

천연물 연구에서의 Peroxide 성분

이 강 노

성균관대학교 약학대학

Peroxide Constituents in the Natural Product Research

Kang Ro Lee

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

Abstract—Peroxides in natural products have been recently received a considerable attention due to their various biological and pharmacological properties. Nearly 300 peroxides have been isolated and structurally characterized from natural sources, mainly as constituents of Compositae and marine sponge, and occur randomly in about 10 other plant families. Among peroxides studied, sesquiterpene endoperoxide, quinghaosu, has been already clinically applied as a new antimalarial drug. Based on the peroxides reported, structural classification, natural distribution and biological and pharmacological activities are reviewed. Color reagent and spectroscopic identification of peroxide are also described.

Keywords—Monoterpene • sesquiterpene • hydroperoxide • endoperoxide • quinghaosu • Compositae • marine sponge • biological activities • peroxide reagent

Peroxide는 -O-O- 혹은 -OOH 기능을 갖는 물질군으로서 -O-O-기를 갖는 물질을 endoperoxide, -OOH기를 갖는 물질을 hydroperoxide라고 한다. 천연물에서 peroxide성분에 관한 연구는 이 물질이 갖는 다양한 생리활성 때문에 최근들어 많은 관심을 갖고 연구하는 분야이다. 1967년까지 천연물에서 분리된 peroxide는 구충제로 사용되었던 monoterpene endoperoxide인 ascaridole¹⁾ 뿐이었으며, 1969년 Ruecker²⁾에 의해서 분리된 nardosinone이 최초로 분리된 sesquiterpene endoperoxide였다. 1972년 *Artemisia annua* (Compositae)에서 분리되어 1979년 구조가 확정된 sesquiterpene endoperoxide인 quinghaosu는 매우 우수한 항말라리아 작용을 가지며³⁾, 이 작용에는 peroxide기능기가 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 입증되자⁴⁾, 천연물에서 peroxide

연구에 더욱 많은 관심을 갖게 되었다. 그러나 peroxide에 관하여서는 아직 종합적인 정리가 되어있지 못하여 관련분야 연구에 불편함이 되어왔다.

본 종설에서는 지금까지 보고된 peroxide를 기초로 하여 화학적인분류, 생물 및 약리학적 성질에 관하여 종합하였으며, 또한 peroxide연구를 위한 발색시약과 구조 결정을 위한 기기분석적인 확인 방법 등을 기술하였다.

구조적분류

1989년 말까지 약 300여종의 peroxide가 천연물에서 분리되어 구조가 결정되었으나, 현재는 약 500여종 이상의 peroxide가 발표되었을 것으로 추측된다. 이들중 90% 이상이 terpene per-

oxide이며, 특히 sesquiterpene peroxide가 대부분이다. 이들 peroxide를 화학적인 관점에서 다음과 같이 분류하여 볼수 있으며^{4a)}, 본문에서는 각군에 해당되는 대표적인 peroxide의 구조(chart 1)와 문헌에 소개된 특징적인 peroxide를 열거하였다.

- 1) allylhydroperoxide
- 2) endoperoxide
- 3) peroxyhemiketal
- 4) ozonide
- 5) peroxy lactone
- 6) cyclic alkylperoxide

Allylhydroperoxide는 대부분이 terpene peroxide이며, 천연물에서의 생성가능성은 활성화된 산소 (singlet oxygen) 및 클로로필 (chlorophyll) 존재하에서 광산화반응(photooxidation)에 의한 것으로 추측된다^{4b)}. 1977년 Doskotch et al.⁵⁾이 *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae)에서 분리한 peroxy costunolide, 1983년 Bohlmann et al.⁶⁾이 *Artemisia inculta* (Compositae)에서 분리한 nerolidol 유도체인 arteincultone(1) 등이 대표적인 allylhydroperoxide이며, 1989년 Ruecker et al.⁷⁾이 *Anthemis nobilis* (Compositae)에서 분리한 *trans*-pinocarveylhydroperoxide 및 4 α -hydroperoxyromanolide 등도 allylhydroperoxide에 해당된다.

Diene구조를 갖는 물질에 활성화된 산소(singlet oxygen)의 1, 4-부가(addition)에 의하여 형성될 수 있는 endoperoxide는 allylhydroperoxide와 마찬가지로 주로 monoterpene 및 sesquiterpene peroxide이다. Monoterpene endoperoxide에는 이미 언급한 ascaridole(2) 이외에도 1981년⁸⁾ 및 1982년⁹⁾에 분리된 phellandrene endoperoxide가 있다. Sesquiterpene endoperoxide에는 1979년 Bohlmann et al.¹⁰⁾이 *Athanasia-species*에서 분리한 athanadregolide(3) 및 1985년 Bohlmann et al.¹¹⁾에 의해서 *Bishopanthus soliceps* (Compositae)에서 분리된 bishopantholide 등이 있다.

Peroxyhemiketal은 1983년 Perales et al.¹²⁾에 의해서 *Meriandra benghaliensis* (Lamiaceae)에서 분리된 benghalensin A, 1984년 Appendino et al.¹³⁾이 *Tanacetum vulgare* (Compositae)에서 분

리한 tetrahydrofurane-type terpenoid인 peroxyhemiketal(4) 및 이미 언급한 quinghaosu 등이다. Peroxyhemiketal(4)의 천연물내에서의 생성 과정에 대해서 Appendino et al.¹³⁾이 연구하였다.

Ozonide는 1978년 *Quercus gilva* (Fagaceae)에서 분리된 triterpenoid의-hopane유도체인 givanol(5),¹⁴⁾ 양치류인 *Adiantum monochlamys* (Pteridaceae) 및 *Oleandra wallichii* (Davalliaceae)에서 분리된 adian-5-ene ozonide,¹⁵⁾ 그리고 1987년 *Plagiogyria formosana*에서 분리된 hop-17(21)-ene ozonide A¹⁶⁾ 등이다.

Peroxy lactone(6)은 1984년 Gonzales et al.¹⁷⁾에 의해서 해조류인 *Taonia atomaria*에서 처음 분리되었다.

Cyclic alkylperoxide에는 5각의 endoperoxide인 nardosinone(7) 이외에도 1978년 해변류인 *Plakortis halichondrioides*에서 Faulkner et al.¹⁸⁾ 등이 분리한 6각의 endoperoxide인 plakortin 및 1984년 Crews et al.¹⁹⁾이 *Prianos species*에서 분리한 muquibilin 및 muquibilin ester 유도체 등이 있다. 1980년 Liang et al.²⁰⁾이 *Artabotrys uncinatus* (Annonaceae)에서 분리한 yinghaosu A(8) 및 1985년 Itokawa et al.²¹⁾이 *Alpinia japonica* (Zingiberaceae)에서 분리한 hanalpinol 등도 6각의 cyclic alkylperoxide들이다.

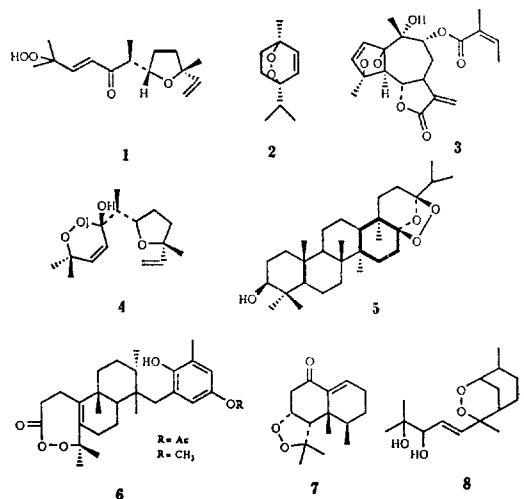


Chart 1. Various structural types of peroxides.

분 포

국화과(Compositae)

국화과(Compositae)에서 1989년 말까지 분리된 약 150여종의 peroxide는 대부분이 terpene

peroxide이며, 특히 sesquiterpene peroxide가 많은 것이 특징적이다. Table I에 국화과의 peroxide 함유식물자원을 성분구분과 함께 요약하였다. 국화과에서 분리된 특징적인 peroxide를 열거하면 다음과 같다. 즉 Tsankova et al.²³⁾에 의해서 *Achillea depressa*에서 분리된 apresin(9),

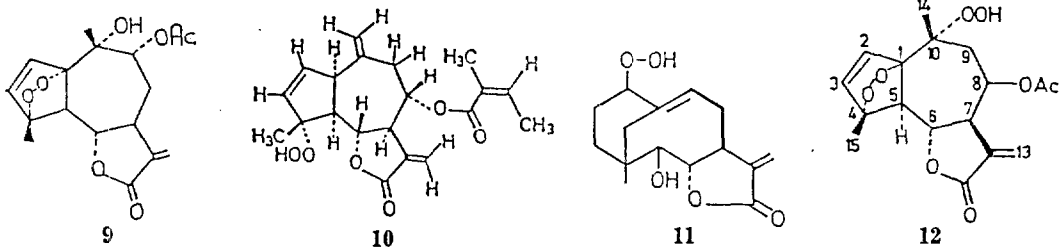


Table I. Naturally occurring peroxides in Compositae

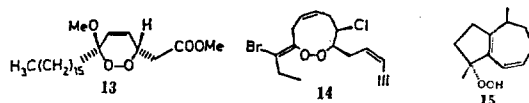
Plant source	Compound	References
Monoterpene peroxide		
<i>Anthemis nobilis</i>	<i>trans</i> -pinocarveylhydroperoxide	7)
<i>Callilepis laureola</i>	phellandrene-endoperoxide	22)
Sesquiterpene peroxide		
<i>Achillea depressa</i>	apresin(9)	23)
<i>Achillea ligustica</i>	iosapressin	23a)
<i>Anthemis nobilis</i>	4 α -hydroperoxyromanolid(10)	7)
<i>Artemisia annua</i>	qinghaosu(19)	3)
<i>Artemisia adamsii</i>		24)
<i>Artemisia iwayomogi</i>		25)
<i>Artemisia inculta</i>	arteincultone(1)	6)
<i>Artemisia douglasiana</i>		26)
<i>Artemisia judaica</i>		27)
<i>Artemisia umbelliformis</i>	hydroperoxy-epitelekin	28)
<i>Blumea alata</i>	cauthemone hydroperoxide	29)
<i>Baccharis pylicoides</i>		30)
<i>Brocchia cinerea</i>		31)
<i>Bishopanthus soliceps</i>	bishopanthalide(12)	11)
<i>Calea szyszyłowiczii</i>		32)
<i>Chamaemelum fuscatum</i>	bisabolen-endoperoxide	33)
<i>Ferreyanthus rugosus</i>		34)
<i>Heterotheca villosa</i>	humulene-hydroperoxide	35)
<i>Isocoma coronopifolia</i>	eudesmene endoperoxide	36)
<i>Ligularia speciosa</i>		37)
<i>Mikania goyazensis</i>	hydroperoxychrysanolid	38)
<i>Oxylobus adscendens</i>	hydroperoxyarbusculin	39)
<i>Pleocarpus revolutus</i>		40)
<i>Rudbeckia laciniata</i>	bisabolen-endoperoxide	41)
<i>Schistostephium rotundifolium</i>		42)
<i>Tanacetum vulgare</i>	peroxyhemiketal(4)	13)
<i>Tanacetum vulgare</i> var. <i>crispum</i>	crispolid(11)	43)
Diterpene peroxide		
<i>Gutierrezia spathulata</i>		44)
Other peroxides		
<i>Anthemis nobilis</i>	peroxide ester	7)

Ruecker et al.⁷⁾에 의해서 *Anthemis nobilis*에서 분리된 4 α -hydroperoxyromanolide(10) 및 Appendino et al.⁴³⁾에 의해서 *Tanacetum vulgare* var. *crispum*에서 분리된 crispolide(11) 등은 대표적인 sesquiterpene lactone peroxides이며, crispolide는 변형된 germacrane 골격을 갖고 있다. Bohlmann et al.¹¹⁾에 의해서 *Bishopanthus soliceps*에서 분리된 bishopantholide(12)는 hydroperoxide기와 endoperoxide기를 동시에 갖고 있는 특이한 구조의 sesquiterpene lactone이다.

해양자원 (Marine sources)

해면류(marine sponge), 해조류(marine algae), 산호(coral) 및 말미잘(sea anemone) 등에서 1989년 말까지 약 80여종의 peroxide가 분리되었으며 탄 이상이 steroid peroxide에 해당된다.⁴⁵⁻⁴⁸⁾ 해양자원에서 분리된 peroxide는 특이한 구조와 다양한 생물활성을 갖는 것이 특징적이다. Peroxide의 생물활성에 대해서는 다음장에 기술한다. 해양자원에서 분리된 peroxide를 Table II에 요약하였으며, 대표적인 peroxide를 열거하면 다음과 같다. 즉 Sakemi et al.⁵⁰⁾에 의해서 해면류인

*Plakortis lita*에서 분리된 chondrillin(13)은 직쇄지방산을 갖는 endoperoxide이며, 브롬과 염소를 함유한 vinyl peroxide인 rhodophytin(14)은 매우 특이한 구조를 갖는 endoperoxide로써 Fenical⁵³⁾에 의해서 *Laurenica-species*에서 분리되었다. 산호류인 *Clavularia koellikeri*에서는 azulene유도체인 clavukerin C(15)⁵⁵⁾가 분리되었다.



기타자원

명아주과(Chenopodiaceae), 꿀풀과(Labiatae), 생강과(Zingiberaceae), 쥐방울덩굴과(Aristolochiaceae), 목련과(Magnoliaceae), 마타리과(Valerianaceae), 참나무과(Fagaceae), 고사리과(Pteridaceae), Penicillium 및 Aspergillus 속에서도 peroxide가 분리되었다. Table III에 기타의 peroxide를 함유한 천연자원을 요약하였다. 꿀풀과(Labiatae)의 *Meriandra benghalensis*에서 분리된 benghalensin A(16)는 peroxyhemiketal의

Table II. Naturally occurring peroxide in marine sources

Marine source	Compound	References
Marine sponge		
<i>Azinella cannabina</i>	steroid peroxide	45)
<i>Tethya aurantia</i>		46)
<i>Raphidostila incisa</i>		47)
<i>Ascidia nigra</i>		48)
<i>Dendrogyra cylindrus</i>		48)
<i>Thalysias juniperina</i>		48)
<i>Aplysia dactylomela</i>		48)
<i>Plakortis halichondrioides</i>	plakortin(21)	18)
<i>Prianos-species</i>	muqubilin	19)
<i>Chondrosia collectrix</i>	cyclic endoperoxides	49)
<i>Plakortis lita</i>	condrillin(13) and derivatives(24-27)	50)
<i>Sigmosceptrella laevis</i>	sigmosceptrellin A, B, C(29-31)	51)
<i>Lobophytum denticulatum</i>	denticulatolide(32)	52)
Marine algae		
<i>Laurenica-species</i>	rhodophytin(14)	53)
<i>Laurenica snyderiae</i>	neoconcinndiol	54)
Coral		
<i>Clavularia koellikeri</i>	clavukerine C(15)	55)
Aquatic plant		
<i>Elodea canadensis</i>	diterpene endoperoxide	56)
Sea anemone		
<i>Metridium senile</i>	steroid peroxide	56a)

eudesmane sesquiterpene이며,¹²⁾ 생강과(Zingiberaceae)의 *Alpinia japonica*에서 분리된 hanalpinol(17)은 특이한 구조의 sesquiterpene endoperoxide이다.

Penicillium verruculosum 및 *Aspergillus caespitosus*에서 분리된 verruculogen(18)은 일종의 mycotoxin으로 보고되었다.⁶²⁾

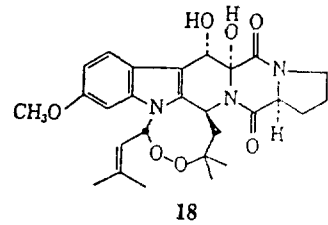
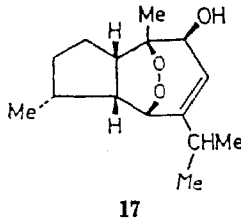
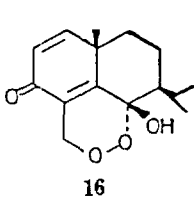


Table III. Naturally occurring peroxides in other families

Family	Source	Compound	References
Chenopodiaceae	<i>Chenopodium multifidum</i>	phellandrene-endoperoxide	8, 9)
	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	ascaridole(2)	1)
Labiatae	<i>Meriandra benghalensis</i>	benghalensin A(16)	12)
	<i>Salvia oxyodon</i>	diterpene-endoperoxide	57)
Zingiberaceae	<i>Alpinia japonica</i>	hanalpinol(17)	21)
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia esperanzae</i>	diterpene hydroperoxide	58)
	<i>Aristolochia debilis</i>	aristolane hydroperoxide	59)
Magnoliaceae	<i>Magnolia kobus</i>	kobusimin A, B	60)
	<i>Liriodendrum tulipifera</i>	peroxyferolide(28)	61)
	<i>Magnolia grandiflora</i>	peroxycostunolide	5)
Valerianaceae	<i>Nardostachys chinensis</i>	nardosinone(7)	2)
Fagaceae	<i>Quercus gilva</i>	gilvanol(5)	14)
Pteridaceae	<i>Adiantum monochlamys</i>	adian-5-ene ozonide	15)
Davalliaceae	<i>Oeandra wallichii</i>	adian-5-ene ozonide	15)
Penicillium-species	<i>Penicillium verruculosum</i>	verruculogen(18)	62)

생물 및 약리학적성질

Peroxide의 생물활성에 관해서는 많은 연구가 수행되지 못하였음에도 불구하고, 활성이 매우 다양하게 보고되고 있다. 현재까지 알려진 생물 및 약리학적 작용은 항말라리아, 항암 및 세포독성, 구충, 항균, 항진균 및 어독작용 등이다.

항말라리아작용

말라리아는 세계적으로 제일 문제가 되는 전염병으로, 매년 2백만명이상이 말라리아로 사망하고 있다.^{62a)} *Artemisia annua*(Compositae)에서 분리된 quinghaosu(19)는 chloroquine내성 *Plasmodium falciparum*균주에 대해서 강력한 항말라리아작용을 갖는다.⁶³⁾ 반면 peroxide기능기가 없는 desoxyqinghaosu(20)는 항말라리아 효과가 없다.⁶⁴⁾ Quinghaosu의 항말라리아작용은 매

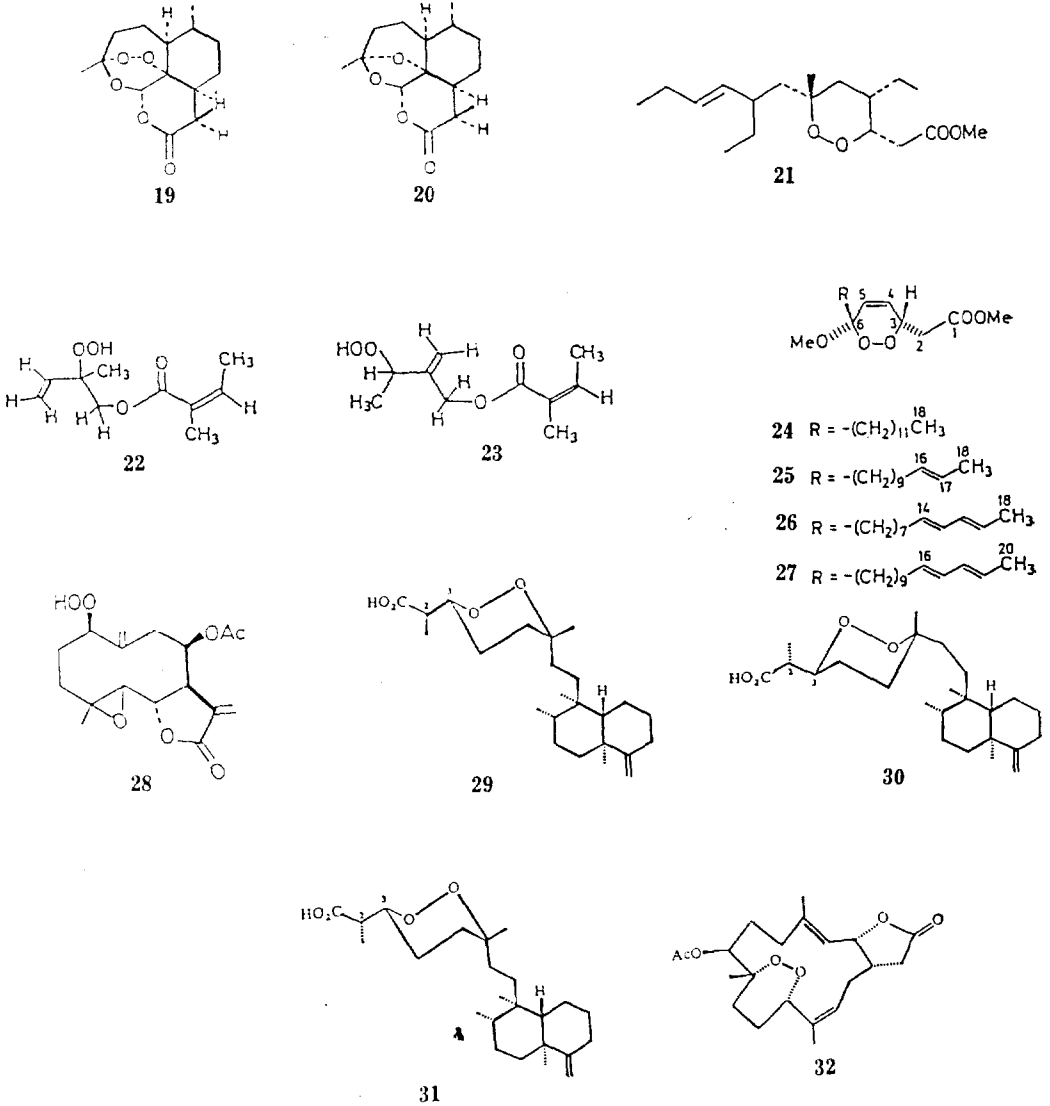
우 신속하고 안전한 것으로, 작용기전은 말라리아 원충의 단백질 합성 저해에 기인한다.⁶⁵⁾ Quinghaosu는 새로운 말라리아 치료제로서 *Plasmodium vivax* 및 *Plasmodium falciparum*균주 뿐만 아니라 뇌성말라리아(cerebral malaria)에 대해서도 유효한 것으로 평가되고 있다.⁶³⁾

항균작용

*Plakortis halichondrioides*에서 분리된 plakortin(21)은 *Staphylococcus aureus* 및 *Escherichia coli*의 성장을 강력히 억제하며,¹⁸⁾ *Chondrosia collectrix*에서 분리된 일련의 endoperoxide들도 완화된 항균작용을 갖는다.⁴⁹⁾ *Anthemis nobilis*(Compositae)에서 분리된 hydroperoxides(22, 23)는 미약한 항균효과가 있었다.⁷⁾

항암 및 세포독성작용

*Plakortis lita*에서 분리된 chondrillin(13) 및 4종의 endoperoxides(24, 25, 26, 27)는 P388 mouse



leukemia cell에 대해서 강력한 항암효과를 갖으며,⁵⁰⁾ *Liriodendron tulipifera* (Magnoliaceae)에서 분리된 peroxyferolide(28)는 Eagles KB cell에 대해서 세포독성작용이 있다.⁶¹⁾ *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae)에서 분리된 germacranolide hydroperoxide인 peroxycostunolide와 peroxyparthenolide도 강력한 세포독성작용을 갖는다.⁵⁾

어독작용

해면류인 *Sigmosceptrella laevis*에서 분리된 nor-sesterterpene endoperoxide인 sigmosceptrillin

A, B, C(29, 30, 31)는 강력한 어독작용 (*Lebistes reticulatus*)에 대해서 LD: 25 mg/l)을 갖는다.⁵¹⁾ *Lobophytum denticulatum*에서 분리된 denticulatolide(32)는 어독작용을 갖는 cembranoid diterpene endoperoxide로서 Nakayama et al.⁵²⁾에 의해서 분리되었다.

기타작용

Chenopodium ambrosioides (Chenopodiaceae)에서 분리된 ascaridole(2)은 구충효과가 우수하여¹⁾ 구충제로 사용한적이 있으며, *Nardostachys chinensis* (Valerianaceae)에서 분리된 nardosinone(7)

은 미약한 항고혈압 및 항말라리아 작용을 갖는다.²⁾

Penicillium verruculosum 및 *Asperigillus castiposus*에서 분리된 verruculogen(18)은 mouse에 투여시 심한 전율을 야기시키며, 전율반응에 대한 ED₅₀은 0.39 mg/kg(ip., Swiss mice)였으며 LD₅₀은 2.4 mg/kg(ip., swiss mice)였다.⁶²⁾

해면류인 Prianos속에서 분리된 muquibilin은 16 µg/ml 농도에서 성게(sea urchin)수정란의 분열을 100% 저해하였다.¹⁹⁾

검색, 분리 및 정제

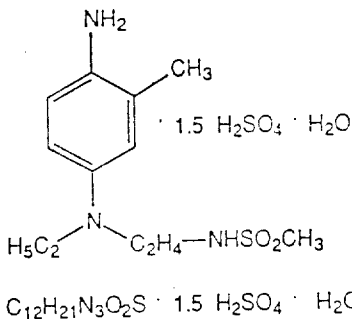
발색시약

Peroxide는 peroxide 발색시약과 TLC-plate에서 상온에서 반응하여 청색으로 발색되며(hydroperoxide는 즉시 청색으로 발색되며, endoperoxide는 1~2분 지난후에 청색이 나타난다), 발색되는 정도에 따라서 peroxide함유정도를 개략적으로 예측할 수 있다.

peroxide 발색시약의 조성은 다음과 같으며 발색기전에 대해서는 Huber et al.⁶⁶⁾ 이 연구하였다.

Peroxide 발색시약

- 0.3 g α-naphthol
- 15 ml methanol
- 135 ml water
- 0.5 g kaliummetabisulfate
- 2 ml glacial acetic acid
- 0.5 g FeSO₄·7H₂O
- 0.22 g colour developer 3(33)



N-(2(N-ethyl-N(4-amino-43-methylphenyl)-amino)-ethyl)-methansulfonamide-sesquisulfate-monohydrate.

분리 및 정제

Peroxide의 추출, 분리 및 정제과정은 일반 천연물질의 경우와 큰 차이는 없다. 그러나 peroxide의 추출은 상온에서 수행되며 용매와의 접촉시간을 가능한한 짧게하는 것이 바람직하다. 자주이용되는 추출방법은 짧은 시간내에 추출할 수 있는 Ultraturax® 추출기를(Janke & Kunkel GmbH & Co., Germany) 이용해서 추출하는 방법이다. 분리 및 정제는 보통의 실리카겔 컬럼 크로마토그래피법으로도 가능하며, 빠른 시간내에 분리하기 위하여 MPLC(medium pressure liquid chromatography)와 LPLC(low pressure liquid chromatography)법을 이용한다.

기기 분석

Infrared spectroscopy (IR)

Hydroperoxide에 대한 I.R 연구는 William et al.⁶⁷⁾ 이 수행하였으며, 보통 -OOH기는 3350~3450 cm⁻¹ 및 3500~3550 cm⁻¹에서 band가 관찰된다. peroxyferolide(28)에서는 -OOH기가 3370, 3510 cm⁻¹에서 나타났다.⁶¹⁾

Endoperoxide의 C-O-O-C는 800~900 cm⁻¹ 및 1100~1150 cm⁻¹에서 약한 band가 나타나지만 보통은 감지하기가 어렵다.⁶⁸⁾ Sesquiterpenendoperoxide인 quinghaosu(19)에서는 1115, 881, 831 cm⁻¹에서 band를 관찰할 수 있다.⁶⁹⁾

Mass spectrometry (MS)

천연물 연구에서 질량 분광법(MS)은 보통 분자이온 피크(molecular ion-peak)를 통해서 정확한 분자량을 알기 위하여 응용된다.

Peroxide는 보통 electron impact-mass spectrum (EI-MS)를 사용할 경우 분자이온 피크의 강도가 매우 약하거나 나타나지 않기도 한다(Scheme 1). 이때 hydroperoxide는 [M-O]⁺ 피크가 관찰되며, endoperoxide는 [M-O₂]⁺ 피크가 관찰된다. 정확한 분자량을 알기 위하여 chemical ionization-mass spectrum(CI-MS)를 이용할 수 있다. Hydroperoxide의 질량 스펙트럼은 Burgess et

al⁷⁰⁾ 이 연구하였다.

Tanacetum vulgare (Compositae)에서 분리된 Peroxyhemiketal(4)은 tetrahydrofuran-type terpene endoperoxide로서 분자량이 268이다. EI-MS에서 얻은 m/z 236 (57%)은 분자이온 피크가 아닌 $[M-O_2]^+$ 이며, m/z 268 (1%)에서 나타나는 아주 작은 피크가 분자이온 피크였다(Scheme 1). 이것은 반응 가스로서 암모니아를 사용한 CI-MS에서 확인될 수 있다(m/z 268 $[M+NH_4]^+$).¹³⁾

Peroxyhemiketal(4)의 EI-MS에 의한 분해 형태(fragmentation pattern)를 Scheme 1에 표시하였다.¹³⁾

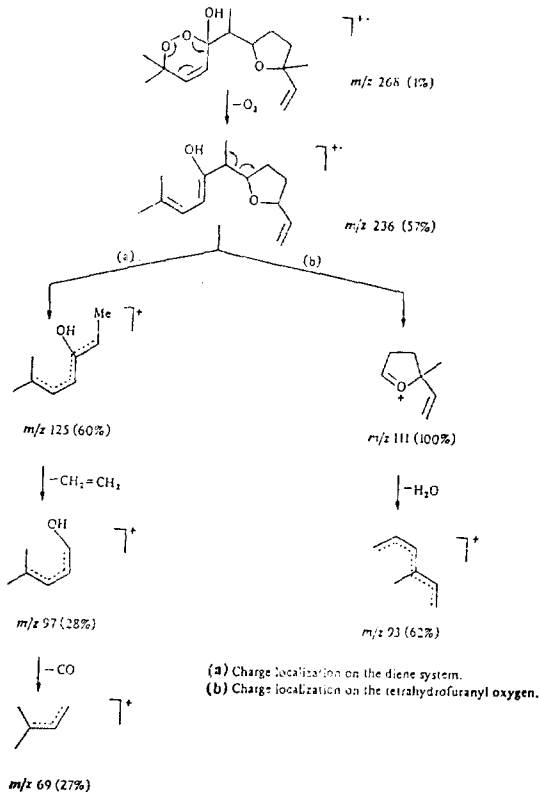
Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR)

Peroxide 연구에 있어서 NMR은 특히 중요하며, 측정방법들은 일반 천연물질과 동일하지만, peroxide가 정제되면 즉시 측정하여야 한다. Hydroperoxide에 대한 ¹H-NMR 연구는 Burgess et al.⁷⁰⁾에 의해서 일부 수행되었으며, 보통 -OOH

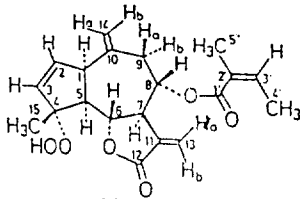
기는 7.5~9.5 ppm에서 단일 피크로 관찰된다(보통은 sharp하지만 때로는 broad한 피크가 나타나기도 한다). 이 피크는 다시 D₂O교환에 의해서 피크가 나타나지 않으므로 확인 될 수 있다. Hydroperoxide(OOH)기가 있는 탄소의 수소는 알콜(OH)에서 보다는 더 저자장인 4~5 ppm에서 관찰되며 이것은 알콜에서 보다 산소가 하나 더 있으므로 전기음성도에 따른 효과가 그만큼 증가하기 때문이다(local diamagnetic deshielding effect). Monoterpene hydroperoxide인 trans-pinocarveyl hydroperoxide에서 OOH기가 있는 탄소의 수소는 4.62 ppm에서 나타난다.⁷⁾ Hydroperoxide기는 인접 탄소의 수소에도 영향을 줄 수 있으며, 4 α -hydroperoxyromanolide(10) 경우 인접 methyl기 및 5번 위치의 수소등이 매우 저자장에서 나타나는 것을 볼 수 있다(Table IV). Endoperoxide의 인접탄소의 수소는 4~5 ppm에서 나타나며 sesquiterpene endoperoxide인 benghalensin A(16)에서는 (-O-O-C-H) 4.81 ppm에

Table IV. ¹H-NMR data (300 MHz, CDCl₃) and H,H-correlation spectroscopy data for compound 10

H	δ (ppm)	H,H-COSY	J(Hz)
1	3.61br. d	H-2, 3, 5, 14a	$J_{1,2}=2.6$, $J_{1,3}=1.7$, $J_{1,6}=9.7$, $J_{1,14a}=0.7$
2	5.75dd	H-1, 3	$J_{2,3}=5.7$
3	5.97dd	H-1, 2	
5	2.97dd	H-1, 6	$J_{5,6}=11.3$
6	4.22dd	H-5, 7	$J_{6,7}=8.5$
7	3.30dddd	H-6, 8, 13a, 13b	$J_{7,8}=10.5$, $J_{7,13a}=3.0$, $J_{7,13b}=3.3$
8	5.03td	H-7, 9a, 9b	$J_{8,9a}=10.5$, $J_{8,9b}=5.7$
9a	2.15dd	H-8, 9b	$J_{9a,9b}=12.3$
9b	3.07dd	H-8, 9a	
13a	5.80d	H-7, 13b	$J_{13a,13b}=0$
13b	6.30d	H-7, 13a	
14a	4.88s	H-1, 14b	$J_{14a,14b}=0$
14b	5.12s	H-14a	
15	1.39s		
3'	6.19qq	H-4', 5'	$J_{3',4'}=7.2$, $J_{3',5'}=1.5$
4'	2.03dq	H-3', 5'	$J_{4',5'}=1.5$
5'	1.95t	H-3', 4'	
OOH	7.97s		



Scheme 1. Mass spectral fragmentation pattern of compound 4.



10

Table V. ¹³C-NMR data (75 MHz, CDCl₃) and C, H-correlation spectroscopy data for compound 10

C	δ(ppm)	¹ J(C, H)	C, H-COSY	
			δ(ppm)	H-Atom
1	51.8D	132Hz	3.61br.d	H-1
2	133.2D	166Hz	5.75dd	H-2
3	137.0D	166Hz	5.97dd	H-3
4	95.7S	—	—	—
5	49.4D	133Hz	2.97dd	H-5
6	77.9D	150Hz	4.22dd	H-6
7	47.6D	134Hz	3.30dddd	H-7
8	73.7D	150Hz	5.03td	H-8
9	44.7T	130Hz	2.15dd 3.07dd	H-9a H-9b
10	141.2S	—	—	—
11	135.7S	—	—	—
12	169.5S	—	—	—
13	125.1T	162Hz	5.80dd 6.30dd	H-13a H-13b
14	117.1T	157Hz	4.88s 5.12s	H-14a H-14b
15	20.3Q	127Hz	1.39s	H-15
1'	166.5S	—	—	—
2'	126.9S	—	—	—
3'	140.1D	152Hz	6.19qq	H-3'
4'	15.9Q	127Hz	2.03dq	H-4'
5'	20.6Q	127Hz	1.95t	H-5'

서 관찰된다.¹²⁾

¹³C-NMR 스펙트럼에서 hydroperoxide 탄소는 ¹H-NMR에서와 같은 영향으로 인해서 알콜 탄소에서 보다 저자장인 75~95 ppm에서, 그리고 endoperoxide의 인접탄소는 75~95 ppm에서 관찰된다. Sesquiterpene hydroperoxide인 4α-hydroperoxyromanolide(10)에서는 hydroperoxide탄소가 95.7 ppm에서 나타난다(Table V).⁷⁾ Table IV 및 V에서 4α-hydroperoxyromanolide(10)의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR자료를 종합정리 하였다.

맺 음 말

우수한 말라리아 치료제로서 사용되고 있는 quinghaosu는 peroxide이지만 매우 안정한 물질로 알려져 있다. 이소부프로필 알콜(m.p.=82°)과 함께 48시간 환류교반 하여도 상당량의 quinghaosu가 변하지 않고 남아 있었다고 보고 하였다.⁷¹⁾ Peroxide는 물질에 따라서 매우 안정할 수도 있다. 천연물질로 부터의 신의약품 창출연구에 지금까지 알려진 peroxide의 다양한 생리활성으로 보아 천연물에서의 peroxide연구는 매우 흥미롭고 가치있는 연구 분야가 될 것으로 사료된다.

<1991년 7월 25일 접수 : 8월 5일 수리>

문 헌

1. Szmant, H. and Halpern, A.: *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 1133 (1949).
2. Ruecker, G.: *Chem. Ber.* **102**, 2691 (1969).
3. Quinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group: *Chin. Med. J.* **92**, 811 (1979).
4. China Cooperative Research Group on Quinghaosu and its Derivates as Antimalarials: *J. Trad. Chin. Med.* **2**, 9 (1982).
- 4a. Manns, D.: Dissertation University Bonn, Germany, (1987).
- 4b. Knox, J.P. and Dodge, A.D.: *Phytochem.* **24**, 889 (1985).
5. El-Ferlay, F.S., Chan, Y.M., Fairchild, E.H. and Doslotch, R.W.: *Tetrahedron Lett.* **23**, 1973 (1977).
6. Kahfagy, S.M., Al-Yahya, M.A., Ziesche, J. and Bohlmann, F.: *Phytochem.* **22**, 1821 (1983).
7. Ruecker, G., Mayer, R. and Lee, K.R.: *Arch. Pharm.* **322**, 821 (1989).
8. De Pasqual-T, J., Bellido, S., Torres, C., Sastre, B.A. and Grande, M.: *Phytochem.* **20**, 163 (1981).
9. Bohlmann, F. and Zdero, C.: *Phytochem.* **21**, 139 (1982).
10. Bohlmann, F. and Zdero, C.: *Phytochem.* **18**,

- 995 (1979).
11. Singh, P., Jakupovic, J., Bohlmann, F., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **24**, 2110 (1985).
 12. Perales, A., Martinez-Ripoll, M., Fayos, J. Savona, G., Bruno, M. and Rodriguez, B.: *J. Org. Chem.* **48**, 5318 (1983).
 13. Appendino, G., Gariboldi, P., Nano, G.M. and Tetenyi, P.: *Phytochem.* **23**, 2545 (1984).
 14. Itokawa, H., Tachi, Y., Kamaya, R. and Itaka, Y.: *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 331 (1978).
 15. Ageta, H., Shiojima, K., Kamaya, R. and Masuda, K.: *Tetrahedron Lett.* **10**, 899 (1978).
 16. Tanaka, N., Noguchi, T., Saiki, Y. and Chen, C.M.: *J. Pharm. Soc. Japan*, 107 (1987).
 17. Gonzales, A.G., Martin, J.D., Perez, C., Roviroso, J., Tagle, B. and Clardy, J.: *Chem. Lett.* 1649 (1984).
 18. Higgs, M.D. and Faulkner, D.J.: *J. Org. Chem.* **43**, 3454 (1978).
 19. Manes, L.V., Bakust, G.J. and Crews, P.: *Tetrahedron Lett.* **25**, 931 (1984).
 20. Liang, X.T., Yu, D.Q., Wu, W.L. and deng, H.C.: *Acta Chim. Sinica* **37**, 215 (1979).
 21. Itokawa, H.: Watnabe, K., Morita, H., Mihashia, S. and Itaka, Y.: *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 2023 (1985).
 22. Bohlmann, F. and Zdero, C.: *Phytochem.* **21**, 139 (1982).
 23. Tsankova, E., Kemple, U.J., Norin, T. and Ognyanov, I.: *Phytochem.* **20**, 1436 (1981).
 - 23a. Bruno, M. and Herz, W.: *Phytochem.* **27**, 1987 (1988).
 24. Bohlmann, F., Hartono, L., jakupovic, J. and Huneck, S.: *Phytochem.* **24**, 1003 (1985).
 25. Greger, H., Zdero, C. and Bohlmann, F.: *Phytochem.* **25**, 891 (1986).
 26. Jakupovic, J., Chau-thi, t.v., Warning, U., Bohlmann, F. and Greger, H.: *Phytochem.* **25**, 1663 (1986).
 27. Metwally, M.A., Jakupovic, J., Youns, M.I. and Bohlmann, F.: *Phytochem.* **24**, 1103 (1985).
 28. Appendino, G., Gariboldi, P. and Nano, G.M.: *Phytochem.* **22**, 2767 (1983).
 29. Bohlmann, F., Wallmeyer, M., Jakupovic, J., Gerke, T., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **24**, 505 (1985).
 30. Bohlmann, F., Banerjee, S., Jakupovic, J., Grenz, M., Misre, L.N., Schmeda-Hirschmann, G., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **24**, 511 (1985).
 31. Jakupovic, J., Aal, M.A., Eid, F., Bohlmann, F., El-Dahmy, S. and Sarg, T.: *Phytochem.* **27**, 2219 (1988).
 32. Bohlmann, F., Zdero, C., King, R.M. and Robinson, H.: *Liebigs Ann. Chem.* 2227 (1983).
 33. De Pascual-T, J., Caballero, E., Caballero, C., Anaya, J. and Gonzalez, M.S.: *Phytochem.* **22**, 1757 (1983).
 34. Bohlmann, F., Umemoto, K., Jakupovic, J., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **23**, 1669 (1984).
 35. Jakupovic, J., Boeker, R., Bohlmann, F., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **26**, 445 (1987).
 36. Dominguez, X.A., Verde-S, J., Guerra-R, E., Ellenmaurer, E. and Jakupovic, J.: *Phytochem.* **25**, 2893 (1986).
 37. Bohlmann, F. and Fritz, U.: *Phytochem.* **19**, 2471 (1980).
 38. Bohlmann, F., Alder, A., Jakupovic, J., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **21**, 1349 (1982).
 39. Bohlmann, F., Hartono, L., Zdero, C. and Jakupovic, J.: *Phytochem.* **24**, 1111 (1985).
 40. Silva, M., Wiesenfeld, A., Sammes, P.G. and Tyler, T.W.: *Phytochem.* **16**, 379 (1977).
 41. Bohlmann, F., Jakupovic, J. and Zdero, C.: *Phytochem.* **17**, 2034 (1978).
 42. Bohlmann, F., Jakupovic, J., Ahmed, M. and Schster, A.: *Phytochem.* **22**, 1623 (1983).
 43. Appendino, G., Gariboldi, P. and Nano, G.M.: *Phytochem.* **21**, 1099 (1982).
 44. Jakupovic, J., Baruah, R.N., Zdero, C., Eid, F., Pathak, v.P., Chau-Thi, T.V., Bohlmann, F., King, R.M. and Robinson, H.: *Phytochem.* **25**, 1873 (1986).
 45. Fattorusso, E., Magno, S., Santacroce, C. and Sica, D.: *Gazz. Chim. Gazz. Ital.* **104**, 409 (1974).

46. Sheikh, Y.M. and Djerassi, C.: *Tetraheron* **30**, 4095 (1974).
47. Malorni, A., Minale, L. and Riccio, R.: *Nauv. J. Chem.* **2**, 351 (1978).
48. Gunatilaka, A.A.L., Gopchand, Y., Schmitz, F.J. and Djerassi, C.: *J. Org. Chem.* **46**, 3860 (1981).
49. Stierle, D.B. and Faulkner, D.J.: *J. Org. Chem.* **44**, 964 (1979).
50. Sakemi, S. and Higa, T.: *Tetrahedron* **43**, 263 (1987).
51. Albericci, M., Braekman, J.C., Dalozze, D. and Tursch, B.: *Tetrahedron* **38**, 1881 (1982).
52. Uchio, Y., Eguchi, S., Kuramoto, J., Nakayama, M. and Hase, T.: *Tetrahedron Lett.* **26**, 4487 (1985).
53. Fenical, W.: *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5580 (1974).
54. Howard, B.M. and Fenical, W.: *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6440 (1977).
55. Kobayashi, M., Son, B.W. Kyogoku, Y. and Kitagawa, I.: *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 1667 (1984).
56. Monaco, P., Parrilli, M. and Previtiera, L.: *Tetrahedron Lett.* **28**, 4609 (1987).
- 56a. Findlay, J.A. and Patil, A.D.: *Steroids* **44**, 261 (1984).
57. Escudero, J., Perez, L., Rabanal, R.M. and Valverde, S.: *Phytochem.* **22**, 585 (1983).
58. Lopes, L.M.X., Bolzani, V.S. and Trevisan, L.M.V.: *Phytochem.* **26**, 2781 (1987).
59. Ruecker, G., Mayer, R., Breitmaier, E., Will, G., Kirfel, A. and El-Kordy, M.: *Phytochem.* **23**, 1647 (1984).
60. Iida, T., Nakano, M. and Ito, K.: *Phytochem.* **21**, 673 (1982).
61. Doskotch, R.W., El-Ferally, F.S., Fairchild, E.H. and Huang, C.T.: *J.C.S. Chem. Comm.* 402 (1976).
62. Fayos, J., Lokensgard, D. and Clardy, J.: *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6785 (1974).
- 62a. Jung, M., Li, X., Bustos, D.A., Elsohly, H.N., McChesney, J.D. and Milhous, W.K.: *J. Med. Chem.* **33**, 1516 (1990).
63. Li, G., Guo, X., Jin, R., Wang, Z., Jian, H. and Li, Z.: *J. Trad. Chin. Med.* **2**, 125 (1982).
64. Klaymann, D.L.: *Science* **228**, 1049 (1985).
65. Gu, H.M., Washurst, D.C. and Peters, W.: *Biochem. Pharmacol.* **32**, 2463 (1983).
66. Huber, W. and Froehleke, E.: *Chromatographia* **5**, 256 (1972).
67. Williams, H.R. and Mosher, H.S.: *Analyt. Chem.* **27**, 517 (1955).
68. Bellamy, L.J.: *The Infrared Spectra of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., Wiley, New York, p. 121 (1958).
69. Liu, J., Ni, M., Fan, J., Tu, Y., Wu, Z., Qu, Y. and Chou, W.: *Acta Chim. Sinica* **37**, 129 (1979).
70. Burgess, A.R., Lane, R.D.G. and Sen Sharma, D.K.: *J. Chem. Soc. (B)*, 344 (1969).
71. Klayman, D.L., Lin, A.J., Acton, N., Scovill, J.P., Hoch, J.M., W.K. and Theoharides, A.D.: *J. Nat. Prod.* **47**, 715 (1984).