carbon was characterized by DEPT spectra, and its protons were determined by HETCOR data.

^{c)}The long-range HETCOR experiment was performed at 75/300MHz with $J=5$ Hz.

*Assignment may be exchanged in the same column.

조—각 시료 40 mg을 CH₃CN 2 ml에 녹이고 여기에 ceric ammonium nitrate 용액(160 mg/1ml H₂O)을 가하고 10분간 교반한 후 EtOAc 5 ml로 추출하고 농축하여 *n*-hexane으로 결정화하였다(38 mg) (Table II 및 III).

화합물 3 및 4의 환원—각 시료의 EtOAc 용액(30 mg/2 ml)에 5% Na₂S₂O₄ 수용액 4 ml를 가하고 1~2분간 변색(적색에서 미황색으로)이 될 때까지 교반한 후 EtOAc층을 분리, 농축하여

n-hexane으로 결정화 하였다(25 mg).

화합물 1의 메칠화합물인 화합물 5의 제조—시료 30 mg을 ethyl ether 2 ml에 녹이고 diazomethane-ether 용액 4 ml를 가하여 5분 후에 감압 농축하고 preparative silica gel TLC(layer thickness: 1 mm; *n*-hexane-EtOAc=8:1, 2회전개)로 분리 정제하였다(27 mg) (Table I).

생물활성 검색—항암활성 검정은 통상적인 *in vitro* SRB assay법을 이용하여 5가지 human

Table II. NMR data of oxidized compound[3]
(agastanone) (CDCl_3 , δ , 300MHz)

Carbon	^{13}C	^1H
1	35.35(CH_2) ^{a)}	Hax : 1.500(ddd) Heq : 2.60(overlapped)
2	31.95(CH_2)	Hax : 1.412(ddd) Heq : 1.790(m)
3	37.82(CH)	2.055(m)
4	150.03(C)	—
5	47.73(CH)	2.60(overlapped)
6	38.85(CH_2)	2.60(overlapped)
7	196.14(C)	—
8	130.29(C)	—
9	156.16(C)	—
10	41.14(C)	—
11	185.10(C)	—
12	157.67(C)	—
13	136.96(C)	—
14	185.22(C)	—
15	24.80(CH)	3.186(sept.)
16	20.23(CH_3)*	1.198(d)*
17	20.45(CH_3)*	1.244(d)*
18	18.04(CH_3)	1.096(d)
19	106.48(CH_2)	Ha : 4.614(brd) Hb : 4.942(brs)
20	16.83(CH_3)	1.271(s)
OCH ₃	60.46(CH_3)	3.911(s)

^{a)}Each carbon was characterized by DEPT spectra, and its protons were determined by HETCOR data.

*Assignment may be exchanged in the same column.

cancer cell line (A549: non-small cell lung cancer, SK-OV-3: ovarion cancer, SK-MEL-2: melanoma, XF498: CNS tumor, HCT15: colon cancer)에 대해서 cytotoxicity를 조사하였다 (Table IV).

항진균효과 시험중 MeOH extract에 대한 검정은 Sabraud's glucose배지를 사용하였으며 (penicillin G 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 streptomycin 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 첨가), 검액을 배지로 각각 희석하여 농도별로 3개씩 plate를 만든 후 여기에 균액을 접종하였다. *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*,

*Microsporum gypseum*은 10일 후에, 나머지 균들은 48시간후에 육안으로 관찰하여 판정하였다. 화합물 1에 대한 MIC는 Sabraud's glucose 액체배지를 이용한 액체배지 희석법으로 실시하였고, 시료는 소량의 EtOH에 녹인 후 액체배지로 희석하였다 (Table V).

고 찰

Agastanol[1]의 화학구조

본 화합물은 밝은 담황색의 침상 결정형을 갖는 화합물로서 aromatic 구조에 phenolic OH를 갖고 있음을 알 수 있었다. 그러나 이 화합물의 ^{13}C -NMR data를 보면 예상된 탄소 외에 작은 크기의 peak가 상당수 나타나고 있고 ^1H -NMR에서도 용매 (benzene- d_6 , pyridine- d_5 , DMSO- d_6 등)를 바꾸어서 측정하면 작은 signal들이 중복되어 나타나는 것을 볼 수 있었다. 이 화합물은 여러가지 chromatogram(순상 및 역상의 TLC 및 HPLC)에서 단일물질로 나타나고, 또한 CI-MS에서 하나의 molecular ion peak (m/z 345, MH⁺)와 원소분석에 의한 분자식 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 를 보아 이성체의 혼합물이거나 isomerism이 예상되는 구조의 화합물일 것으로 추측되었다. 따라서 각 NMR data에서 main signal들을 중심으로 먼저 구조분석을 행하였다. 분자식 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 에서 불포화도 8임을 알 수 있으며, exo methylene group (^1H -NMR: 4.588 및 4.865 ppm, ^{13}C -NMR: 105.04 ppm), phenolic OH (^1H -NMR: 13.256 ppm)와 강력한 hydrogen bonding을 하고 있는 ketone (^{13}C -NMR: 205.16 ppm)과 모두 치환된 aromatic ring (^{13}C -NMR: 112.50, 133.91, 139.30, 151.96, 126.26 및 158.11 ppm)을 제외하면 남은 불포화도로서 두개의 ring을 예상할 수 있다. 62.00 ppm의 OCH₃는 downfield shift 된점을 보아 aromatic ring에 존재함을 알 수 있고, 또하나의 phenolic OH (^1H -NMR: 5.713 ppm)와 isopropyl group (^1H -NMR: 1.372, 1.377 및 3.304 ppm, ^{13}C -NMR: 20.29, 20.32 및 26.00 ppm), angular CH₃ (^1H -NMR: 1.144 ppm, ^{13}C -NMR: 15.16 ppm) 등을 고려하면 abietane type diterpene 화합물의 산화된 형태를 추정할

Table III. NMR data of dehydroagastol[2] and its oxidized compound[4] (CDCl₃ & 300MHz)

Carbon	Dehydroagastol[2]		Oxidized compound[4]	
	¹³ C	¹ H ^{b)}	¹³ C	¹ H
1	35.74(CH ₂) ^{a)}	H _{ax} : 1.560(ddd, 4.5×12.3×13.0) H _{eq} : 3.292(ddd, 3.3×3.3×13.0)	35.35(CH ₂)	H _{ax} : 1.610(ddd) H _{eq} : 2.60(overlapped)
2	32.76(CH ₂)	H _{ax} : 1.390(m), H _{eq} : 1.806(m)	31.98(CH ₂)	H _{ax} : 1.417(ddd), H _{eq} : 1.809(m)
3	38.42(CH)	2.074(m)	37.84(CH)	2.067(m)
4	152.02(C)	—	150.05(C)	—
5	47.84(CH)	2.670(dd, 3.0×15.0)	47.66(CH)	2.62(overlapped)
6	38.00(CH ₂)	H _{ax} : 2.560(dd, 3.0×15.0) H _{eq} : 2.760(dd, 15.0×15.0)	38.81(CH ₂)	2.55(dd) 2.60(overlapped)
7	204.70(C)	—	195.99(C)	—
8	111.82(C)	—	129.85(C)	—
9	134.78(C)	—	154.71(C)	—
10	41.13(C)	—	41.24(C)	—
11	139.19(C)	—	184.10(C)	—
12	151.55(C)	—	157.62(C)	—
13	137.71(C)	—	130.37(C)	—
14	156.05(C)	—	185.15(C)	—
15	138.99(C)	—	135.01(C)	—
16	118.28(CH ₂)	H _a : 5.077(s), H _b : 5.403(s)	120.23(CH ₂)	H _a : 4.995(s), H _b : 5.390(s)
17	23.16(CH ₃)	2.136(s)	23.33(CH ₃)	1.993(s)
18	18.18(CH ₃)	1.100(d, 6.6)	18.05(CH ₃)	1.093(s)
19	105.17(CH ₂)	H _a : 4.622(s), H _b : 4.901(s)	106.54(CH ₂)	H _a : 4.626(s), H _b : 4.948(s)
20	15.20(CH ₃)	1.186(s)	16.80(CH ₃)	1.375(s)
11-OH	—	5.908(s)	—	—
OCH ₃	61.85(CH ₃)	3.876(s)	60.64(CH ₃)	3.941(s)
14-OH	—	13.241(s)	—	—

^{a)}Each carbon was characterized by DEPT spectra, and its protons were determined by HETCOR data.
^{b)}Coupling pattern and constant(Hz) in parentheses.

Table IV. Cytotoxic effects(CD₅₀ value) of agastanol[1], dehydroagastol[2] and derivatives[2,5] against various human cancer cell lines(μg/ml)

Sample	Cancer cell			ZP498	HCT15
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2		
Agastanol[1]	15.3	29.9	4.9	17.5	11.9
Dehydroagastol[2]	10.5	22.6	11.2	12.3	9.7
Agastanone[3]	10.5	20.4	21.2	12.5	10.0
Methylagastanol[5]	34.9	60.4	31.5	36.3	41.3
Cisplatin	1.0	1.0	1.0	0.7	1.0

수 있으므로 Fig. 1과 같이 예상된 구조를 이끌어 낼 수 있었다. 이런 구조의 특징은 통상적인 ethereal CH₂N₂에 의한 methylation시에 *peri* 위

치의 hydrogen bonding을 형성하는 OH는 methyl 화가 잘 일어나지 않기 때문에 11번 탄소위치의 OH만 methyl 화될 용도제가 수 생성물로 얻어진

Table V. Results of antifungal activities of MeOH extract and agastanol[1] from the root of *Agastache rugosa*

Fungus	Sample	MeOH extract (mg/ml, medium)					MIC($\mu\text{g/ml}$) ²⁾	
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	Agastanol	Griseofulvin
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>		—	+	##	##	## ¹⁾	62.6	9.7
<i>Trichophyton rubrum</i>		—	—	—	+	##	31.3	4.8
<i>Candida tropidicalis</i>		—	+	##	##	##	>2000	78.0
<i>Aspergillus niger</i>		—	—	—	+	+	not tested	
<i>Microsporium gypseum</i>		—	+	##	##	##	500	19.5
<i>Microsporium canis</i>		not tested					250	2.4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		—	—	—	—	—	>2000	78.0

¹⁾Each sign means the content of growth inhibition against the fungus as compared with the control (0 mg/ml medium): —(no effect, <30%), +(slightly inhibition, 30~50%), ##(moderate inhibition, 50~80%) and ###(strong inhibition, >80%).

²⁾The dilution method of liquid medium.

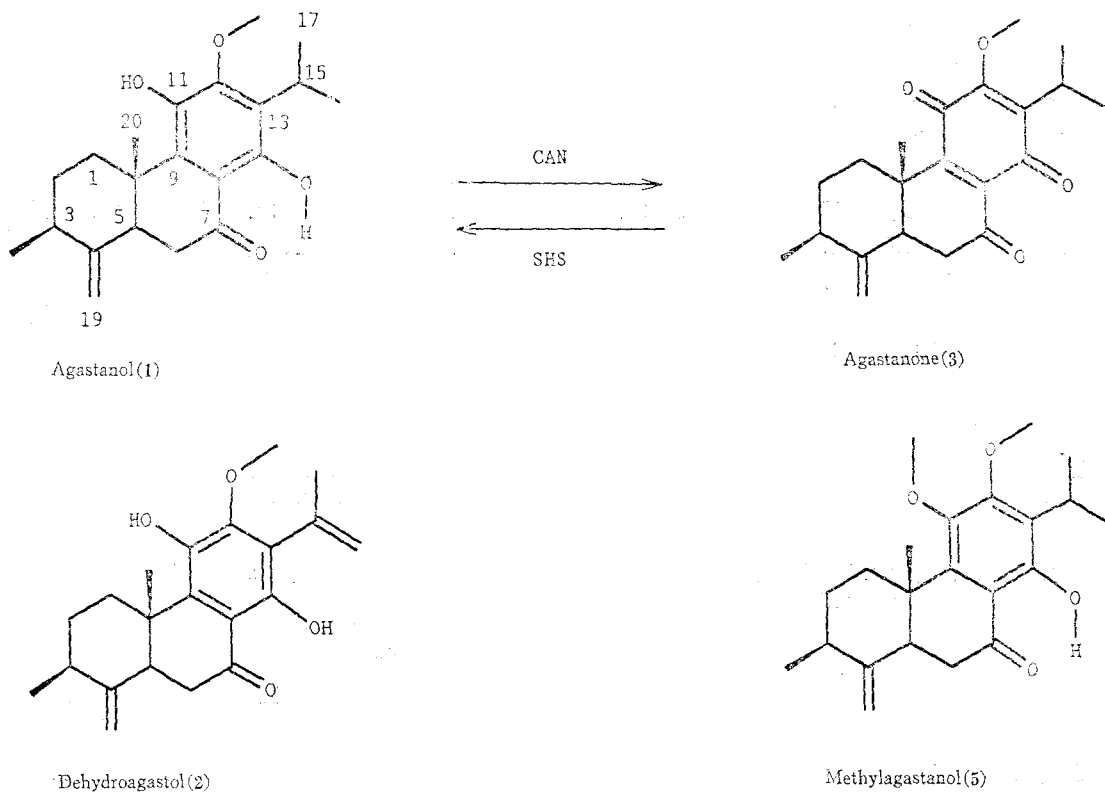


Fig. 1. Agastanol[1], dehydroagastol[2] and reaction products[3,5]

다(회수율 약 90%) (Fig. 1, Table I). 한편, 본 화합물의 methyl 유도체(화합물 5)의 NMR data를 보면 역시 원물질과 마찬가지로 이성체의 것으로 보이는 작은 signal 들이 관찰되었다.

따라서 추정구조중 hydrogen bonding을 하고 있는 enol-ketone간의 isomerism, 또는 C₁₉나 C₂₀의 입체이성체, 또는 그외의 다른 conformer가 존재할 가능성을 예상할 수 있으므로, 먼저

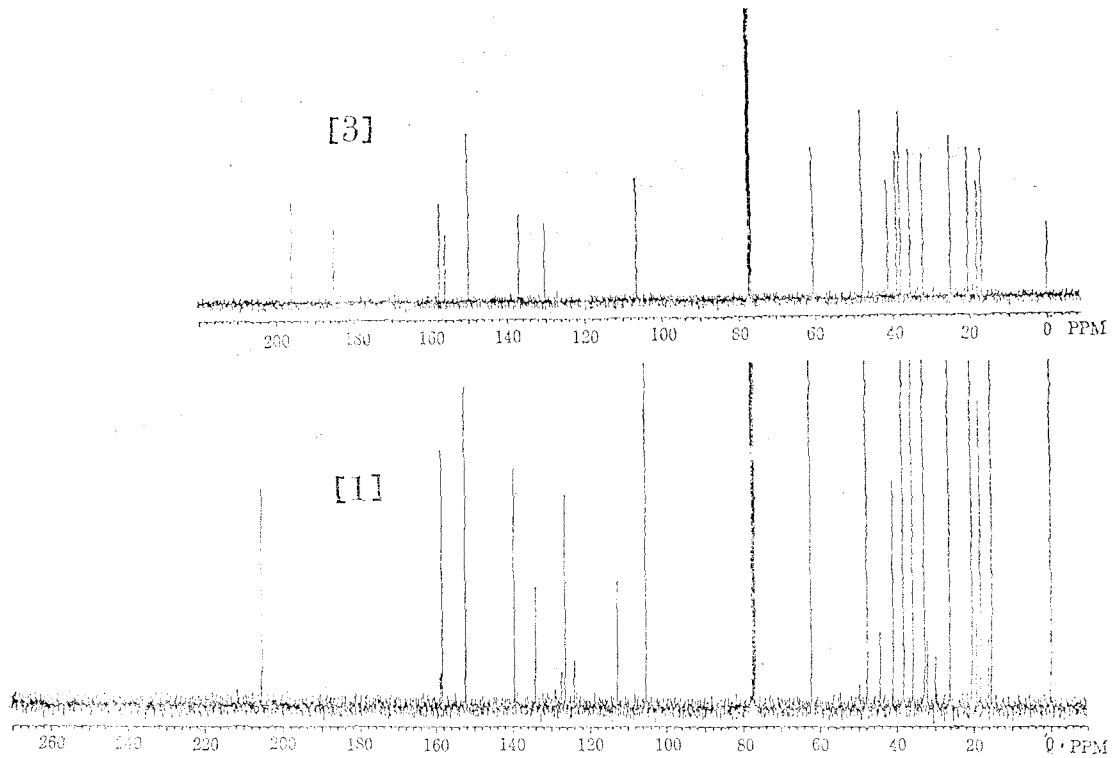


Fig. 2. ^{13}C -NMR spectra of agastanol[1] and its oxidized compound, agastanone[3]

hydroquinone의 형태를 ceric ammonium nitrate를 이용하여 quinone으로 산화시켜 보았다. 이 산화된 화합물 3의 NMR data는 작은 peak들이 사라진 매우 깨끗한 모습의 spectrum들을 보여주고 있기 때문에 (Fig. 2, Table II) 더 이상의 이성체는 존재하지 않는 것을 알 수 있었으며, 예상된 구조에서 만들어진 quinone의 data를 완전히 해석할 수 있었다. 부분구조 중 quinone에 관여하는 2개의 ketone(185.10 및 185.22 ppm)과 double bond에 conjugation된 1개의 ketone(196.14 ppm)을 확인할 수 있었고, 3번 위치의 CH_3 를 보면, α -linkage를 하고 있는 coleon G(3-H: 2.63 ppm, ddq)보다는 β -linkage를 하고 있는 coleon N(H-3: 2.05 ppm, m)과 유사한 값(H-3: 2.063 ppm, m)을 갖는 것으로 볼 때 화합물 1은 3- CH_3 가 β -form으로 연결 되었음¹⁵⁾을 알 수 있었다. 산화된 화합물 3을 다시 sodium hydrosulfide로 환원시켰을 때 환원체의 NMR data가 원물질(화합물 1)과 동일한 모습을 보여 주었기 때문에 aromatic ring 주변에서 일어나는

이성체화 현상이 존재함을 시사해주는 것으로 판단된다. 이 화합물의 예상구조에 대한 다른 증거로서 carbon-proton long-range coupling spectra를 보면 (Table I), 8번 탄소(112.50 ppm)는 H-6 및 14-OH와 원거리 coupling을 하고 있고, 9번 탄소(133.91 ppm)는 11-OH 및 20-H, 12번 탄소(151.96 ppm)는 12-OCH₃, 11-OH 및 H-15, 14번 탄소(158.11 ppm)는 14-OH 및 H-15와 각각 long-range coupling을 하고 있는 것을 관찰할 수 있음으로써 설정된 구조의 타당성을 더욱 확실하게 해 주었다. 이 구조에 대한 mass fragmentation pattern은 Fig. 3과 같다. 그리고 각 proton들의 chemical shift와 coupling pattern을 완전히 해석하였다 (Table I).

이상의 결과들을 종합하여 화합물 1은 어떤 형태의 이성체가 아주 적은 비율로 존재하는 물질로서 18(4 \rightarrow 3)-abeo-11,14-dihydroxy-12-methoxy abieta-4(19), 8, 11, 13-tetraen-7-one으로 구조를 결정하였으며, 이는 지금까지 보고된 바 없는 새로운 화합물로서 그 명칭을 agastanol

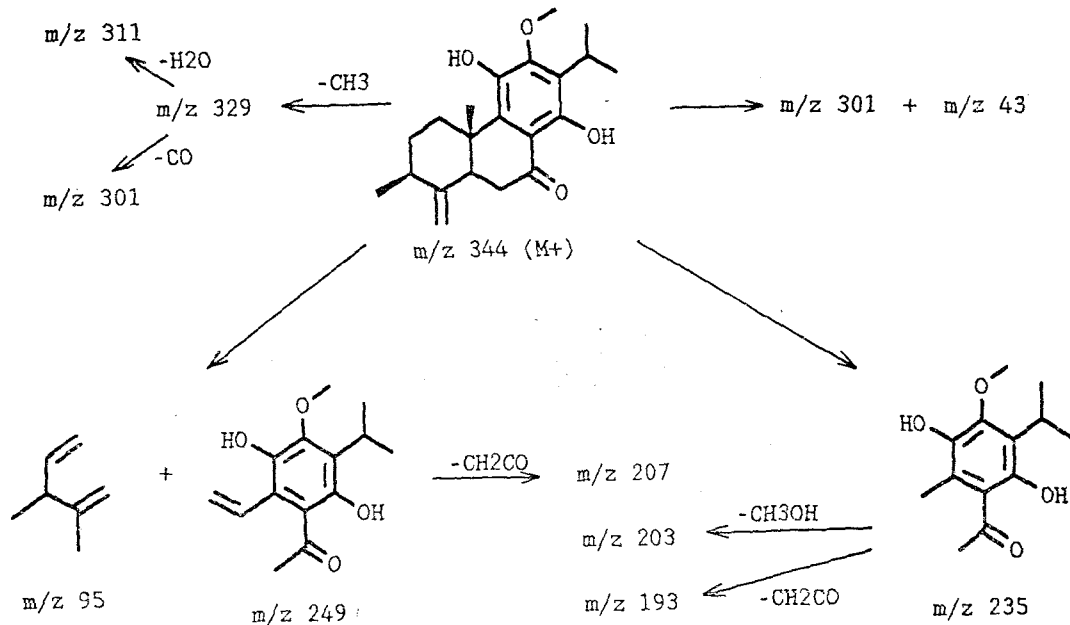


Fig. 3. Mass fragmentation pattern of agastanol[1]

이라 정하였다.

Dehydroagastol[2]의 화학구조

화합물 2는 담황색의 침상결정으로 화합물 1과 매우 유사한 분석 data를 보여 주었다. 다만 다음과 같은 몇가지 점만 차이가 있었다. 즉, 화합물 1과 비교할 때 isopropyl group중 1개의 CH_3 와 CH (3.304 ppm, sept.)가 없어지고 남은 1개의 CH_3 가 downfield shift 되었으며 ($^1\text{H-NMR}$: 1.37→2.136 ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: 20.3→23.16 ppm), double bond의 terminal methylene group이 새롭게 나타난것($^1\text{H-NMR}$: 5.077, 5.403 ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: 138.99 및 118.28 ppm) 등 이었다(Table III). 그리고 3번 탄소의 CH_3 가 β -form으로 결합되어 있고(2.074 ppm), 나머지 탄소들의 chemical shift와 proton들의 coupling pattern 등이 화합물 1과 매우 유사한 점과, 이미 본 식물에서 분리 보고된 바 있는 18(4→3)-abeo-11, 14, 15-trihydroxy-12-methoxy abieta-4(19), 8, 11, 13-tetraen-7-one(15-hydroxyagastanol)의 구조를 감안할 때, isopropyl group내에서 탈수반응이 비교적 쉽게 일어날 수 있는 구조이므로 화합물 2는 18(4→3)-abeo-11, 14-dihydroxy-12-methoxy abieta-4(19), 8, 11, 13, 15-pentaen-7-one

으로 구조를 결정할 수 있었다. 본 화합물의 경우도 화합물 1과 같이 quinone으로 산화시킨 후 다시 환원을 시키면 원물질과 동일한 형태의 분석 data를 나타냄으로써 이성체의 존재를 확인할 수 있었다(Fig. 1). 본 화합물은 1991년 중국의 Zou 등¹⁶⁾이 동일식물의 지하부에서 분리 보고한 dehydroagastol과 같은 구조의 화합물이지만 그 보문에는 이와같은 이성체에 관한 내용을 언급하고 있지 않아서 의문이 남아 있다.

분리된 diterpene 화합물 및 그 유도체의 생물활성

본 연구 수행 과정에서 분리된 물질중 신물질인 화합물 1은 highly oxidized diterpene계 화합물로서 그 구조가 매우 독특하였고 그들의 유도체도 또한 신물질들이므로 이들의 생물활성 검정을 실시해 보았다.

항암활성—Table IV에서 보는 바와 같이 인체에서 유래된 5가지 암세포에 대해서 대체로 강한 세포독성을 나타냈으며, 그 중에서도 화합물 1을 methylation 시켰을때 세포독성이 3배정도 약해지는 것으로 보아 11번 위치의 OH가 항암활성에 중요한 부분으로 보이며, 화합물 1과 2는 거의 같은 수준의 활성을 나타냈고, quinone

으로 산화된 후에도 세포독성에는 큰 차이를 보이지 않았다.

항진균활성—7종의 피부 진균에 대한 항진균활성은 MeOH extract의 결과와 화합물 1의 결과가 일치하지 않는 것으로 보아 화합물 1 외의 다른 항진균성분이나 synergist가 있으리라 생각되며, 화합물 1만을 볼 때 *Trichophyton rubrum*에 대해서 약한 항진균활성이 있음을 알 수 있었다(Table V).

결 론

배초향은 한방에서 “곽향(藿香)”이라 하여 『風水毒腫을 낮게하고, 惡氣를 없애주며, 霍亂을 멈추게 하고, 脾胃吐逆을 다스리는데 중요한 약』으로 쓰이고 있으며, 그 뿌리도 유사한 목적에 이용하고 있다. 본 연구는 배초향의 효능성분을 밝히고 새로운 활성검색을 위해 그 지하부를 채취하여 성분분리를 시도하였으며, 그 결과 2개의 diterpene 화합물을 분리하여 그 구조를 밝혔고, 그중 agastanol[1]은 지금까지 보고된 바 없는 새로운 구조의 화합물이었으며, 이들의 간단한 유도체를 합성하여 함께 항암활성을 검정해 보았다. 인체유래의 암세포에 대해서는 대체로 비특이적인 세포독성을 보였고, agastanol[1]의 경우 11번 탄소의 OH가 항암활성에 중요한 역할을 할 것으로 보였으며, 피부진균인 *Trichophyton rubrum*에 대해서도 약한 항진균 효과를 나타냈다.

감사의 글—본 연구는 과학기술처의 지원연구비로 수행된 연구결과의 일부이며 이에 감사드립니다.

〈1994년 9월 30일 접수 : 10월 4일 수리〉

참 고 문 헌

1. 鄭台鉉 : 韓國植物圖鑑(下), 新志社, p. 536 (1956).
2. 李昌福 : 大韓植物圖鑑, 鄉文社, p. 649 (1980).
3. 許 浚 : 東醫寶鑑(原本), 南山堂, p. 741 (1986).
4. 難波恒雄 : 原色和漢藥圖鑑(下), 保育社, p. 58 (1980).
5. 上海科學技術出版社 小學館編 : 中藥大辭典(日本語譯), 小學館, p. 263 (1985).
6. 鄭普燮, 辛民教 : 圖解 鄉藥(生樂) 大事典, 永林社, p. 840 (1990).
7. 李善宙 : 韓國民俗藥, 서울인쇄사, p. 113 (1976).
8. 李春寧, 安鶴洙 : 韓國植物名鑑, 范學社, p. 179 (1965).
9. 勝田安二 : 日本化學雜誌 86, 635 (1965).
10. Fujita, S.I. et al.: *Yakugaku Zasshi* 92, 908 (1972).
11. Zakharov, O.I. et al.: *Khim. Prir. Soedin.* 5, 642 (1979); *Chem. Abstr.* 94, 61702t (1981).
12. Itokawa, H. et al.: *Chem. Pharm. Bull.* 29, 1777 (1981).
13. 韓大錫 : 생약학회지 18, 50 (1987).
14. 韓大錫, 卞舜貞 : 생약학회지 19, 97 (1988).
15. 韓大錫, 卞舜貞 : 생약학회지 18, 99 (1987).
16. Zou, Z.M. et al.: *Acta Pharmaceutica Sinica* 26, 906 (1991).