

역합성법에 의한 진세노사이드 유사체의 합성

장은하 · 제남경* · 임광식[#]

부산대학교 약학대학, *조선무약 생명과학 연구소

(Received November 23, 1995)

Retro-synthesis of Analogues of Ginsenosides

Eun Ha Chang, Nam Gyung Je* and Kwang Sik Im[#]

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

*Institute of Life Science Research, Choseon Pharm. & Trading, Ansan 425-120, Korea

Abstract—Glycosidation of 20(S)-protopanaxadiol obtained by the alkaline hydrolysis of total ginsenosides with 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide in the presence of CdCO₃ in benzene-dioxane gave a mixture of acetylated monoglucosides and diglucoside in a total yield of 68%. Under the same condensation condition, 20-dehydroxyglucosides were formed by dehydration of 12-O-glucosides. The structures of produced glycosides were elucidated as 3-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol, 12-O- β -D-glucopyranosyl-dammar-20(22), 24-dien-3 β ,12 β -diol, 3,12-di-O- β -D-glucopyranosyl-dammar-20(22), 24-dien-3 β , 12 β -diol, respectively.

Keywords □ Total ginsenosides, retro-synthesis, analogues of ginsenosides, ¹³C-NMR.

인삼(*Panax ginseng*)은 주 성분인 사포닌 (ginsenosides) 이 항균작용¹⁾, 소염작용²⁾, 과산화지질 생성억제 작용³⁾ 등 광범위한 생리활성을 가지고 있어 우리나라를 비롯, 일본 중국등에서 널리 사용되고있는 중요 생약이다. 北川 등⁴⁾이 홍삼의 미량성분인 3-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (ginsenoside Rh₂, 3)을 분리하고 이 화합물이 B-16 melanoma cell의 증식을 억제⁵⁾ 하는 등 광범위한 항암효과^{6,7)}를 가진다고 보고한 이래 원래의 인삼사포닌과는 달리 비당부에 당이 한 분자나 두 분자가 결합한 소당류 배당체에 많은 관심을 가지게 되었다. 화합물 3은 백삼에는 존재하지 않고 홍삼에만 미량으로 함유(0.001%) 되어 있어 인삼사포닌이 열처리에 의하여 2차적으로 변화하여 생성된 것으로 생각되는 화합물이다. 이를 다량 얻기 위하여 ginsenoside Rb, Rc 및 Rd 를 효소로 가수분해⁸⁾하거나 betulafolienetriol을 원료로 배당체화반응에 의한

합성⁹⁾이 시도된 바 있다. 그러나 효소분해법은 그 수득률이 아주 낮고, betulafolienetriol을 원료로 ortho-ester 중간체를 경유하는 합성은 지나치게 복잡한 혼합물이 동시에 생성되는 등 현재 알려진 방법들은 어느것이나 실용적인 면에서 만족스럽지 못하다. 저자들은 한국에서 다량 생산되는 약용인삼의 잎이 용도가 개발되지 않은 채 버려지고 있어 이를 이용하는 것은 경제적으로 유용하다고 판단하고, 또 한 분자 또는 두 분자의 당이 담마란계 트리테르펜에 결합한 배당체는 ginsenoside Rh₂ 이외에도 유용한 생리활성을 가질것으로 생각하여 인삼잎의 총 사포닌을 이용한 역합성법 (retro-synthesis)으로 수종의 비 천연형의 monoglucoside 및 diglucoside 의 합성을 시도하였다. 즉 총 인삼잎 사포닌을 당 연구실에서 개발한 alkali 가수분해법의 개량법¹⁰⁾을 이용하여 진성 비당부인 20(S)-protopanaxadiol (1)을 얻고, 여기에 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (이하 acetobromoglucose 라 칭함)를 CdCO₃를 촉매로 축합하여 화합물 1을 비당부로 하는 배당체의 아세테이트를 얻고 이

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 051-510-2811 (팩스) 051-581-1508

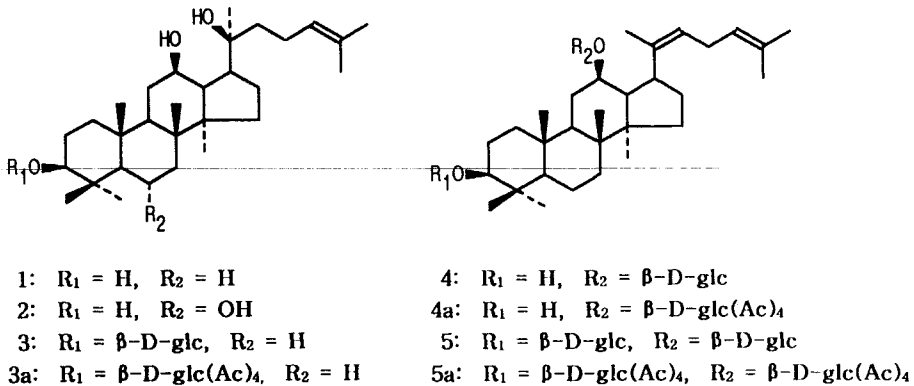


Fig. 1 — Structures of synthetic products.

를 탈 아세틸화하여 배당체를 합성하였다. 이 방법은 천연 배당체를 분해하여 비당부를 얻고 여기에 당을 다시 결합하는 방법으로 저자들은 역합성법(retro-synthesis)이라 부른다.

실험방법

재료, 기기 및 시약 - 인삼잎은 경북 영풍군 풍기읍에서 재배한 6년생 인삼의 지상부를 10월에 채취하여 즉시 증기처리하고 음지에서 건조한 것을 줄기부분을 제거, 잎부분만을 가루로 하여 사용하였고, 백삼은 시판 6년근 백삼을 세절하여 사용하였다. 융점은 Fisher micro melting point apparatus (hot-stage type)를 사용하고 미보정치를 기록하였다. 선광도는 JASCO DIP-181 digital polarimeter (L=0.5 dm) 를 사용하여 측정하였으며, IR 스펙트럼은 Shimadzu IR-400 spectrophotometer 를 사용하여 측정하였다. $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 스펙트럼은 Bruker AC-200 spectrometer (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50 MHz)를 사용하고 tetramethylsilane (TMS)을 내부 표준물질로 하여 측정하였다. 원소분석은 Carlo Erba elemental analyzer CHNS E.A 1108 을 사용하였다. 칼럼크로마토그래피용 실리카겔은 Kiesel gel 60 (Merck, 70 ~ 230 mesh) 를, 박층크로마토그래피 (TLC)는 Kiesel gel 60F₂₅₄ (Merck, pre-coated plate)를 사용하고 1% Ce(SO₄)₂/10% H₂SO₄를 분무하고 약 5분간 가열판 상에서 가열, 정색하였다. 시약은 분석용 1급 또는 특급시약을 사용하였으며 무수용매는 증류하여 금속 나트륨선 혹은 molecular sieves 4A 로 탈수하여 사용하였다

총인삼사포닌의 제조 - 조말로 한 인삼잎 (*Panax*

ginseng, leaves, 2 kg)을 메탄올 (4 l)로 3회 환류추출하고 이를 감압농축하여 메탄올엑스(210 g)를 얻었다. 이 엑스를 물에 현탁한 다음 에틸 (1 l)로 5회 추출하여 지용성물질 및 색소를 제거하고 수층을 1-부탄올 (500 ml)로 3회 추출하여 얻은 1-부탄올층을 5% KOH로 처리하고 증류수로 세척한 뒤 감압 농축하여 1-부탄올 엑스(185 g)를 얻었다. 이 1-부탄올엑스를 소량의 메탄올에 녹인 다음 대량의 에틸아세테이트에 부어서 생성된 침전을 여과하여 총 인삼잎사포닌 (150 g)을 얻었다. 백삼 (600 g)을 에틸 처리만을 생략하고 위와 같은 방법으로 처리하여 총 백삼사포닌 (58 g)을 얻었다.

총 인삼잎 사포닌의 알칼리 가수분해 - 총 인삼잎 사포닌 (1 g)을 건조 피리딘 (50 ml)에 녹이고 여기에 sodium methoxide(powder, 1 g)를 가해 유육상에서 8시간 동안 환류 반응시켰다. 반응액을 감압농축하여 용매를 제거하고 잔사에 증류수 (100 ml)를 가해 현탁시킨 후 동량의 에틸로 3회 추출하였다. 총 에틸층을 증류수로 세척한 뒤 무수 MgSO₄로 탈수, 여과, 농축하여 조생성물 (350 mg)을 얻었다. 이를 실리카겔 칼럼크로마토그래피 (benzene-acetone=6:1→4:1)를 행하여 20(S)-protopanaxadiol (**1**, 98 mg)과 20(S)-protopanaxatriol (**2**, 145 mg)을 각각 분리하였다.

1: colorless needles (benzene), mp: 196 ~ 200°C, $[\alpha]_D^{20} +20.5^\circ$ (c=1.03, CHCl₃). Anal. Calcd. for C₃₀H₅₂O₃: C, 78.21; H, 11.38. Found: C, 78.19; H, 11.45. IR(CHCl₃, cm⁻¹): 3600, 3530 (OH), $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.78 (3H, s), 0.88 (6H, s), 0.98 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.61, 1.68 (each 3H, s) (8×tert. CH₃), 2.8 ~ 3.6 (br. s, OH), 5.16 (1H, t-like, 24-H), ^{13}C -

NMR(50 MHz, pyridine- d_5) δ : 78.1 (C-3), 71.0 (C-12), 54.8 (C-17), 73.0 (C-20), 27.1 (C-21), 35.9 (C-22), 126.3 (C-24), 130.7 (C-25).

2: colorless needles (benzene), mp: 197 ~ 198°C, $[\alpha]_D^{20} + 43.0^\circ$ (c=1.0, CHCl₃). *Anal.* Calcd. for C₃₀H₅₂O₄: C, 75.58; H, 10.99. Found: C, 75.34; H, 10.81. IR(CHCl₃, cm⁻¹): 3620, 3415(OH), ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.94 (6H, s), 0.97, 1.05, 1.15, 1.18, 1.62, 1.68 (each 3H, s)(8×tert. CH₃), 3.2~5.2(br s, OH), 5.25 (1H, t-like, 24-H), ¹³C-NMR(50 MHz, pyridine- d_5) δ : 78.0 (C-3), 67.6 (C-6), 70.6 (C-12), 54.8 (C-17), 73.2 (C-20), 27.2 (C-21), 35.6 (C-22), 126.6 (C-24), 130.6 (C-25).

총 백삼 사포닌의 가수분해 - 총백삼사포닌 1 g을 위와 같은 방법으로 알칼리 가수분해하여 **1** (154 mg)과 **2** (86 mg)를 각각 분리하였다.

2.3.4.6-tetra-O-acetylglucopyranosyl bromide (acetobromoglucose) - D-glucose (55 g)를 건조 피리딘-무수초산 (2 : 1, 400 ml)에 녹인 용액을 40°C에서 2시간 반응시킨 뒤 반응액을 빙수중에 가하여 에틸로 2회 추출하고 전 추출액을 상법에 따라 처리하여 완전 acetate 체 (α , β -anomer 혼합물, 86 g)를 얻었다. acetate 체 (10 g)의 클로로포름 (10 ml)용액에 30% HBr-초산 (50 ml)과 무수초산 (1 ml)을 가하고 빙육중에서 24시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응액에 클로로포름 (50 ml)을 가하여 회석하고, 클로로포름층을 빙수, 포화 중조수, 빙수의 순으로 세척하고 무수 MgSO₄로 탈수, 여과하여 30°C 전후에서 용매를 감압 유거하였다. 이 잔사를 최소량의 건조 에틸에 녹인 후 석유에틸을 용액이 흐려질 때까지 가한 다음 약 2°C에서 12시간 방치, 재결정하여 acetobromoglucose (8 g)를 얻고 진공 데시케이터에 보관하여 사용하였다.

colorless needles (ether-pet. ether), mp: 182 ~ 185°C, IR(CHCl₃, cm⁻¹): 1750, 1245 (OAc), ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.02, 2.06 (each 3H, s), 2.10 (6H, s) (4×OAc), 4.19, 4.40 (each 3H, m, H-5 & H-6), 4.84 (1H, dd, J=4, 10Hz, H-2), 5.16 (1H, t-like, H-4), 5.51 (1H, t, H-3), 6.58 (1H, d, J=4Hz, H-1).

화합물 1과 acetobromoglucose의 축합 - 미리 건조한 질소가스로서 충분히 건조한 이구플라스크중에 **1** (400

mg, 0.90 mmol)의 무수 벤젠-다이옥산 (1 : 1, 24 ml) 용액과 CdCO₃ (460 mg, 2.66 mmol)를 가하고 총 용액의 약 반을 증류하여 수분을 제거하였다. 여기에 azeotropic distillation을 하면서 증류되는 용매량과 거의 같은 양이 되는 속도로 acetobromoglucose (2.04 g, 2.6 mmol)의 무수 벤젠-다이옥산 (1 : 1, 12 ml) 용액을 약 1시간에 걸쳐서 한방울씩 가하였다. acetobromoglucose 용액을 모두 가한 후 무수벤젠 (30 ml)을 소량씩 적가하면서 2시간 더 반응시켰다. 반응액에 벤젠을 가하여 회석하고 여과한 다음 여액에 유기용매와 같은 양의 증류수를 가하여 유기용매층을 분리하고, 수층은 벤젠으로 2회 더 추출하였다. 총 벤젠층을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압, 농축하여 반응잔사 (900 mg)를 얻었다. 이를 실리카젤 칼럼크로마토그래피 (n-hexane-EtOAc=4 : 1→2 : 1)를 행하여 화합물 **3a** (125 mg), **4a** (450 mg) 및 **5a** (25 mg)를 각각 분리하였다.

3a: IR(CHCl₃, cm⁻¹): 3360, 3590 (OH), 1750, 1224 (ester), ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ : 0.78 (3H, s), 0.89, 0.94 (each 6H, s) 1.02, 1.61, 1.66 (each 3H, s)(8×tert. CH₃), 1.98 (3H, s) 2.02 (6H, s), 2.09 (3H, s) (4×OAc), 4.67 (1H, d, J=7.0 Hz, anomeric H), 5.07 (1H, t-like, 24-H).

4a: IR(CHCl₃, cm⁻¹): 3430 (OH), 1750, 1226 (ester), ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ : 0.74 (3H, s), 0.85 (6H, s), 0.91, 0.98, 1.60, 1.69, 1.77 (each 3H, s)(8×tert. CH₃), 1.98 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.10 (3H, s) (4×OAc), 4.45 (1H, d, J=7.9 Hz, anomeric H).

5a: IR(CHCl₃, cm⁻¹): 3470 (OH), 1750, 1223 (ester), ¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ : 0.74 (3H, s), 0.85 (6H, s), 0.91, 0.98, 1.60, 1.69, 1.77 (each 3H, s)(8×tert. CH₃), 1.98 (3H, s), 2.02 (6H, s), 2.04 (6H, s), 2.09, 2.11 (each 3H, s)(8×OAc), 4.42 (1H, d, J=7.9 Hz, anomeric H), 4.53 (1H, d, J=7.8 Hz, anomeric H).

3a, 4a, 5a의 탈 acetyl 화 - **3a** (120 mg), **4a** (400 mg), **5a** (20 mg)의 각각을 0.1% MeONa⁺/MeOH에 녹이고 1시간동안 실온에서 교반하여 탈 acetyl 하였다. 반응액을 감압농축하여 용매를 제거한 다음 물

을 가하고 1-부탄올로 추출하고 총 1-부탄올추출액을 감압농축하여 탈 acetyl 화물(3, 4, 5)을 각각 얻었다. 이들 화합물 각각을 역상 HPLC (TSK ODS-120T, 5 μ m, solvent: MeOH-H₂O=10:1)로 정제하여 순수한 화합물 3 (98 mg), 4 (336 mg) 및 5 (12 mg)를 각각 얻었다.

3: colorless needles (MeOH-CHCl₃), mp: 218 ~ 220°C, $[\alpha]_D^{20} +21.8^\circ$ (c=0.93, MeOH). *Anal.* Calcd. for C₃₆H₆₂O₈ · H₂O: C, 67.47; H, 10.06 Found: C, 67.38; H, 10.31. IR(KBr, cm⁻¹): 3328 (OH), 2930, 1634, ¹H-NMR(200 MHz, pyridine-d₅) δ : 0.76 (3H, s), 0.89, 0.95(each 6H, s) 1.02, 1.65, 1.71 (each 3H, s)(8 \times tert. CH₃), 4.65 (1H, d, J=7.8 Hz, anomeric H), 5.42 (1H, t-like, 24-H), ¹³C-NMR(50 MHz, pyridine-d₅) δ : 88.8 (C-3), 70.0 (C-12), 54.8 (C-17), 73.0 (C-20), 27.0 (C-21), 35.2 (C-22), 126.3 (C-24), 130.8 (C-25), 106.8 (C-1'), 75.7 (C-2'), 78.7 (C-3'), 72.0 (C-4'), 78.2 (C-5'), 63.1 (C-6').

4: colorless needles (MeOH-CHCl₃), mp: 193 ~ 197°C, $[\alpha]_D^{20} -6.5^\circ$ (c=0.75, MeOH). *Anal.* Calcd. for C₃₆H₆₀O₇ · H₂O: C, 69.42; H, 10.03. Found: C, 69.31; H, 9.92. IR(KBr, cm⁻¹): 3400 (OH), 2932, 1630, ¹H-NMR(200 MHz, pyridine-d₅) δ : 0.77, 0.88, 0.95, 1.03, 1.23, 1.62, 1.71, 1.81 (each 3H, s)(8 \times tert. CH₃), 4.88 (1H, d, J=7.9Hz, anomeric H), 5.43 (1H, t-like, 24-H), 5.61 (1H, t-like, 22-H), ¹³C-NMR(50 MHz, pyridine-d₅) δ : 78.0 (C-3), 78.6 (C-12), 49.6 (C-17), 138.5 (C-20), 13.6 (C-21), 123.4 (C-22), 28.1 (C-23), 124.8 (C-24), 130.5 (C-25), 101.2 (C-1'), 75.2 (C-2'), 77.8 (C-3'), 72.5 (C-4'), 77.2 (C-5'), 63.6 (C-6').

5: colorless needles (MeOH-CHCl₃), mp: 190 ~ 200°C, $[\alpha]_D^{20} -9.05^\circ$ (c=1.1, MeOH). *Anal.* Calcd. for C₃₆H₆₀O₇ · H₂O: C, 64.27; H, 9.24. Found: C, 64.16; H, 9.78. IR(KBr, cm⁻¹): 3360 (OH), 2929, 1633, ¹H-NMR(200 MHz, pyridine-d₅) δ : 0.76, 0.87, 0.95, 1.02, 1.22, 1.63, 1.71, 1.80 (each 3H, s) (8 \times tert. CH₃),

4.60, 4.64 (each 1H, d, J=8.0 Hz, anomeric H), 5.42, 5.62(each 1H, t-like, 22-H & 24-H) ¹³C-NMR(50 MHz, pyridine-d₅) δ : 88.9 (C-3), 78.7 (C-12), 49.6 (C-17), 138.4 (C-20), 13.6 (C-21), 123.4 (C-22), 28.2 (C-23), 124.8 (C-24), 130.5 (C-25), 107.0 (C-1'), 75.9 (C-2'), 78.8 (C-3'), 72.5 (C-4'), 78.0 (C-5'), 63.7 (C-6'), 101.3 (C-1''), 75.3 (C-2''), 78.5 (C-3''), 72.0 (C-4''), 77.2 (C-5''), 63.2 (C-6'').

화합물 1의 acetobromoglucose 또는 CdCO₃에 의한 처리 - 화합물 1을 상기 축합반응과 같은 방법으로 acetobromoglucose 단독 또는 CdCO₃ 단독으로 처리하였으나 1이 아무 변화도 하지 않았다.

결과 및 고찰

홍삼의 미량성분인 ginsenoside Rh₂는 백삼을 열처리하는 과정에서 생성된 화합물로 광범위한 항암작용을 가지는 것으로 알려진 이후 이의 다량제조가 시도된 바 있다.^{8,9} 저자는 인삼의 총사포닌(total ginsenoside)을 완화된 조건에서 알칼리 분해하여 화합물 1을 비당부로 가지는 monoglucoside 와 diglucoside를 비교적 높은 수득률로 얻었으며 이 중 monoglucoside 의 혼합물이 항암작용을 가진다는 사실을 알았다.¹⁰ 인삼 잎의 용도개발 및 합성에 의하여 얻어지는 glucoside의 조성이 알칼리분해에 의하여 얻어지는 그것과는 다를 것이고, 따라서 활성의 강도도 다를 것이 기대된다. 또한 합성의 방법으로는 당성분으로 glucose 이외에 임의의 당을 결합시킬 수 있는 이점 등을 고려하여 역합성을 시도하였다. 이 합성의 경우 원료인 1을 총인삼 사포닌으로부터 고수율로 얻는 방법의 개발이 가장 중요하다. 배당체의 알칼리 가수분해법은 Ogihara 등¹²이 처음으로 시도하고, 저자등이 총 인삼 사포닌의 가수분해로 비당부를 얻는데 처음으로 응용한 바 있다. Ogihara 등은 금속 Na의 1-부탄올 용액의 조건을 사용하였으나 저자등은 이 반응이 S_N2 mechanism으로 진행할 것으로 생각하여 프로톤성용매는(protic solvent) 알칼리를 용매화 하여 반응을 느리게 하므로 비 프로톤성 극성용매 (aprotic polar solvent)를 사용하였으며 따라서 알칼리는 프로톤성용매를 완전히 제거한 sodium methoxide 가루를 사용하였다. 본 논문에서는 반응조건에 따른 비당부의 수득률 비교는 생략하였으나,

EtO⁻/EtOH, MeO⁻/EtOH, MeO⁻/*n*-BuOH, MeO⁻/DMSO 및 sod. methoxide/pyridine의 각조건에서 반응한 수득률이 마지막 두 반응에서 가장 높았다. 그러나 dimethylsulfoxide (DMSO)의 사용은 반응후 용매의 제거가 어려워 편리한 면에서 피리딘을 용매로 사용하는 방법이 가장 우수하였다. 차 등¹³⁾은 인삼잎을 그대로 에탄올용매중, 알칼리 처리하는 방법을 시도하였으나 이는 공존하는 성분과 반응으로 생성한 비당부를 분리하는데 어려움이 있으며 에탄올을 사용함으로 반응시간이 길어 이차적으로 변화한 물질 (artifact)의 생성이 따르므로 곤란하였다. 본합성에 사용한 총사포닌은 인삼잎의 색소와 지방성분을 충분히 제거하여 사용하였다. 배당체화 반응은 CdCO₃를 촉매로한 Koenigs-Knorr 법의 변법인 Conrow 법¹⁴⁾을 이용하였다. 이 반응은 엄격하게 수분을 제거하여야 함으로 azeotropic distillation을 하면서 반응하여야 하는데 톨루엔과 같은 비점이 높은 용매의 사용은 화합물 1의 측쇄를 변화시켜 일부 분해하므로 피하고 벤젠-디옥산 혼합용매를 사용하였는데 배당체화 반응만의 수득률은 약 68% 정도였다. 합성된 배당체의 구조는 화학적 및 물리화학적 방법으로 확인하였다. 화합물 1, 2는 표준품과 직접 비교하였으며, 배당체 3, 4, 및 5의 구조는 주로 3a, 4a 및 5a의 ¹H-NMR 스펙트럼 데이터와 ¹³C-NMR 스펙트럼 데이터로 결정하였다.

화합물 3a는 그 ¹H-NMR 스펙트럼에서 4개의 acetoxyl 기에 기인하는 피크 이외에 비당부의 8개의 3급 methyl 기에 기인하는 피크가 관측되는데 이 중 1.61 ppm 과 1.66 ppm 의 3H, singlet로 관측되는 두 피크는 H-26 과 H-27의 vinyl methyl 기에 기인하는 것으로 귀속시킬 수 있다. 또한 4.67 ppm 에서 1개의 anomeric proton 의 피크가 결합정수 7 Hz의 doublet 로 관측되어 1개의 당이 β 결합된 배당체임을 알 수 있다. 3a를 탈 아세틸화하여 얻은 3의 ¹³C-NMR 스펙트럼에서는 106.8 ppm에서 1개의 anomeric carbon 이 관측되고 C₃의 chemical shift 치가 1의 그것보다 10.7 ppm 저자장이동 하는 사실로부터 당은 1의 3위치에 결합되어 있음을 추정하였다. 이들 외의 ¹³C-NMR 데이터는 문헌치⁴⁾와 잘 일치하므로 3의 구조는 3-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol로 동정하였다.

화합물 4a는 그 ¹H-NMR 스펙트럼에서 4개의 acetoxyl 기에 기인하는 피크 이외에 비당부의 methyl

기에 기인하는 8개의 피크가 관측된다. 이 중 3a에서 보이는 것과 같이 저자장 이동한 vinyl methyl 기의 피크가 3a에서 보다 한계 더 관측(1.60, 1.69, 1.77 ppm) 되는데 이는 20 위치의 3급 수산기가 탈수된 때문으로 추측된다. 화합물 4에서도 저자장이동한 vinyl methyl 기에 귀속되는 피크가 3개 (1.62, 1.71, 1.81 ppm)가 관측되며 5.43과 5.61 ppm에서 2개의 vinyl proton이 관측되어 이 사실을 뒷받침한다. 한편 4의 ¹³C-NMR 스펙트럼에서 138.5와 123.4 ppm에 새로 2개의 vinyl 탄소가 관측되는 사실도 20(22) 이중결합이 도입되었음을 시사한다. 화합물 4에 결합한 당의 수, 결합위치 및 결합양식은 다음 사실로부터 알 수 있다. 즉, 4a의 ¹H-NMR 스펙트럼에서 anomeric proton 이 4.45 ppm에 결합정수 7.9 Hz의 doublet로 관측되는 사실로부터 당은 β 결합되어 있음을 알 수 있고, 4의 ¹³C-NMR 스펙트럼에서 12위치의 탄소가 약 7.6 ppm 저자장 이동하여 78.6 ppm에서 관측되고 101.2 ppm에서 관측되는 anomeric carbon 피크의 chemical shift 값이 나머지의 가능성인 C-3 위치에 결합한 3의 값과 다르므로 당은 C-12에 한 분자가 결합하고 있음을 알았다. 위의 사실을 종합하여 4의 구조는 12-O-β-D-glucopyranosyl-dammar-20(22),24-dien-3β,12β-diol로 결정하였다.

화합물 5는 화합물 4의 C-3 위치에 D-glucose 한 분자가 더 결합한 구조임을 알 수 있다. 즉 5a와 5의 ¹H-NMR 스펙트럼에서 비당부의 8개의 3급 methyl 피크 중 각각 3개의 vinyl methyl 피크 (5a: 1.60, 1.69, 1.77 ppm; 5: 1.63, 1.71, 1.80 ppm)가 관측되고, 5에서는 5.42 및 5.62 ppm에서 2개의 vinyl proton이 관측되고, 5의 ¹³C-NMR 스펙트럼에서 138.4와 123.8 ppm 에서 새로운 vinyl carbon 피크가 관측되는 사실은 위의 화합물 4의 경우에서와 같이 20(22) 위치에 새로운 이중결합이 도입된 사실을 시사하고 있다. 한편 당의 수, 결합위치 및 결합양식은 다음 사실로부터 알 수 있다. 즉 ¹H-NMR에서 anomeric proton 은 5a에서는 4.42 ppm (1H, d, J=7.9 Hz) 와 4.53 ppm (1H, d, J=7.8 Hz)에서, 5에서는 4.60 및 4.64 ppm에서 결합정수 8 Hz의 doublet 로 각각 2개씩 관측되고 있는데 이들의 결합정수의 크기는 두 당이 모두 결합 β 하고 있음을 시사한다. 또 4의 ¹³C-NMR 스펙트럼에서 107.0 ppm (C-3), 101.3 ppm (C-12)에서 두 개의 anomeric carbon 피크가 관측되는데 12위치의 탄소가 약 7.7 ppm 저자장 shift 한 78.7 ppm에서 관측되고, 3위

치의 탄소가 약 10.8 ppm 저자장 shift 한 88.9 ppm에서 관측되었으므로 두 분자의 당은 각각 C-3 와 C-12에 결합한 bisdesmoside 임이 분명하여졌다. 따라서 위의 사실을 종합하여 화합물 5의 구조는 3,12-di-O-β-glucopyranosyl-dammar-20(22),24-dien-3β,12β-diol로 결정하였다.

여기에서 얻어진 12 위치에 당이 결합한 배당체는 모두 20위치의 3급 수산기가 탈수하면서 배당체결합이 생성된 사실을 알 수 있는데 이는 화합물 1을 acetobromoglucose 단독이나 금속촉매를 단독으로 첨가하고 촉합반응과 동일한 조건에서 장시간 처리하여도 탈수는 없었으며 acetobromoglucose 와 금속촉매가 공존할 경우에만 탈수가 수반되었다. 이는 금속이 acetobromoglucose의 bromide를 제거할 때 생성한 carbocation이 Lewis 산으로 작용하여 3급 수산기를 탈리 시키는것으로 생각되며 20-OH가 탈리시 22-H 만 제거되는지는 현 단계에서는 분명하지 않고 다만 22-H가 제거된 화합물이 주생성물임은 분명하다.

결 론

인삼잎으로부터 사포닌을 추출하고 이를 당 연구실에서 개발한 알칼리 가수분해법으로 진성 비당부인 20(S)-protopanaxadiol (1)을 얻고 여기에 알려진 방법으로 배당체결합반응을 하여 3종의 비 천연형 배당체를 합성하였다. 이 방법은 천연배당체를 분해하여 비당부를 얻고 여기에 당을 다시 결합시키는 방법이므로 저자들은 이를 역합성법(retro-synthesis)라 부르는데, 임의의 당을 결합시킬 수 있는 이점을 가지고 있다. 다만 반응위치의 선택성은 현재의 단계에서는 해결하지 못하였다. 그러나 천연 배당체는 워낙 복잡한 화합물의 혼합물로 존재하고 수 분자의 당이 결합되어 있으나 합성에 의하여 얻어지는 배당체는 당의 구조가 단순하므로 향후 많은 생리활성 검토의 시료로 제공될 수 있을 것으로 기대된다.

문 헌

1) Tschesche, R. and Wulff, G.: *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, Herz, W., Griesenbach, H., Kirby, G. W., Vienna-New York, Springer, p.

- 462 (1973).
- 2) Besso, H., Kasai, R., Saruwatari, Y., Fuwa, t. and Tanaka, O.: Ginsenoside-rasub 1 and ginsenoside-rasub 2 new dammarane-saponins of ginseng roots. *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1100 (1978).
- 3) Shibata, S.: *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity*, Wager, H., Wolff, P., Springer-Verlag, Berlin Heiderberg New York, p. 177 (1977).
- 4) Kitagawa, I., Yoshigawa, M., Yoshihara, M., Hayashi, T. and Taniyama, T.: Chemical studies on crude drug precession. I. On the constituents of ginseng radix rubra(1). *Yakugaku Zashi* **103**, 61 (1983).
- 5) Odashima, S., Ohta, T., Kohno, H., Matsuda, T., Kitagawa, I., Abe and Arichi, S. : Control of phenotypic expression of cultured B-16 melanoma cells by plant glycosides. *Cancer Research* **45**, 2781 (1985).
- 6) Ota, T., Fugikawa-yamamoto, K., Zong, Z., Yamazaki, M., Odashima, S., Kitagawa, I., Abe and Arichi, S.: Plant-glycoside modulation of cell surface related to control of differentiation in cultured B-16 melanoma cells. *Cancer Research* **47**, 3863 (1987).
- 7) Ota, M., Maeda, M. and Odashima, S.: Mechanism if action of ginsenoside Rh₂-uptake and metabolism of ginsenoside Rh₂ by cultured B-16 melanoma cells. *J. of Pharmaceutical Sciences* **80**, 1141 (1991).
- 8) Koizumi, H., Sanada, Y., Ida and Shoji, J.: Studies on the saponins of ginseng. IV. On the stucture and enzymatic hydrolysis of ginsenoside-Ra₁. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 2293 (1982).
- 9) Atopika, L. N., Denisenko, V. A., Uvarova, N. I. and Elyakov, G. B.: Semisynthetic analoges of ginsenosides, glycosides from ginseng. *Carbohydrate Research* **177**, 101 (1988).
- 10) Im, K. S., Cha, B. C. and Lee, S. G.: Korean pat. 93-5989; Im, K. S. and Je, N. K.: *ibid*, 95-596; Im, K. S., Chang, E. H. and Je, N. K. : Preparation of prosapogenols of ginsenosides by modified alkaline hydrolysis. Abstract of the 44th Convention of the Pharmaceu. Soc. of

- Korea, p. 228 (1995).
- 11) Im, K. S., Chung, H. Y., Park, S. H. and Je, N. K.: Anticancer effect of the hydrolyzed mono-gluco-ginsenoside of total saponin from ginseng leaf. *Korean J. Ginseng Sci.* **19**, 291 (1995).
 - 12) Yinji, Chen, Nose, M. and Ogihara, Y.: Alkaline cleavage of ginsenosides. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 1653 (1987).
 - 13) 차 배천, 이 상국: 인삼잎의 Dammarane계 사포닌으로부터 Ginsenoside Rh₂의 제조. *약학회지* **38**, 425 (1994).
 - 14) Conrow, R. B. and Bernstein, S.: Steroid conjugates VI. Improved Koenigs-Knorr synthesis of aryl glucuronides using cadmium carbonate, a new and effective catalyst. *J. Org. Chem.* **36**, 863 (1971).