

## Sesquiterpene Lactone

이 강 노  
성균관대학교 약학대학 약학과

## Sesquiterpene Lactone

Lee, Kang Ro

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

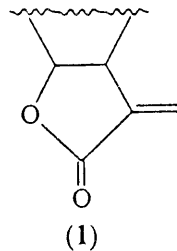
(Received December 24, 1992)

**Abstract** - Sesquiterpene lactones have been increasingly reported during the last decade due to their various biological and pharmacological activities, especially cytotoxic and antitumor properties. The activities come generally from the reaction of sesquiterpene lactone with the sulfhydryl (SH) group of biologically essential proteins, such as enzymes. Sesquiterpene lactones can be classified into about 20 skeletal types, but the majority of sesquiterpene lactone belongs to four categories; germacranolide, guaianolide, eudesmanolide and pseudoguaianolide. Here, these four skeletal types of sesquiterpene lactones are reviewed and exemplified respectively. Biological and pharmacological properties, and spectroscopic identification of sesquiterpene lactones are also discussed.

### 서 론

Sesquiterpene lactone은  $C_{15}$ -terpenoide로서 탄소환 골격(carbocyclic sketeton)의 7,6 혹은 7,8-탄소 위치에 보통  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone환(1)이 연결되어 있는 물질이다. Sesquiterpene lactone은 이 물질이 갖는 다양한 생리활성, 특히 세포독성 및 항암작용 때문에 천연물 연구 분야에서 특별한 관심의 대상이 되고 있는 물질군이다. 최초로 분리된 sesquiterpene lactone은 1830년에 분리된  $\alpha$ -santonin<sup>1)</sup>이며, 이후 1990년 말까지 약 5000여종 이상의 sesquiterpene lactone이 천연물에서 분리되었으나, 현재는 약 7000여종 이상이 발표되었을 것으로 추측된다. 이 중에서 90% 이상이 국화과(compositae)에서 분리되었으며, 기타는 약 20여종의 다른 과에서 산발적으로 보고되고 있다.<sup>2)</sup>

본문에서는 sesquiterpene lactone의 구조적 분류와 생물 및 약리학적 활성에 중점을 두어 종합하였으며,



기기분석에 대한 sesquiterpene lactone의 구조결정 방법 등에 대해서도 기술하였다.

### 구조적 분류

Sesquiterpene lactone은 탄소환의 골격구조(carbocyclic skeleton)에서 따라서 여러 물질군으로 나눌 수 있으며, 대부분의 sesquiterpene lactone은 가장 큰 물질군인 germacranolide의 생합성 유도체로 간주되어 분류할 수 있다(Chart I).<sup>2a)</sup> 그러나 지금까지

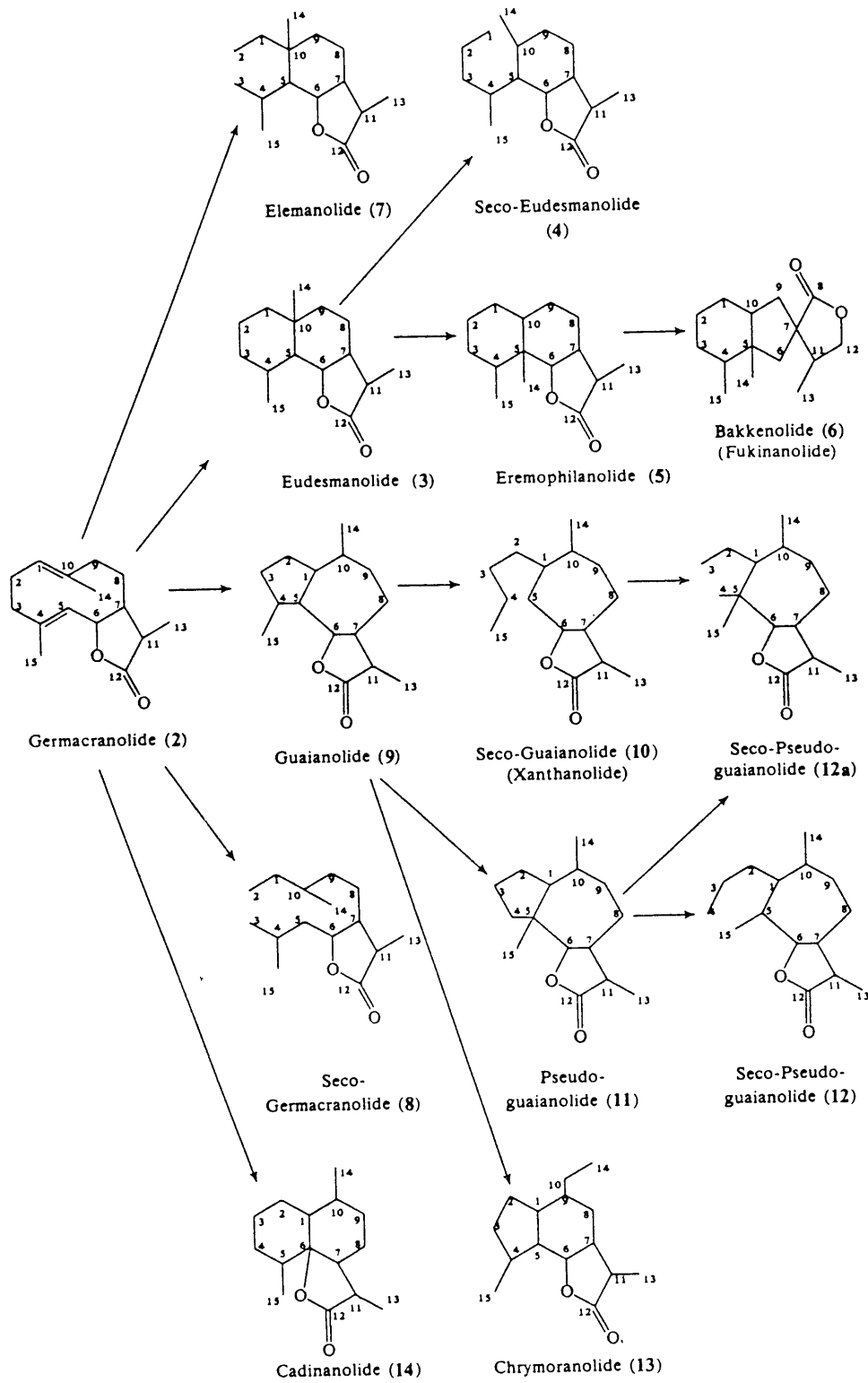


Chart 1—Types and biogenetic relationships of germacranolide-derived sesquiterpene lactones.<sup>2a)</sup>

확인된 sesquiterpene lactone의 대부분은 germacranolide, guaianolide, eudesmanolide 및 pseudoguaianolide의 골격을 갖는다. 본문에서는 4개의 군을 중심으로 구조에 따른 특징 및 대표적인 물질을 기술하였다.

### 1. Germacranolide

가장 큰 물질군인 germacranolide는 기본골격인 10각환의 germacrane(4,10-dimethyl-7-isopropyl-cyclodecane)의 입체구조에 따라서 다시 4개의 군으로 세분된다(Chart II). 즉 germacrolide(15)는 C-1,10 및 C-4,5의 2중 결합이 모두 *trans* 위치에 있는 all-*trans*-cyclodecadiene으로서 C-4 및 C-10의 methyl기는 같은 방향(*syn*)으로 위치하여 있다. Costunolide(19)<sup>3)</sup> 및 chamissonin(20)<sup>4)</sup> 등이 germacrolide 구조를 갖는 대표적인 물질이다. Melampolide(16)는 C-1,10의 이중결합은 *cis*, C-4,5의 이중결합은 *trans*로 위치하며 (1(10)-*cis*-4-*trans*-cyclodecadiene), frutescin(21)<sup>5)</sup> 및 acanthamolide(22)<sup>6)</sup> 등이 melampolide 골격을 갖는다. 최근들어 melampolide 골격을 갖는 물질이 다수 보고되고 있다. Heliangolide(17)는 1(10)-*trans*-4-*cis*-cyclodecadiene 구조를 가지며, *Anthemis nobilis*에서 분리된 nobilin(23) 및 nobilin 유도체<sup>7)</sup>가 heliangolide 구조를 갖는다.

*cis,cis*-Germacranolide(18)는 이중결합이 모두 *cis*

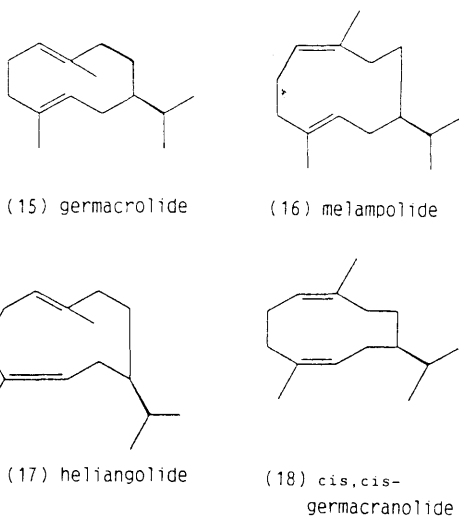
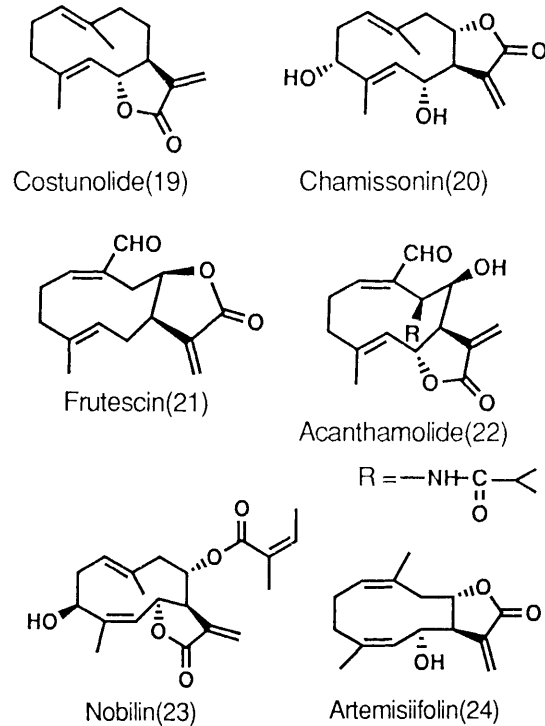


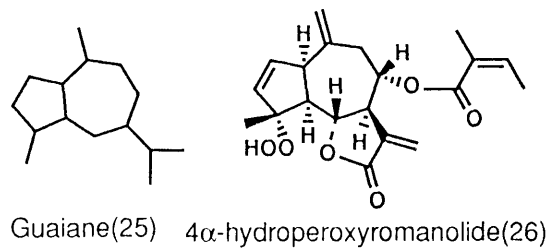
Chart II—Configurational types of germacranolides.

위치로 있으며, 비교적 최근에 확립된 골격이다. 대표적인 *cis,cis*-germacranolide는 artemisiifolin(24)<sup>8)</sup>이다.



### 2. Guaianolide

Guaianolide는 guaiane(25)의 5,7-환 기본골격을 가지며, C-4 및 C-10에 methyl기를 갖는다. 천연물에서 분리되는 guaianolide는 대부분이 1,5-*cis* guaianolide이며, 4 $\alpha$ -hydroperoxyromanolide(26)<sup>9)</sup>가 대표적인 guaianolide이다.

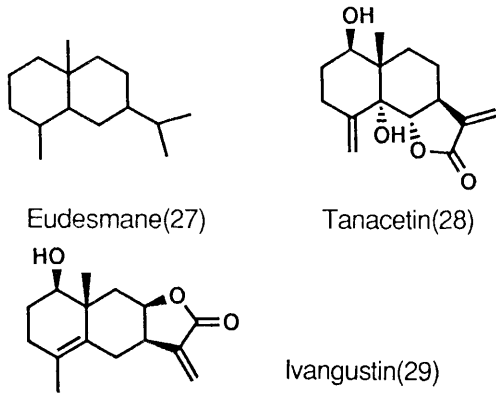


### 3. Eudesmanolide

6,6-환의 eudesmane(27) 골격을 가지는 eudesmanolide는 대부분이 *trans*-7,6- $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lac-

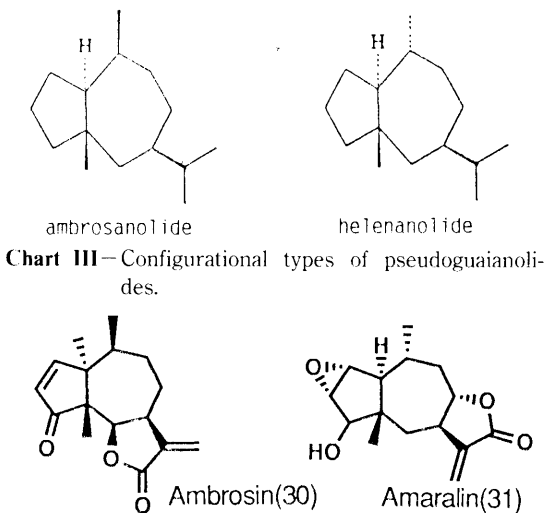
tone 구조를 갖는다. 7,8-lactone을 갖는 물질은 *cis*- 혹은 *trans*-lactone 구조를 가질 수 있다.

Tanacetin(28)<sup>10)</sup>은 *trans*-7,6-lactone의 eudesmanolide이며, *cis*-7,8-lactone의 eudesmanolide는 Ivangustin(29)<sup>11)</sup>이 대표적이다.



4. Pseudoguaianolide

1962년 Herz *et al.*<sup>12)</sup>에 의해서 처음 발견된 pseudoguaianolide는 guaianolide에서 처럼 5,7-환골격을 갖고 있지만, 특징적으로 C-5 위치에 methyl기를 갖는다. Pseudoguaianolide는 다시 C-10 methyl기의 위치에 따라서 ambrosanolide(C-10 β methyl)와 helenanolide(C-10 α methyl)로 구분된다(Chart III). 천연물에서 발견되는 pseudoguaianolide는 모두 1,5-*trans*구조를 갖는다. Ambrosanolide의 대표적인 물질인 ambrosin(30)<sup>13)</sup>과 helenanolide 구조를 갖는 amaralin(31)<sup>14)</sup>도 역시 1,5-*trans*구조를 갖는다.



생물 및 약리학적 성질

1. 세포독성 및 항암작용

국화과(Compositae)에서 분리된 약 250여종 이상의 sesquiterpene lactone이 항암 및 세포독성 작용을 갖는 것으로 연구되었다.<sup>15-17)</sup> 이와 관련된 구조상관 관계 연구에 의하면 이 작용을 위해서는 α-methylene-γ-butyrolactone 혹은 α, β-unsubstituted cyclopentenone의 enone group이 존재하여야 한다. 두 group이 모두 있으면 그만큼 작용이 증강될 수 있다.<sup>18)</sup> 반면 lactone의 exomethylene이나 cyclopentenone의 이중 결합을 다른 기로 치환하거나 환원을 하여 포화시키면 작용이 상실된다.<sup>19)</sup> 작용기전 연구에 의하면 sesquiterpene lactone은 michael-acceptor로서 sulfhydryl(SH)기를 갖는 물질과 쉽게 Michael-addition 반응을 하여 SH기를 갖는 물질을 알킬화시켜서 세포독성 및 항암작용을 갖는다(Fig. 1). 즉 세포분열을 조절하는 효소를 알킬화시켜서 효소의 작용을 상실케 함으로써 항암 및 세포독성작용을 갖게 된다. 그러나 α-methylene-γ-lactone 구조를 갖는 물질 모두가 이 작용을 갖는 것은 아니라는 보고도 있다.<sup>21)</sup>

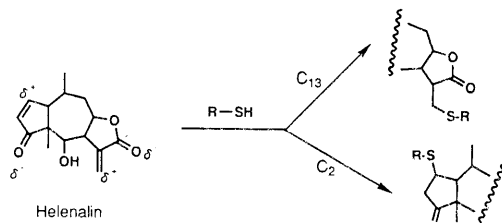


Fig. 1 - Reaction of helenium with nucleophile.

항암 및 세포독성작용을 갖는 대표적인 sesquiterpene lactone을 구조별로 열거하면 다음과 같다.

Germacranolide로서 *Elephantus elatus*(Compositae)에서 분리된 elephantin(32) 및 elephantopin(33)은 rat의 Walker-Carcino-Sarcoma250에 대해서 유효하며(10~50 mg/kg),<sup>22)</sup> *Lychnophora antillana*(Compositae)에서 분리된 lychnostastine(34,35)은 P388 Leukemia cell에 유효하였다(ED<sub>50</sub> : 0.19(μg/ml).<sup>23)</sup>

Gaillardine(36)은 Guaianolide로서 1965년 Kupchan *et al.*<sup>24)</sup>에 의해서 *Gaillardia pulchella*(Compositae)에서 분리되었으며, 이 물질은 최초의 세포독성 작용을 갖는 sesquiterpene lactone이었다. Gaillar-

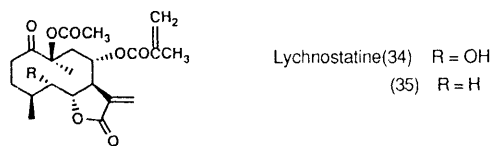
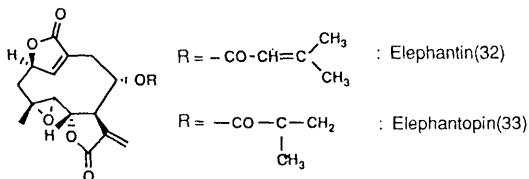
dine은 KB-cell(humane carcinoma of the nasopharynx)에 대해서 억제효과를 가졌으며, *Eupatorium rotundifolium*(Compositae)에서 분리된 euparotine(37)은 KB-cell 및 rat의 Walker-carcino-Sarcoma 256에 대해서 저지효과를 나타내었다.<sup>25)</sup>

Pseudoguaianolide인 damsine(38)은 *Arbrosia ambrosioides*(Compositae)에서 분리되었으며, KB-cell에 대해서 세포독성 작용을 갖는다. *Balduina angustifolia*에서 분리된 helenalin(39)도 pseudoguaianolide로서 항암효과가 매우 우수하다. 즉 Walker 256 carcinosarcoma, Ehrlich ascites, P388 lymphocytic leukemia 및 Lewis lung carcinoma 등에 대해서 매우 우수한 항암효과를 나타내었다.<sup>26a)</sup>

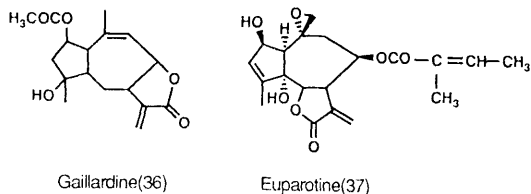
Eudesmanolide군에는 *Encelia farinosa*에서 분리된 encelin(39a) 및 farinosin(39b)이 대표적이며, 이들 물질은 rat의 Walker carcinosarcoma 256, Human epidermoid carcinoma of larynx 및 Simian virus 40-transformed cell에 유효하다고 보고하였다.<sup>26b)</sup>

Sesquiterpene dilactone 구조를 갖는 vernolepine(40), vernodaline(41) 및 vernomenine(42)은 Elemanolide로서 KB-cell에 대하여 억제효과가 있으며, vernolepine은 rat의 Walker-Carcino-Sarcoma 256에 대해서도 효과가 있었다.<sup>27-29)</sup>

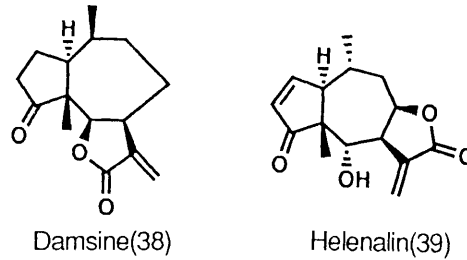
#### Germacranolide



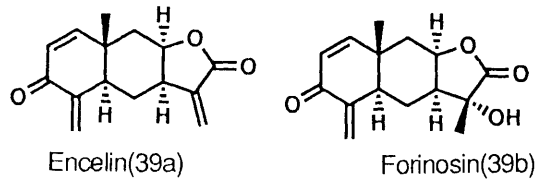
#### Guaianolide



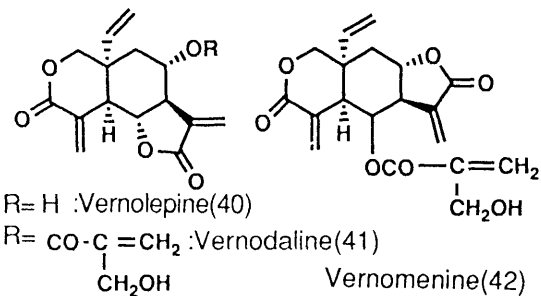
#### Pseudoguaianolide



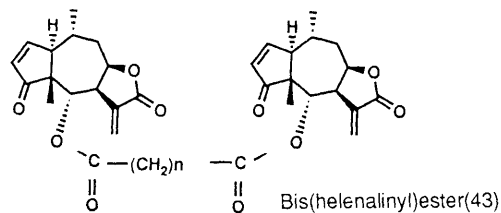
#### Eudesmanolides



#### Elemanolide

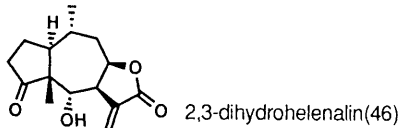
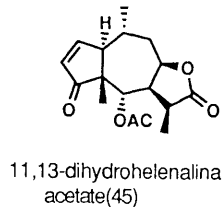
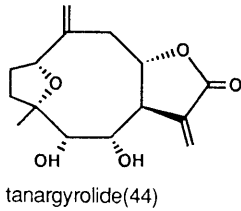


일반적으로  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone 구조를 갖는 sesquiterpene은 세포독성 및 항암작용을 갖고 있으나, 특징적인 항암효과 보다는 일반적인 세포독성 작용이 우세하며 아직 까지 항암제로서 임상사용에 어려움이 되고 있다. 세포독성 작용을 감소시키고 특정항암효과를 상승시키기 위하여 천연물에서 분리한 sesquiterpene lactone을 기본 구조로 한 분자수정연구도 수행되고 있다. Helenalin(39)의 diester유도체인 일련의 bis(helenalinyl)ester(43)는 항암작용이 매우 증가된 반면, 세포독성작용이 현저히 감소되었다고 보고하였다.<sup>30)</sup>



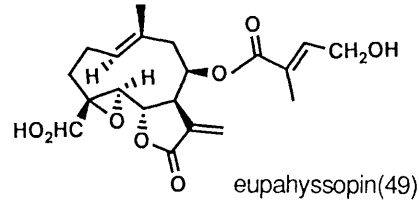
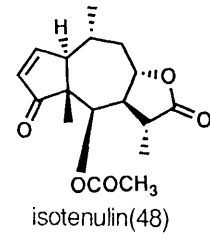
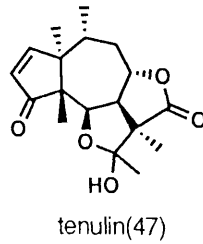
## 2. 항균작용

Sesquiterpene lactone의 항균작용 역시 sulfhydryl (SH)기를 갖는 효소를 알킬화시킴으로써 나타나는 세포독성 작용에 기인된다. 다수의 sesquiterpene lactone이 주로 그람 양성균에 대하여 우수한 항균효과를 갖는 것으로 보고되었다.<sup>31)</sup> *Tanacetum argyrophyllum* var. *argyrophyllum*에서 분리된 germacranolide인 tanargyrolide(44)<sup>32)</sup> 및 *Baluina angustifolia*에서 분리된 helenalin(39) 등은 우수한 항균작용을 갖는다.<sup>33)</sup> Lactone의 exomethylene group을 갖지 않는 11,13-dihydrohelenalinacetate(45)는 항균효과가 우수하였으나, 2,3-dihydrohelenalin(46)은 항균효과가 현저히 감소되었다.<sup>33)</sup> 따라서 sesquiterpene lactone의 항균작용에는 lactone의 exomethylene group보다는  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclopentenone의 enone group이 더욱 중요한 역할을 할 수도 있다고 보고하였다.<sup>33,34)</sup>



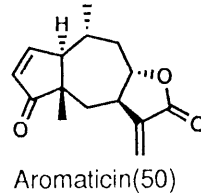
## 3. 혈청 지질 농도 저하 작용

Sesquiterpene lactone은 지질 합성에 필요한 효소로서 SH기를 갖는 효소, 즉 acetyl-CoA, citrate-lyase, acetyl-CoA synthetase 등과 결합하여 이들 효소의 활성을 억제시킴으로서 혈청 cholesterol 및 지질농도를 저하시킨다.<sup>35)</sup> Helenalin(39), tenulin(47), isotenulin(48) 및 eupahyssopin(49) 등을 mouse에 20 mg/kg/day 용량으로 약 2주동안 복강내 주사하였을 때 혈청 cholesterol 농도가 30%이상 감소되었다. 또한 helenalin, tenulin 및 isotenulin에 의해서 혈청지질농도 역시 25% 이상 저하되었다. 반면 동일한 농도에서 대조군으로 실험한 고지혈증 치료제로서 사용되고 있는 clofibrate는 거의 효과가 없었다.<sup>35)</sup>



## 4. 소염진통 작용

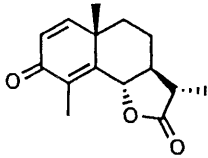
20종의 germacranolide sesquiterpene lactone의 소염효과 연구결과  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone을 갖는 sesquiterpene lactone은 소염작용이 우수한 반면, lactone의 exomethylene기가 포화된 11,13-dihydro sesquiterpene lactone은 소염효과가 없었다.<sup>36)</sup> 즉 helenalin(39), aromaticin(50) 및 2,3-dihydrohelenalin(46) 등이 특히 소염작용이 우수하였으나, tenulin(47) 및 isotenulin(48) 등은 소염효과가 없었다. Amaralin(31)은 *Helenium amarum*이 진통작용을 갖는 주성분이었으며, 동일한 식물에서 분리된 aromaticin(50)은 진통효과는 없었다.<sup>37)</sup>



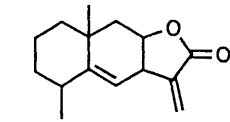
## 5. 항원충 작용

Eudesmanolide인  $\alpha$ -santonin(51)은 잘 알려진 구충제이며, 이외에도 alantolactone(52)<sup>38,39)</sup> 및 carpesialactone(53)<sup>39a)</sup> 등도 우수한 구충작용을 갖는다. 1972년 *Artemisia annua*에서 분리된 artemisinine (qinghaosu, 54)은 sesquiterpene lactone의 endoperoxide로서 chloroquin 내성 *Plasmodium falciparum* 균주에 대하여 우수한 항말라리아 작용을 갖는다.<sup>40)</sup> Quinhaosu의 항말라리아 작용은 매우 신속하고, 부작용

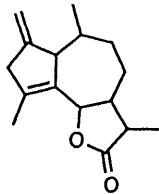
용도 적기 때문에 현재 임상적으로 사용되고 있으며 작용 기전은 말라리아 원충의 단백질 합성 저해에 기인한다.<sup>41)</sup>



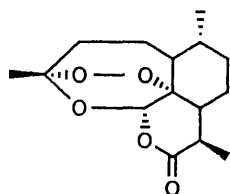
$\alpha$ -Santonin(51)



Alantolactone(52)



Carpesialactone(53)



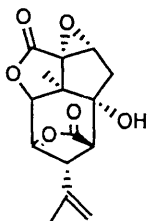
Artemisinin(54)

## 6. 기타작용

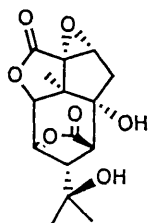
Sesquiterpene lactone으로서 매우 유독한 물질도 다수 보고되었다. *Anamirta cocculus*에서 분리된 picrotoxinine(55) 및 picrotine(56)은 매우 유독하며, 중추신경계를 자극하는 작용이 있어 수면제 중독 등에 이용될 수 있다.<sup>42)</sup> *Geigeria aspera*에서 분리된 geigerin(57) 및 vermeerin(58), *Illicium anisatim*에서 분리된 anisatine(59) 및 neoanisatine(60) 등도 매우 유독한 sesquiterpene lactone들이다.<sup>44)</sup>

*Inula racemosa*에서 분리된 alantodiene(61) 및 isoalantodiene(62)은 일종의 phytohormone으로서 식물 성장 조절작용을 갖는다.<sup>45)</sup>

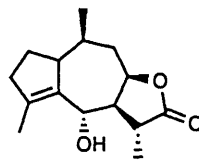
*Artemisia absinthium*에서 분리된 absinthine(63)은 고미성분으로서 해충에 대한 식물 보호작용을 갖는다.<sup>46,47)</sup>



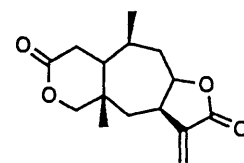
(55) Picrotoxinine



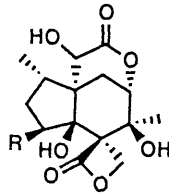
(56) Picrotine



(57) Geigerin

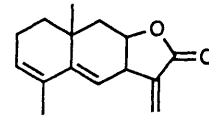


(58) Vermeerin

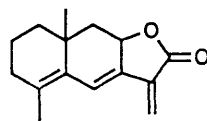


(59) Anisatin: R=OH

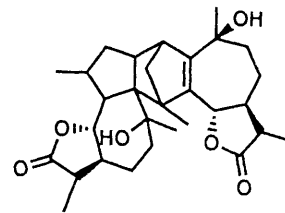
(60) Neoanisatin: R=H



(61) Alantodiene



(62) Isoalantodiene

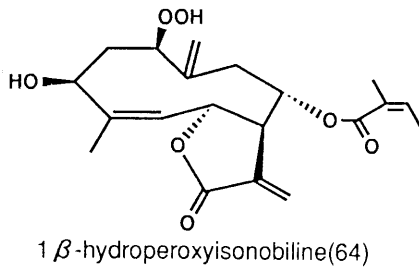


(63) Absinthin

## 7. 기기분석연구

### 7-1. Infrared(I.R.) spectroscopy

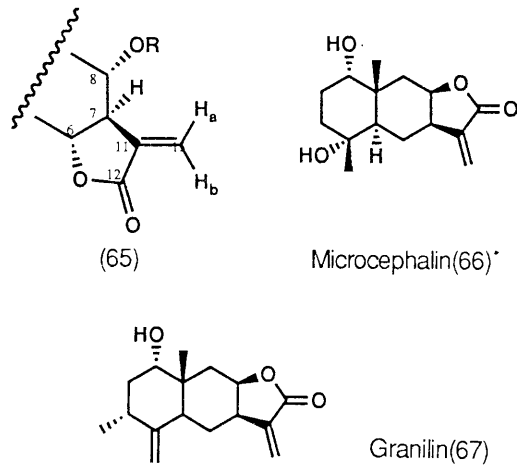
Sesquiterpene lactone의 carbonyl bond는 I.R. spectroscopy에서 매우 특징적이어서 천연물의 조역기스에서 lactone의 검색에서도 이용할 수가 있다. 즉, lactone의 carbonyl bond는  $1760\sim 1780\text{ cm}^{-1}$ 에서 매우 강하게 나타난다. Sesquiterpene lactone에는 자주 ester group이 연결되어 있으며, ester의 carbonyl bond는  $1705\sim 1735\text{ cm}^{-1}$ 에서 강하게 나타난다. 이중결합은 보통  $3000\sim 3010\text{ cm}^{-1}$ ,  $1600\sim 1670\text{ cm}^{-1}$  및 finger print zone에서의 band로 확인할 수 있다. 1- $\beta$ -Hydroperoxyisonobiline(64)에서 OH 및 OOH band는  $3315\text{ cm}^{-1}$  및  $3450\text{ cm}^{-1}$ , lactone의 carbonyl band는  $1760\text{ cm}^{-1}$ , C-8에 연결되어 있는 ester group의 carbonyl band는  $1712\text{ cm}^{-1}$ 에서 관찰되었다. 기타 이중결합은 band는  $1660\text{ cm}^{-1}$  및  $1,645\text{ cm}^{-1}$ 와 finger print zone에서 찾아볼 수 있었다.<sup>48)</sup>



## 7-2. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (N.M.R.)

Timmermann *et al.*<sup>2)</sup>은 295종의 sesquiterpene lactone을 구조별로 정리한 후 NMR 스펙트럼을 종합하였다. Sesquiterpene lactone이 공통적으로 갖는 구조(65), 즉 α-methylene-γ-lactone의 NMR스펙트럼의 특징중의 하나는 C-13의 methylene 수소들이다. 13a 수소는 6 ppm 이하에서, 13b 수소는 6 ppm 이상에서 보통 7번 수소와 allylic coupling에 의해서 doublet(d), 혹은 13a와 13b 사이에 geminal coupling이 있을 때는 doublet doublet(dd)로 관찰되며, lactone의 carbonyl기의 영향으로 13b 수소가 약간 저자장에서 나타나게 된다. 13번의 수소들과 7번 수소 사이의 allylic coupling constant의 크기에 따라서 lactone의 입체구조를 경험적으로 예측할 수 있다. 즉 Samek<sup>49,50)</sup>에 의하면 *trans*-lactone에서는 allylic coupling constant가 3 Hz 이상이며, *cis*-lactone에서는 allylic coupling constant가 3 Hz 이하이다. 그러나 heliangolide는 Samek의 lactone rule에 적용되지 않는다.<sup>51,52)</sup> 1β-hydroperoxyisonobiline(64)은 *Anthemis nobilis*에서 분리된 heliangolide-구조를 가지며, 7번 수소와 13번 수소들의 allylic coupling constant가  $J_{7,13a} = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,13b} = 1.5 \text{ Hz}$ 로서 3 Hz이하이지만 6α, 7β-*trans* lactone구조를 갖는다.<sup>48)</sup> Guaianolide인 4α-hydroperoxyromanolide(26)에서는  $J_{7,13a} = 3.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,13b} = 3.3 \text{ Hz}$ 로서 6α, 7β-*trans* lactone 구조를 가지며,<sup>9)</sup> eudesmanolide인 microcephalin(66)은  $J_{7,13} = 1.5 \text{ Hz}$ 로서 7β, 8β-*cis* lactone구조를 가지어,<sup>53)</sup> guaianolide 및 eudesmanolide 등은 Samek의 lactone rule에 잘 적용되고 있다. 4α-hydroperoxyromanolide(26)의 proton-coupled <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼에서 lactone의 carbonyl 탄소는 170 ppm에서 singlet으로, exomethylene group은 136 ppm에서 singlet, 125 ppm에서 triplet으

로 ( $J_{CH} = 162 \text{ Hz}$ ), C-6은 78 ppm에서 doublet( $J_{CH} = 150 \text{ Hz}$ ), C-7은 48 ppm에서 doublet( $J_{CH} = 134 \text{ Hz}$ )으로 관찰되었다.<sup>9)</sup> Proton-coupled <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼은 splitting pattern 및 coupling constant 등을 알 수가 있어서 탄소의 성질 및 골격 등에 관한 더 많은 정보를 제공받을 수 있으나, 피크가 심하게 겹치면 오히려 해석에 불편함이 되므로, 보통은 proton-decoupled <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼을 이용한다. Eudesmanolide인 granilin(67)은 proton-decoupled <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼에서 lactone의 carbonyl탄소는 169 ppm, exomethylene기는 141 및 119 ppm에서 C-7은 39 ppm, C-8은 76 ppm에서 각각 singlet으로 나타난다.<sup>54)</sup>



## 7-3. Mass Spectrometry(M.S.)

Sesquiterpene lactone 연구에서 MS의 이용은 보통 분자이온 피크(Molecular ion peak, parent peak) 및 ester group을 알아보기 위해서이다. 분자이온 피크는 보통 강도가 약하며, 특히 OH기 등이 있을 때는 탈수반응이 일어난 피크를 분자이온 피크로 잘못 해석할 수도 있다. 불안정한 물질일 경우는 Electron impact-mass spectrometry(EI-MS)를 이용하는 것 보다는 Chemical Ionization-mass spectrometry(CI-MS)를 이용하여 분자이온 피크를 알아낼 수 있다. Ester group이 sesquiterpene lactone에 연결되어 있는 물질일 경우에는 ester group의 acylium ion이 보통은 강도가 매우 강해서 base 피크로 관찰된다. 4,5-Epoxygermacranolide인 eupassopiline(68)의 fragmentation pattern(Chart IV)에서 볼 수 있듯이 m/e



99에서 ester group의 acylium ion이 base 피크(100%)로 관찰된다.<sup>55)</sup>

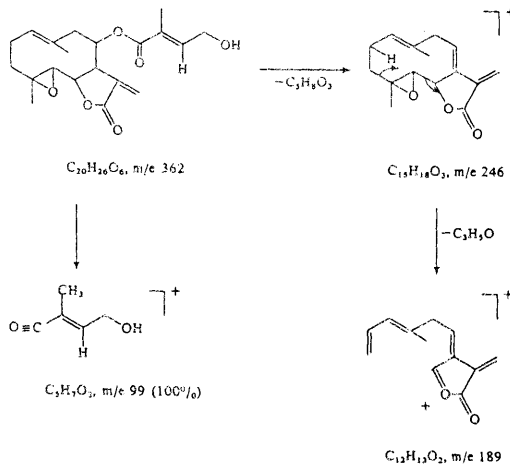


Chart IV—Major mass spectral fragments of eupasopiline(68).

## 결론

Sesquiterpene lactone의 생물 및 약리학적 활성은 항균, 소염, 혈청지질농도 저하 및 항원충 작용 등 매우 다양하게 관찰되지만, 특히 세포독성 및 항암 작용이 우수하다. 작용기전은 일반적으로 enone group(conjugated ketone) 및  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated lactone의 exomethylene group 등이 생물학적 필수 단백질, 즉 효소 등의 sulfhydryl(SH)기와 반응을 하여 효소를 무력화시킴으로써 작용이 나타난다. 이 작용을 위하여서는 물론 다른 여러 인자들이 관여될 것으로 추측되며, 이에 관한 연구는 더 수행되어야만 하겠다.

천연물에서 sesquiterpene lactone의 분리 및 생물학적 활성연구는 매우 관심있게 수행되고 있으며, 또한 천연물에서 분리된 sesquiterpene lactone을 선도물질(lead compound)로 해서 분자수정 연구도 활발히 진행되고 있다.

천연물에서 우수한 항암 작용을 갖는 의약품의 창출연구에 sesquiterpene lactone은 매우 흥미롭고 집중적으로 연구를 할 가치가 있는 물질군으로 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 약학연구소의 연구비 지원에 의해서 연구의 일부가 행해졌음을 밝히며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Kahler, W.: *Arch. Pharm.*, **34**, 318 (1830).
2. Yoshioka, H., Mabry, T.J. and Timmermann, R.N.: *Sesquiterpene lactones, Chemistry, N.M.R. and plant Distribution*, Tokyo: University of Tokyo Press, 1973.
- 2a. Fischer, N.H., Oliver, E.J. and Fischer, H.D.: *Fortschritte Progress in the chemistry of organic natural products*, **38**, 47 (1979).
3. Doskotch, R.W. and El-Ferally, F.S.: *J. Pharmac. Sci.*, **58**, 877 (1969).
4. Geissman, T.A., Turley, R.J. and Murayama, S.: *J. Org. Chem.*, **31**, 2269 (1966).
5. Herz, W., Bhat, S.V. and Sudarsanam, V.: *Phytochemistry*, **11**, 1829 (1972).
6. Saleh, A.A., Cordell, G.A. and Farnsworth, N.R.: *Chem. Commun.*, 376(1977).
7. Benesova, V., Samek, Z., Herout, V. and Sorm, F.: *Tetrahedron Letters*, 5017 (1970).
8. Gonzalez, A., Arteaga, J.M. and Breton Funes, J.L.: *Phytochemistry*, **12**, 2997 (1973).
9. Rueker, G., Mayer, R. and Lee, Kang Ro: *Arch. Pharm.*, **322**, 821 (1989).
10. Samek, Z., Holub, M., Grabarczyk, H., Drozd, B. and Herout, V.: *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **38**, 1971 (1973).
11. Herz, W., Sumi, Y., Sudarsanam, V. and Raulais, D.: *J. Org. Chem.*, **32**, 3658 (1967).
12. Herz, W., Rohde, W.A., rabindram, K., Jayaraman, P. and Viswanathan, N.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 3857 (1962).
13. Gerz, W., Watanabe, H., Miyazaki, M. and Kishida, Y.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 2601 (1962).
14. Lucas, R.A., Robinski, S., Kiesel, R.J., Dorfman, L. and Macphillamy, H.B.: *J. Org. Chem.*, **29**, 1549 (1964).
15. Cordell, G.A. and Farnsworth, N.R.: *Lloydia*, **40**, 1 (1977).
16. Gonzales, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N.

- and Feria, M.: *Planta Med.*, **33**, 356 (1978).
17. Hartwell, J.L.: *Cancer Treatm. Rep.*, **60**, 1031 (1976).
  18. Kupchan, S.M., Fessler, D.C., Eakin, M.A. and Giacobbe, T.J.: *J. Pharm. Sci.*, **67**, 865 (1978).
  19. Hall, I.H., Lee, K.H., Okano, M., Sims, D., Ikuba, T., Liou, Y.F. and Imakura, Y.: *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1147 (1981).
  20. Lee, K.H., Hall, I.H., Mar, E.C., Starnes, C.O., Egebaly, S.A., Waddel, T.G., Hadgraft, R.I., Ruffner, C. G. and Weidner, I.: *Science*, **196**, 533 (1977).
  21. Hartwell, J.L., Abbott, B.J.: *Adv. Pharmacol. Chemother.* **7**, 117 (1969).
  22. Kupchan, S.M., Aynehchi, Y., Cassady, J.M., Mcphail, A.T., Sim, G.A., Schnoes, H.K. and Burlingamer, A.L.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 3674 (1966).
  23. Pettit, G.R., Herald, D.L., Cragg, G.M., Rideout, J.A. and Brown, P.: *J. Nat. Prod.*, **53**, 382 (1990).
  24. Kupchan, S.M., Cassady, J.M., Bailey, J. and Knox, J.R.: *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1703 (1965).
  25. Kupchan, S.M., Kelsey, J.E., Maruyama, M., Cassady, J.M., Hemingway, J.C. and Knox, J.R.: *J. Org. Chem.*, **34**, 3876 (1969).
  26. Doskotch, R.W. and Hufford, C.D.: *J. Org. Chem.*, **35**, 486 (1970).
    - (a) Hall, H.I., Lee, K.H., Mar, E.C. and Starnes, C.O.: *J. Med. Chem.*, **20**, 333 (1977).
    - (b) Lee, K.H., Juang, E.S., Piantadosi, C., Pagano, J.S. and Geissman, T.A.: *Cancer Res.*, **31**, 1649 (1971).
  27. Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Karim, A. and Werner, D.: *J. Org. Chem.*, **34**, 3908 (1969).
  28. Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D., Karim, A., Mcphail, A.T. and Sim, G.A.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 3596 (1968).
  29. Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D. and Karim, A.: *J. Org. Chem.*, **34**, 3903 (1969).
  30. Lee, K.H., Ikuba, T., Sims, D., Muraoka, O., Kiyokawa, H. and Hall, I.H.: *J. Med. Chem.*, **24**, 924 (1981).
  31. Picman, A.K.: *Biochem. Syst. Ecol.*, **14**, 255 (1986).
  32. Goeren, N., Jakupovic, J. and Topal, S.: *Phytochemistry*, **29**, 1467 (1990).
  33. Lee, K.H., Ikuba, T. and Geissman, T.A.: *Phytochemistry*, **16**, 1177 (1977).
  34. Willuhn, G., Roettger, P.M. and Quack, W.: *Pharm. Ztg.*, **127**, 2183 (1982).
  35. Hall, I.H., Lee, K.H., Starnes, C.O., Muraoka, O., Sumida, Y. and Waddel, T.G.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 694 (1980).
  36. Hall, I.H., Starnes, C.O., Lee, K.H. and Waddel, T. G.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 537 (1980).
  37. Lucas, R.A., Rovinski, S., Kiesel, R.J., Dorfman, L. and MacHillamyl, H.B.: *J. Org. Chem.*, **29**, 1549 (1964).
  38. Kubota, T.: *Tetrahedron*, **4**, 68 (1958).
  39. Tsuda, K., Tanabe, K., Iwai, I. and Funakoshi, K.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 5721 (1957).
    - (a) Okanishi, T., Shimaoka, A., Mineshita, T. and Hirose, K.: *Ann. Rep. Shinogi Res. Lab.*, **3**, 13 (1953); CA 50, 15913 (1956).
  40. Li, G., Guo, X., Jin, R., Wang, Z., Jian, H. and Li, Z.: *J. Trad. Med.*, **2**, 125 (1982).
  41. Gu, H.M., Waehurst, D.C. and Peters, W.: *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 2463 (1983).
  42. Auterhoff, H.: *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **99**, 960 (1959).
  43. Watt, J.M. and Breyer-Branwijk, M.G.: *The Medicinal and Pisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2nd Ed., Livingstone, Edinburgh (1962).
  44. Yamada, K., Takada, S., Nakamura, S. and Hirata, Y.: *Tetrahedron Letters*, 4797 (1965).
  45. Kasi, P.S., Goyal, R., Talwar, K.K. and Chhabra, B. R.: *Phytochemistry*, **28**, 2093 (1989).
  46. Wada, K. and Munakata, K.: *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 115 (1971).
  47. Vokac, K., Samek, Z., Herout, V. and Sorm, F.: *Tetrahedron Letters*, 3855 (1968).
  48. Mayer, R. and Ruecker, G.: *Arch. Pharm.*, **320**, 318 (1987).
  49. Samek, Z.: *Tetrahedron Lett.*, 671 (1970).
  50. Samek, Z.: *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **43**, 3210 (1978).
  51. Herz, W. and Wahlberg, I.: *J. Org. Chem.*, **38**, 2485 (1973).
  52. Herz, W. and Wahlberg, I.: *Phytochemistry*, **12**, 1421 (1973).
  53. Herz, W., Hoegnauer, G. and Romo de Vivar, A.: *J. Org. Chem.*, **29**, 1700 (1964).
  54. Vichnewski, W., Shuhama, I.K., Rosanske, R.C. and Herz, W.: *Phytochemistry*, **15**, 1531 (1976).
  55. Herz, W. and Sharma, R.P.: *J. Org. Chem.*, **41**, 1015 (1976).