

## 노르디테르펜 알칼로이드류의 산화적 특성

송인성 · 김혜경 · 허경희 · 이정규\*  
경성대학교 약학대학

### Oxidative Characteristics of Norditerpene Alkaloids

In Sung Song, Hyekyung Kim, Kyong Hee Heo and Chung Kyu Lee\*

College of Pharmacy, Kyungshung University, Busan 608-736, Korea

**Abstract** – Norditerpene alkaloids are the main toxic principles of the traditional oriental herb ‘chuanwu(bu-shi),’ which have been used in Chinese materia medica mainly for the treatment of musculoskeletal disorders. They are biosynthesized via cyclization of geranylgeranyl pyrophosphate, incorporation of 2-aminoethanol and decarboxylation not via amino acid pathway, and the structural characteristics have tempted several oxidative reactions. In this study various norditerpene alkaloids were subjected to react with active manganese dioxide and oxoammonium salt as oxidants. The oxidation was proceeded as dealkylation with aconitine type and dehydrogenations with lycocotinin type and heteratisine type.

**Key words** – norditerpene alkaloid; aconitine type alkaloid; oxidation; active MnO<sub>2</sub>, oxoammonium salt

노르디테르펜 알칼로이드(norditerpene alkaloid)는 탄소 19 개의 알칼로이드로서 디테르펜 알칼로이드(diterpene alkaloid) 보다 탄소수가 1개 적으므로 붙은 명칭이다. 디테르펜 알칼로이드는 다른 알칼로이드류와는 달리 아미노산경로에 의해 생합성되지 않고 디테르펜 생합성과정인 geranylgeranyl pyrophosphate(GGPP)의 폐환 및 2-aminoethanol(H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)의 도입에 의하여 생합성 된다. 이 디테르펜 알칼로이드에서 탈탄산반응(decarboxylation)을 거쳐 노르디테르펜 알칼로이드가 생합성된다.

이들 알칼로이드류는 우리나라를 비롯한 동양 각지에서 전통적인 생약인 부자(附子 Aconiti Tuber)의 활성 및 독성 성분으로 알려져 있을 뿐만 아니라,<sup>1)</sup> 천연에서는 미나리아재비과(Ranunculaceae)의 *Aconitum* 속, *Delphinium* 속 및 *Imula* 속 식물에 주로 존재하며 그 복잡한 구조와 화학적인 특성도 많은 흥미를 끌고 있는 화합물이다.<sup>2)</sup>

한편 우리나라를 비롯한 동양의 전통의약에서는 부자의 독성을 줄이기 위하여 수치(修治) 과정을 거쳐 정제부자(Pulvis Aconiti Tuberis Purificatum)<sup>3)</sup>로 사용하게 되는데, 그 과정에서 맹독성의 아코니틴(LD<sub>50</sub>: 0.166 mg/kg, i.v., mice)은 보다 저독성의 벤조일아코닌(LD<sub>50</sub>: 26 mg/kg, i.v., mice)으로 가수분해시켜 사용하며, 화학적으로 가수분해가 더 진

행되면 독성이 훨씬 경감된 아코닌(LD<sub>50</sub>: 117 mg/kg, i.v., mice)으로 변화되고 작용도 약하다.

노르디테르펜 알칼로이드의 화학적 변화는 탈탄산반응(deoxygenation),<sup>4)</sup> 초산화반응(acetylation),<sup>5,6)</sup> 에스테르 및 에테르 형성<sup>7)</sup> 등이 시도되었으나 그 구조적 특성으로 인하여 산화제를 이용한 산화물 생성에 관한 것이 많다. 산화제로는 삼산화크롬(CrO<sub>3</sub>)[사렛시약(Sarett's reagent)],<sup>5)</sup> 사산화오스뮴(OsO<sub>4</sub>),<sup>8,9)</sup> 과망간산칼륨(KMnO<sub>4</sub>)<sup>10,11)</sup> 등이 사용되었으나 활성이 강력하여 기본 골격을 파괴하는 경우가 많다. 노르디테르펜 알칼로이드의 구조를 파괴하지 않으면서 미묘한 산화물로 변화시키는 산화제로는 ‘활성’ 이산화망간(active MnO<sub>2</sub>)<sup>12)</sup>과 옥소암모늄염(4-Acetylamino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxoammonium perchlorate)<sup>13)</sup>을 이용하는 방법이 있다.

본연구에서는 노르디테르펜 알칼로이드류의 산화반응 양식을 검토함으로써 맹독성의 부작용이 있는 부자류 또는 아코니틴류 알칼로이드를 함유한 생약을 가공하여 사용함에 있어서 안전성과 유효성을 확보할 방안을 모색하고자 하였다.

### 재료 및 방법

**알칼로이드** - 이 연구에서 사용된 모든 norditerpene alkaloid는 조지아대학교 천연물연구소(Institute for Natural Products

\*교신저자(E-mail) : cklee@ks.ac.kr  
(FAX) : 051-620-4880

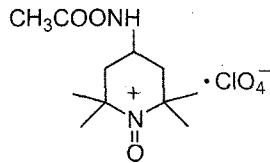


Fig. 1. Structure of oxoammonium salt.

Research, University of Georgia, U.S.A.)의 펠레티어(S. William Pelletier) 교수로부터 제공받았다.

**활성 이산화망간(Active MnO<sub>2</sub>)** - Attenburrow<sup>14)</sup>의 방법에 따라 과망간산칼륨(KMnO<sub>4</sub>)으로부터 제조하였다. 즉, 황산망간 용액 150 mL(MnSO<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>O, 111 g)와 40% 가성소다(NaOH) 용액 117 mL의 혼합액을 뜨거운 과망간산칼륨 용액(96 g/600 mL)에 1시간 동안 교반하면서 서서히 가하였다. 1시간 더 가열하면서 교반하여 생성된 미세한 갈색 침전(활성 이산화망간)을 원심분리하여 회수한 다음, 세척액이 무색으로 될 때까지 물로 세척하였다. 얻어진 고형물은 100~120°C의 건조기에서 말린 다음 분쇄하여 미세한 분말을 얻었다(92 g).

**옥소 암모늄염(Oxoammonium Salt)** - Bobbitt<sup>13)</sup>에 의해 합성된 4-acetylamino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxoammonium perchlorate(Fig. 1)를 분양받아 사용하였다.

**기타 시약** - MnO<sub>2</sub>(Aldrich), KMnO<sub>4</sub>(Aldrich) 및 기타 시약은 실험목적에 맞는 1급(E. P.) 이상의 제품을 사용하였다.

**스펙트럼** - NMR 스펙트럼 측정을 위한 시료는 모두 CDCl<sub>3</sub>에 녹여 Bruker AMX400 spectrometer(400 MHz)로 기록하였으며, Mass 스펙트럼은 VG Zap Spec instrument로 기록하였다.

**TLC 및 prep-TLC** - 확인용 TLC 플레이트는 실리카 겔 플레이트(Kieselgel 60F<sub>254</sub>, 1 mm, 20 × 20 cm, E. Merck)를, Prep-TLC용 플레이트는 실리카 겔 플레이트(Kieselgel 60F<sub>254</sub>, 0.25 mm, E. Merck)를 사용하였으며, 전개용매는 디테르펜 알칼로이드의 분리에 효과적인 toluene-acetone-methanol-ammonia water(=247.5-207.5-25-20)를 주로 사용하였다. 알칼로이드의 확인 발색시약은 Dragendorf 시약을 이용하였고, 기타 성분 확인은 바닐린-황산 시약을 사용하였다.

## 결과 및 고찰

노르디테르펜 알칼로이드는 그 구조적 특성으로 인하여 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼과 X-선 분광법으로 확인할 수 있다.<sup>15,21)</sup> 따라서 구조상 특별히 확인해야 할 사항이 없는 경우, <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼으로 충분히 확인할 수 있다.

본 연구에서는 노르디테르펜 알칼로이드의 화학적인 변화와 이들 알칼로이드의 산화제로 활용할 수 있는 물질의 작용을 비교하기 위하여 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼의 특징을 비교

하였다.

**아코니틴(Aconitine)형 알칼로이드의 산화** - Pelletier 등<sup>22,23)</sup>의 리뷰에 의하면 노르디테르펜 알칼로이드류는 구조의 특성으로 인하여 산이나 알칼리에 의하여 전위가 일어나며 또한 용매에 의한 분해(solvolysis)도 일어나는 특성을 가졌다. 예를 들면 아코니틴이나 델피닌을 메탄올에 용해하여 가열하면, C-8 위치의 -OCOCH<sub>3</sub> 그룹은 -OCH<sub>3</sub>로 변화되는 성질을 가지고 있다.

Joshi 등<sup>24,25)</sup>은 아코니틴형 알칼로이드를 HBr-AcOH로 산화시킬 경우, 델피닌은 탈메틸화(demethyl) 및 아세틸화(acetylation) 유도체가 생성되는 등 C-18의 메톡시가 우선적으로 탈메틸화하며, 그 다음으로는 C-16에서 탈메틸화되며 C-6의 메톡실기의 배위는 α형이라고 보고한 바 있다. 또 델피닌은 trimethylsilyl iodide[(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOI, TMS-I]에 의하여 델스타피진(delstaphigine) 및 16,18-di-O-desmethyl delphinine으로 변환됨이 보고하였다.

또 과망간산칼륨(KMnO<sub>4</sub>)에 의한 아코니틴의 산화물의 하나로 옥소니틴(oxonitine)<sup>26)</sup>이 보고된바 있는데 이 방법에 의하면 아코니틴의 질소에 연결된 에틸기(N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)가 알데히드형(N-CHO)으로 산화된다.

한편 Bai 등<sup>27)</sup>은 *m*-chloroperbenzoic acid(*m*-CPBA)에 의하여 아코니틴형 알칼로이드 아코니틴, 델피닌, 델피신, 라파코니틴 및 헤테라티신 등은 각각 해당하는 물질의 *N*-oxide가 생성된다고 보고한 바 있다.

(1) **활성 이산화망간에 의한 산화** - 아코니틴(100 mg)을 클로로포름에 용해하고 활성 이산화망간(200 mg)을 첨가하여 1시간 동안 상온에서 교반해 주었더니 6종 이상의 유도체가 극소량 생성되었음이 TLC에 의하여 확인되었다. 그러나 사흘간의 반응에 의해서도 주유도체의 생성량은 처음 1시간의 양보다 많지 않음이 TLC로 확인되었다. 생성물의 분리 및 확인은 불가능하였다.

델피닌의 경우도 2종의 유도체 생성이 TLC에 의하여 확인되었으나, 분리 및 확인에 필요한 양은 생성되지 않았다.

한편 아코니틴형의 13번 탄소에 있는 -OH가 alkoxy로 치환되었을 경우의 산화 행태를 비교하기 위하여 13-acetyl delphinine(델피닌으로부터 제조)<sup>15)</sup>의 산화를 검토하였다. 즉, 100 mg의 이 물질과 2배 당량의 활성 이산화망간을 클로로포름에 섞은 다음 상온에서 6일간 환류시켰으나 반응이 진행되지 않았다. 회수한 출발물질은 co-TLC와 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼으로 확인하였다.

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼: δ 1.24 [3H, s, C(8)-OCOCH<sub>3</sub>], 2.04 [3H, s, C(13)-OCOCH<sub>3</sub>], 2.31 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.13 & 3.37 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.10 [1H, d, C(14)-β-H], and 7.40~8.10 (aromatic protons).

한편 아코니틴의 1번 탄소에 -OCH<sub>3</sub> 대신 -OH, 14번 탄소에 벤조일(benzoyl)기 대신 -CH<sub>3</sub>CO를 가진 델피신의 산

화를 검토하기 위하여 이 물질 100 mg을 클로로포름에 용해한 다음 2배량의 활성 이산화망간을 첨가하여 20시간 이상 실온에서 환류시켰으나 TLC로 확인한 결과 반응은 진행되지 않았다.

Pelletier 등<sup>28)</sup>의 보고에 의하면 델피신은 Cornforth 시약( $\text{CrO}_3$ -피리딘-물)에 의해 산화되어 1-ketodelphinine으로, 탄산칼륨용액(메탄올-물)에 의해 가수분해되어 알카민(alkamine)을 생성한다고 하였다. 또 초산-피리딘용액에 의해 쉽게 1-또는 2-초산염(mono-, di-acetate)를 생성하였다는 이화학적 성질과 비교해 볼 때 이 산화제는 델피신의 산화에는 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

아코니틴이 가진 C(4)-메톡시( $\text{OCH}_3$ )와 C(14)-벤조일(benzoyl)기가 서로 바뀐 구조의 라파코니틴의 산화를 비교하기 위하여 활성 이산화망간에 의한 산화를 검토하였다. 100 mg의 라파코니틴을 클로로포름에 용해한 다음 2배량의 활성 이산화망간을 첨가한 다음 3시간 환류하였더니 두 개의 반응 생성물이 확인되었다. 주생성물(62 mg)을 prep-TLC로 회수한 다음  $^1\text{H}$ - 및  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼으로 확인한 결과 *N*-deethylappaconitine<sup>29)</sup>임이 밝혀졌다(Fig. 2).

$^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼:  $\delta$  1.25( $\text{NHCOCH}_3$ ), 2.23(3H, *s*,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 3.30(6H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41(3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 7.03~8.69(aromatic protons), 11.08(1H, *s*, *NH*).

## (2) 옥소암모늄염에 의한 산화 - 아코니틴 또는 델피닌과

같은 노르디테르펜 알칼로이드의 알킬그룹의 산화에는 옥소암모늄염이 가장 적합한 산화제임이 밝혀졌다. 즉 각 100 mg씩의 아코니틴과 델피닌에 2배당량의 옥소암모늄염과 100 mg의 실리카겔을 첨가하여 반응시켰더니 1~2개의 주생성물과 두 개씩의 부산물이 생성되었다. 아코니틴 반응물은 prep-TLC에 의해 주생성물(33 mg)를 분리하고  $^1\text{H}$ - 및  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼 분석 결과 질소에 부착된 에틸 그룹이 떨어져 나간 *N*-deethylaconitine<sup>30)</sup>으로 확인되었다(Fig. 2). 또 질량분석( $M+1$ , 618.2)의 결과도 이에 부합되었다.

$^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼:  $\delta$  1.36 (3H, *s*, C-8  $-\text{OCOCH}_3$ ), 3.17, 3.30, 3.32, 3.76 (각각 3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (2H, *s*, C-18-*H*), 4.07 (1H, *d*,  $J=6$  Hz, C-3  $-H$ ), 4.49 및 4.90 (1H, *dd*,  $J=1.8$  Hz, C-6- $\beta$ -*H*), 4.47 (1H, *d*,  $J=5$  Hz, C-15- $\beta$ -*H*), 4.86 (1H, *d*,  $J=5$  Hz, C-15- $\beta$ -*H*), 7.44~8.05 (5H, *m*, aromatic protons).

한편 델피닌(100 mg)을 2배당량의 옥소암모늄염과 함께 클로로포름에 용해한 다음 나흘간 반응시켰더니 2개의 주생성물과 1개의 부산물이 TLC로 확인되었다. 반응 종결 후 prep-TLC에 의해 3개의 생성물을 분리하였다. 주생성물은  $^1\text{H}$ - 및  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼 데이터 분석 결과 *N*-demethyl-delphinine<sup>29)</sup>으로 확인하였으며(Fig. 2), 질량분석( $M^+$ , 584.2)의 결과도 이에 부합되었다.

$^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼:  $\delta$  1.30 (3H, *s*, C-8  $\text{OCOCH}_3$ ), 3.17

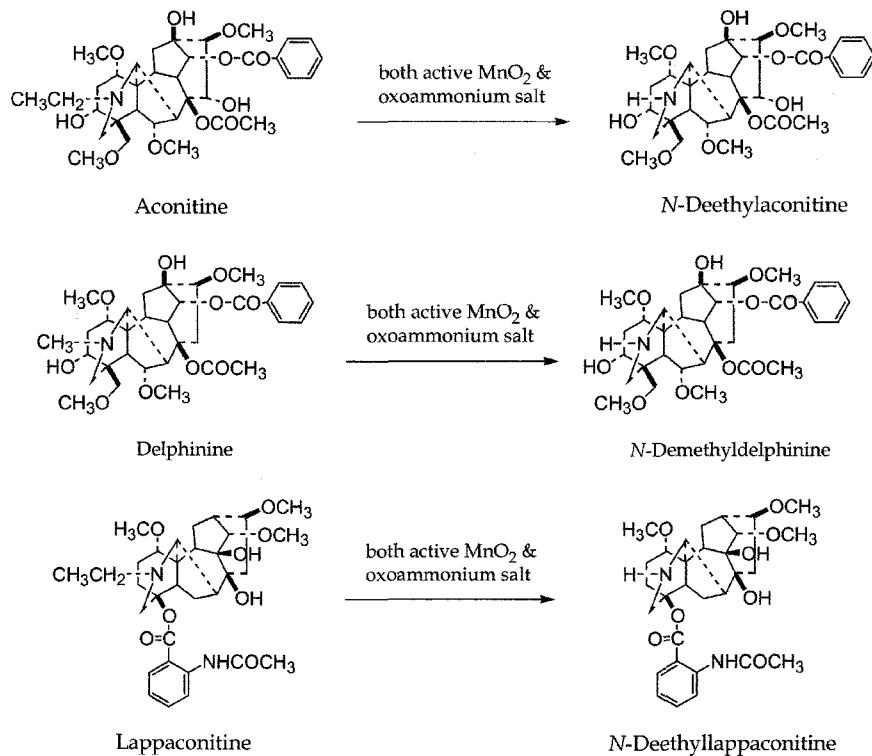


Fig. 2. *N*-dealkylation of aconitine type alkaloids.

(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.92 (1H, d, J=4 Hz, C-14-β-H).

한편 아코니틴형의 13번 탄소에 있는 -OH가 alkoxy로 치환된 13-acetyldephinine(델피닌으로부터 제조, 100 mg)<sup>15</sup>을 2배 당량의 옥소암모늄염과 함께 클로로포름에 섞은 다음 상온에서 6일간 환류시켰으나 반응이 진행되지 않음이 TLC 상에서 확인되었다.

아코니틴의 1번 탄소에 -OCH<sub>3</sub> 대신 -OH, 14번 탄소에 벤조일(benzoyl)기 대신 -CH<sub>3</sub>COO를 가진 델피닌의 산화를 검토하기 위하여 이 물질 100 mg을 클로로포름에 용해한 다음 2배량의 옥소암모늄염을 첨가하여 20시간 이상 실온에서 환류시켰으나 반응은 진행되지 않았다. 추가로 옥소암모늄염과 실리카 겔을 첨가하여 6시간 이상 환류시켰더니 TLC 상에서 출발물질이 아닌 다른 2개의 spot이 드러나드르프 시액에 의해 관찰되었으나, prep-TLC에 의해 회수된 것은 확인할 수 있을 정도의 양은 되지 못했다.

**라이코토닌(Lycoctonine)형 알칼로이드의 산화** - Bai 등<sup>27</sup>의 보고에 의하면 라이코토닌형 알칼로이드인 델탈린은 아코니틴형 알칼로이드와 마찬가지로 *m*-CPBA에 의하여 *deltaline-N-oxide*를 형성하였다. 한편 Srivastava 등<sup>31</sup>의 보고에 의하면 산화제 SOCl<sub>2</sub>에 의해서 델탈린은 이종분해(heterolytic fragmentation)가 일어나 알칼로이드 구조를 깨게 된다고 하였다.

(1) **활성 이산화망간에 의한 산화** - 라이코토닌형 알칼로이드 중 C-7과 C-8이 -OCH<sub>2</sub>O-로 연결된 디티오카르핀(30 mg)을 클로로포름에 용해한 다음 활성 이산화망간(60 mg)을 가하여 27시간 환류하였다. 반응 생성물(16 mg)을 prep-TLC로 회수하여 <sup>1</sup>H- 및 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼을 분석한 결과 14-dehydrodictyocarpine(=14-oxo-dictyocarpine)<sup>15</sup>임이 밝혀졌다. 즉, 213.87 ppm의 singlet은 C-14의 카르보닐기(carbonyl group)의 존재를 의미하며, 36.20 ppm의 매우 근접한 두 피크는 C-3과 C-12를 나타낸다. DEPT-90 및 -135 패턴을 검토한 결과도 이 화합물이 14-dehydrodictyocarpine임이 확인된다(Fig. 3).

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼: δ 0.87 (3H, s, C-4 -CH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, t, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 3.35 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.95 및 4.98 (각각 1H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.51 (1H, s, C-6-α-H).

라이코토닌형 알칼로이드로서 디티오카르핀의 C-14 수산기(-OH)가 메톡실(-OCH<sub>3</sub>)기로 치환된 델탈린(100 mg)은 디티오카르핀과는 달리 27시간의 환류에서도 활성 이산화망간(200 mg)에 의하여 반응이 일어나지 않았음이 TLC 상에서 확인되었고 회수된 출발물질의 NMR 스펙트럼은 문헌<sup>18</sup>에 나타난 데이터와 일치하였다. 특히 저자장 169.83 ppm에 나타난 C-6의 아세틸 그룹과 93.77 ppm의 C-7과 C-8에 연결된 -O-CH<sub>2</sub>-O-을 포함한 대부분의 시그널들은 이 물질이 델탈린임을 명확히 설명해 주고 있다.

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼: δ 0.88 (3H, s, C-4 -CH<sub>3</sub>), 1.05 (3H, t, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.07 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 3.44, 3.49 및 3.52 (각각 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (1H, t, J=6 Hz, C-14-β-H), 4.90 및 4.95 (각각 1H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.49 (1H, s, C-6-α-H).

또한 C-7에 수산기를 가진 라이코토닌형 알칼로이드로 C-14가 아세틸기로 치환된 14-아세틸델코신(100 mg)은 활성 이산화망간(200 mg)과의 72시간에 걸친 환류에도 불구하고 반응이 진행되지 않음이 TLC 상에서 확인되었다.

(2) **옥소암모늄염에 의한 산화** - 디티오카르핀(30 mg)은 이산화망간과는 달리 옥소암모늄염(60 mg)과 72시간의 환류에도 반응이 진행되지 않았으며 추가로 30 mg을 더 가하여 24시간 환류시켰으나 반응이 진행되지 않았음이 TLC 상에서 확인되었다. 또 델탈린(100 mg)의 경우도 72시간에 걸친 환류에도 불구하고 옥소암모늄염에 의한 반응이 진행되지 않았음이 TLC 상에서 확인되었다.

기본골격 C-7에 수산기를 가진 라이코토닌형 알칼로이드로 C-14가 아세틸기로 치환된 14-아세틸델코신(100 mg)은 옥소암모늄염(200 mg)과의 10시간에 걸친 반응에 의해 분해되어 알칼로이드 구조를 상실하였다. 즉 <sup>13</sup>C-NMR 예비 스캐닝에서 노르디테르펜 알칼로이드가 가진 특징 등이 소멸되었으며, 다만 1.26, 1.54~1.63 및 7.27 ppm에서 탄화수소 화합물의 특징이 나타났을 뿐이다.

**피로델피닌(Pyrodelphinine)형 알칼로이드의 산화** - 피로델피닌형 알칼로이드의 산화반응에 관한 연구로 Pelletier 등<sup>8,9</sup>은 사산화오스륨(OsO<sub>4</sub>)에 의하여 피로델피닌의 N-CH<sub>3</sub>가 N-CHO로 산화된다고 보고한 바 있다.

(1) **활성 이산화망간에 의한 산화** - 아코니틴형의 C-8와 C-15 사이에 이중결합이 있는 피로델피닌(100 mg)은 활성

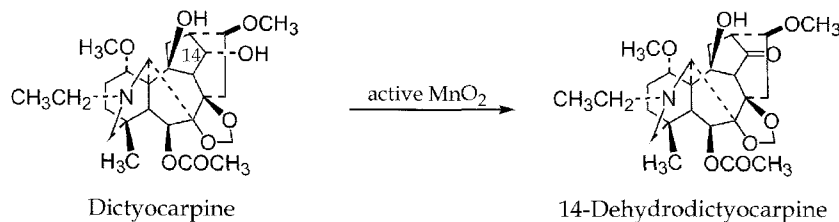


Fig. 3. Dehydrogenation of dictyocarpine.

이산화망간(200 mg)의 존재 하에서 200시간 이상의 환류에 의해서도 반응이 진행되지 않았다. 회수된 미반응의 피로델 피닌은 출발물질과의 co-TLC에 의해 동일함이 확인되었고  $^1\text{H}$ - 및  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼 패턴도 문헌의 데이터와 일치하였다.

$^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼:  $\delta$  2.38 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 3.26 & 3.39 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.00 [1H, s, C(6)- $\beta$ -H], 4.97 [1H, d, C(14)- $\beta$ -H], 5.56 [1H, d, C(15)-H], 및 7.27~8.06 (aromatic protons).

(2) 옥소암모늄염에 의한 산화 - 활성 이산화망간의 경우와 마찬가지로 피로델피닌(100 mg)은 옥소암모늄(200 mg)과의 200시간 이상의 교반에도 불구하고 반응이 진행되지 않음이 TLC로 확인되었고 회수된 물질과 출발물질과의 co-TLC에서도 동일 물질임이 확인되었다.

헤테라티신(Heteratisine)형 알칼로이드의 산화 - 헤테라티신형 알칼로이드의 산화반응에 관한 연구로는 Bai 등<sup>27)</sup>이 노르디테르펜 알칼로이드의 산화반응을 검토한 실험에서 헤테라티신은 *m*-CPBA에 의하여 heteratisine *N*-oxide가 형성된다고 보고한 바 있다.

(1) 활성 이산화망간에 의한 산화 - 기본골격의 C-링이 락톤 구조인 헤테라티신은 활성 이산화망간에 의해 6-dehydroheteratisine으로 산화되었다. 헤테라티신(100 mg)<sup>21)</sup>을 클로로포름에 용해하고 2배량의 활성 이산화망간을 가한 다음 실온에서 23시간 환류시켰더니 TLC 상에서 알칼로이드 반응 양성인 1개의 주생성물을 보였다. Prep-TLC에 의해 이 생성물을 회수하여 구조를 검토하였더니, 다른 헤테라티신의 산화물, 예컨대 *m*-CPBA에 의한 산화물 heteratisine-*N*-oxide(Mol. wt., 407)<sup>27)</sup>과는 다른 양상을 보였다. 즉,  $^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼(Fig. 20, p. 45)에서 C(6)- $\alpha$ -H의 존재를 의미하는  $\delta$  4.5(1H) 부근에 피크가 나타나지 않았으며, ESI-mass 스펙트럼에서 [M+1] 치는 *m/e* 390.2로, 6-dehydro-

heteratisine<sup>29)</sup>의 [M]=389과 부합되게 나타났다(Fig. 4).

$^1\text{H}$ -NMR spectrum(*N*-oxide):  $\delta$  0.94 (3H, s, C-4- $\text{CH}_3$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.0$  Hz, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 (1H, br s, H-5), 3.16 (3H, s, C-1-OCH<sub>3</sub>), 3.63 (1H, d,  $J=7.2$  Hz, H-9), 3.72 (1H, br s, H-17), 4.38 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-6 $\beta$ ), 4.62 (1H, t,  $J=6.8$  Hz, H-13).

이상과 같이 헤테라티신은 활성 이산화망간에 의하여 탈수소화합물(6-dehydroheteratisine)로 산화되었으므로 C(6)-위치가 치환된 6-아세틸헤테라티신(6-acetylheteratisine, 6-AH, 헤테라티신으로부터 제조)<sup>32)</sup>의 반응도 검토하였다. 6-AH 50 mg과 2배량의 활성 이산화망간을 같은 방법으로 72시간 환류하고 TLC로 확인한 결과 출발물질 외에는 알칼로이드 정색반응이 나타나지 않았으며, 비알칼로이드 화합물 2개 이상이 TLC(황산-가열) 상에서 확인되었다. 따라서 prep-TLC로 알칼로이드(23 mg)를 회수 하여  $^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼으로 확인한 결과 미반응의 6-AH임이 밝혀졌다. 6-AH는 약 50% 정도 비알칼로이드 물질로 분해된 것으로 생각된다.

$^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼:  $\delta$  0.88 (3H, s, C-4- $\text{CH}_3$ ), 1.05 (3H, t, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.09 (3H, s, OAc), 3.28 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, C-9-H), 4.75 (1H, br. m,  $w^{1/2}=14$  Hz, C-13-H), 5.31 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, C-6- $\alpha$ -H).

(2) 옥소암모늄염에 의한 산화 - 헤테라티신(100 mg)은 옥소암모늄염(2배량)과 완만한 반응(67시간)에 의하여 출발물질의 양은 크게 줄었으나, TLC 상에서 출발물질 외의 생성물질은 Dragendorf 시약으로 검출되지 않았다. 반응 종결 후 드라겐도르프 시약에 음성인 클로로포름 불용분(87 mg)을 prep-TLC에 의해 주 구성 물질을 분리하여 NMR 예비스캐닝 한 결과 비알칼로이드 성분임이 밝혀졌다.

한편 6-아세틸헤테라티신은 활성이산화망간과의 경우처럼 72시간 동안의 환류에 의하여 분해 반응이 진행되어 알

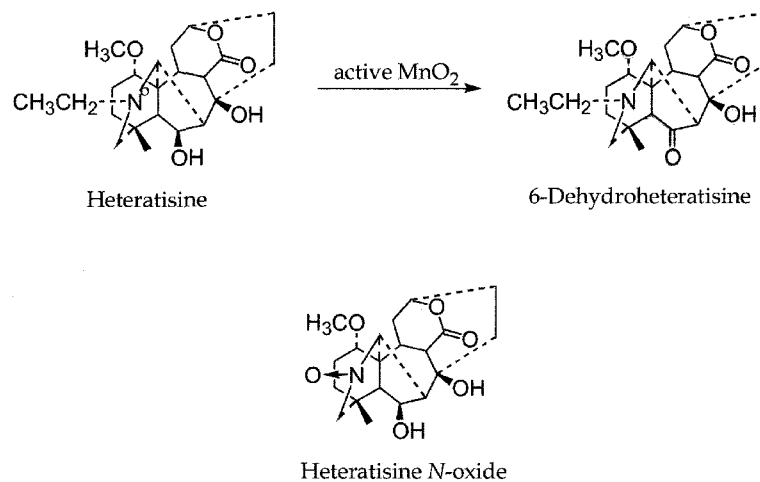


Fig. 4. Dehydrogenation and *N*-oxide form of heteratisine.

칼로이드 구조를 상실함이 TLC 상에서 확인되었다.

## 결 론

본 연구에서는 부자류 등의 활성성분인 노르디테르펜 알칼로이드류의 산화반응 양식과 산화물의 활성 변화를 검토함으로써 이들 알칼로이드를 함유한 생약을 가공하여 사용함에 있어서 안전성과 유효성을 확보할 방안을 모색하고자 시도한 연구의 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 활성 이산화망간이나 옥소암모늄염에 의하여 산화물을 형성된 반응은 아코니틴형의 탈알킬화, 라이코토닌형과 헤테라틴신형의 탈수소화였다. 즉 아코니틴 → 데에틸아코니틴, 델피닌 → 데에틸델피닌, 라파코니틴 → 데에틸라파코니틴, 디티오카르핀 → 테하이드로디티오카르핀, 헤테라티신 → 테하이드로헤테라티신 등의 산화반응이 진행되었다.
2. 산화제로는 활성 이산화망간보다 옥소암모늄염이 보다 효과적으로 이용될 수 있다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2002학년도 경성대학교 학술지원연구비에 의해 수행되었음을 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

1. 보건복지부(2002) 대한약전 제8개정 제2부(KP VIII-2) , pp. 1323-25.
2. Pelletier, S. W. and Mody, N. V. (1979) *The Alkaloids*, Chapter 1, Academic Press, New York, U. S. A.
3. 보건복지부(2004) 『약전의 생약(한약) 규격집(KHP 2004)』 p. 311
4. Kulanthaivel, P. and Pelletier, S. W. (1987) Deoxygenation reactions of C<sub>19</sub>-diterpenoid alkaloids, *Tetrahedron Letters*, **28**: 3883-86.
5. Glinski, J. A., Joshi, B. S., Jiang, Q. P. and Pelletier, S. W. (1988) Hetsine derivatives, Part 1: Acetylation and oxidation of hetsine, *Heterocycles*, **27**: 185-193.
6. Ross, S. A. and Pelletier, S. W. (1988) New synthetic esters of delphisine and neoline, *Heterocycles*, **27**: 1381-90.
7. Pelletier, S. W. and Ross, S. A. (1990) Synthetic esters and ethers of delphinine and lycocotinine, *Heterocycles*, **31**: 671-675.
8. Pelletier, S. W., Desai, H. K., Finer-Moore, J. and Mody, N. V. (1982) An unusual oxidation of an N-CH<sub>3</sub> group to an N-CHO group by osmium tetroxide, *Tetrahedron Letters*, **23**: 4229-32.
9. Desai, H. K., Chokshi, H. P. and Pelletier, S. W. (1989) Oxidation of norditerpenoid alkaloids with osmium tetroxide, *J. Nat. Prod.*, **52**: 1296-1302.
10. Pelletier, S. W., Glinski, J. A. and Mody, N. V. (1982) Origin of oxonitine: A potassium permanganate oxidation product of aconitine, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**: 4676-77.
11. Gao, L., Zheng, S. Hao, X., Wang, X. and Shen, X. (1997) Preparation of imine alkaloids from norditerpenoid alkaloids, *Ind. J. Chem.*, **36B**: 682-684.
12. Pelletier, S. W., Mody, N. V. and Bhattacharyya, J. (1978) Active manganese dioxide: A reagent for constructing the oxazolidine ring of *Tetrahedron Letters*, **52**: 5187-88.
13. Bobbitt, J. M. (1998) Oxoammonium Salts. 6. 4-Acetylamino-2,2,6,6-tetra-methylpiperidine-1-oxoammonium perchlorate: A stable and convenient reagent for the oxidation of alcohols. Silica gel catalysis, *J. Org. Chem.*, **63**: 9367-74.
14. Attenburrow, J., Cameron, A. F. B., Chapman, J. H., Evans, R. M., Hems, B. A., Jansen, A. B. A. and Walker, T. (1952) A synthesis of vitamene A from cyclohexanone, *J. Chem. Soc.*, **1952**: 1094.
15. Pelletier, S. W. and Djarmati, Z. (1976) Carbon-13 Nuclear magnetic resonance: Aconitine-type diterpenoid alkaloids from *Aconitum* and *Delphinium* species, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**: 2626-36.
16. Pelletier, S. W., Mody, N. V., Sawhney, R. S. and Bhattacharyya, J. (1977) Application of Carbon-13 NMR spectroscopy to the structural elucidation of C<sub>19</sub>-diterpenoid alkaloids from *Aconitum* and *Delphinium* species, *Heterocycles*, **7**: 327-339.
17. Pelletier, S. W., Mody, N. V. and Sawhney, R. S. (1979) <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectra of some C<sub>19</sub>-diterpenoid alkaloids and their derivatives, *Can. J. Chem.*, **57**: 1652-55.
18. Pelletier, S. W., Mody, N. V. and Dailey, O. (1980) <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy of methylenedioxy group-containing C<sub>19</sub>-diterpenoid alkaloids and their derivatives, *Can. J. Chem.*, **58**: 1875-79.
19. Pelletier, S. W., Mody, N. V., Joshi, B. S. and Schramm, L. C. (1984) <sup>13</sup>C and proton NMR shift assignment and physical constants of C<sub>19</sub>-diterpene alkaloids, pp. 205-213, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, vol. 2, Wiley-Science, New York, U.S.A.
20. Joshi, B. S., Wunderlich, J. K. and Pelletier, S. W. (1987) <sup>13</sup>C Nuclear magnetic resonance spectroscopy in the elucidation of structures of diterpene alkaloids, *Can. J. Chem.*, **65**: 99-103.
21. Desai, H. K. and Pelletier, S. W. (1993) <sup>13</sup>C-NMR assignment for lactone-type norditerpenoid alkaloids, *J. Nat. Prod.*, **56**: 2193-97.
22. Pelletier, S. W. (1992) Studies in the chemistry of natural products: Rearrangement reactions of diterpenoid and norditerpenoid alkaloids, *J. Nat. Prod.*, **55**: 1-24.
23. Pelletier, S. W. and Page, S. W. (1986) Diterpenoid alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, 451-464.
24. Joshi, B. S., Srivastava, S. K., Barber, A. D., Desai, H. K. and Pelletier, S. W. (1997) Selective demethylation of some

- aconitine-type norditerpene alkaloids, *J. Nat. Prod.*, **60**: 439-443.
25. Liang, X., Desai, H. K., Joshi, B. S. and Pelletier, S. W. (1990) Demethylation of norditerpenoid alkaloids, *Heterocycles*, **31**: 1889-94.
26. Pelletier, S. W., Glinski, J. A. and Mody, N. V. (1982) Origin of oxonitine: A potassium permanganate oxidation product of aconitine, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**: 4676-77.
27. Bai, Y., Desai, H. K. and Pelletier, S. W. (1995) *N*-Oxide of some norditerpene alkaloids, *J. Nat. Prod.*, **58**: 929-33.
28. Pelletier, S. W., Lajšic, D. S. and De Camp, W. H. (1976) Alkaloids of *Delphinium staphisagria*. The structure and stereochemistry of delphisine, neoline, chasmanine and homochasmanine, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**: 2617-25.
29. Silverman, L. P. (1997) *Studies on the Oxidation of some Norditerpene Alkaloids*(M. S. Thesis), Dept. of Chem., Univ. of Georgia.
30. Pelletier, S. W. and Joshi, B. S. (1991) Carbon-13 and proton NMR shift assignment, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 7, p. 425, Springer-Verlag.
31. Srivastava, S., Joshi, B. S., Newton, M. G., Lee, D. and Pelletier, S. W. (1995) Heterolytic fragmentation of deltaline, a norditerpenoid alkaloid, *Tetrahed. Lett.*, **36**: 519-522.
32. Pelletier, S. W. and Joshi, B. S. (1991) Carbon-13 and proton NMR shift assignment, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 7, p. 370, Springer-Verlag.

(2006년 2월 15일 접수)