



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년05월31일
(11) 등록번호 10-1625474
(24) 등록일자 2016년05월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 17/00 (2006.01) C07H 17/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-0173837
- (22) 출원일자 2014년12월05일
심사청구일자 2014년12월05일
- (56) 선행기술조사문헌
Natural Product Sciences. Vol. 20, No. 2, pp. 119-125 (2014.06)*
Chinese Medicine. Vol. 7, No. 2, pp. 1-6 (2012)*
국가RnD연구보고서. 인삼 명품화를 위한 기능성 식품소재 표준화 및 유효성분 강화 기술 개발. 국립원예특작과학원. (2014.02)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
- (72) 발명자
송규용
대전광역시 유성구 대학로 99, 약학과 (궁동, 충남대학교)
김지선
대전 유성구 상대로 16, 508동 1303호 (상대동, 도안신도시5블록트리폴시아파트)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
백경업

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 김은영

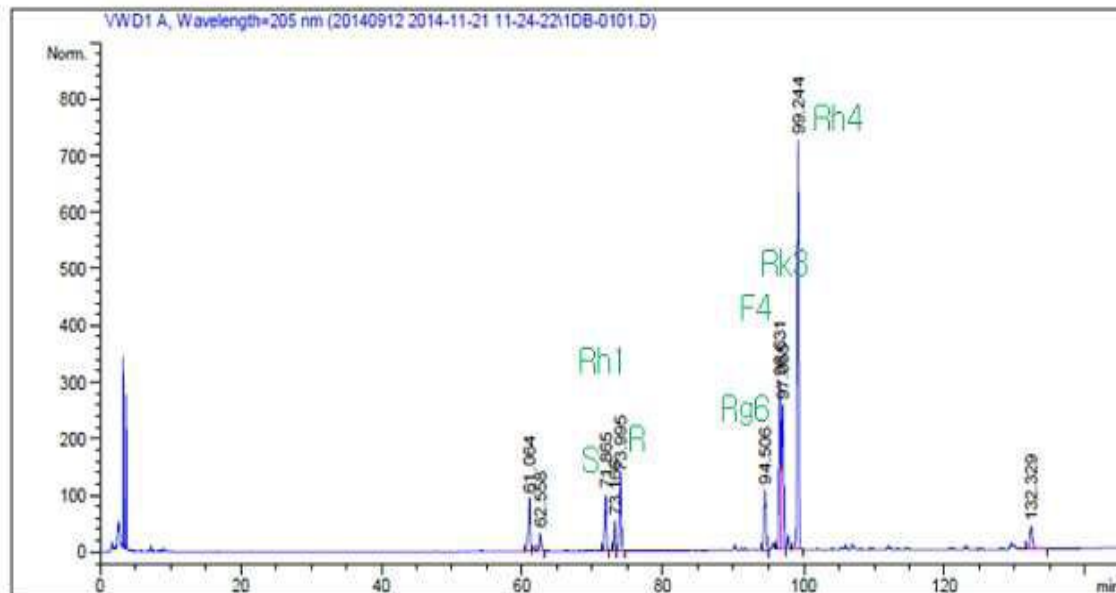
(54) 발명의 명칭 진세노사이드 알에이치4의 대량 제조방법

(57) 요약

본 발명은 진세노사이드 Re의 대량생산 방법에 관한 것으로서, 자세하게는, 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법에 관한 것이다. 진세노사이드 Rh4는 백삼에는 존재하지 않고 홍삼이나 흑삼에 미량 존재하는 것으로서, 기존의 인삼 추출물이나 홍삼 추출물의 가공을 통해서도 화

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



학구조와 분자량이 유사한 형태의 진세노사이드들이 다양하게 존재하기 때문에 진세노사이드 Rh4의 순수정제가 쉽지 않을 뿐만 아니라, 상기 추출물 내에는 진세노사이드 Rh4 미량으로 존재하기 때문에 정제된 양이 매우 적다. 그러나, 본 발명을 통해서는 인삼잎으로부터 용이하게 분리 가능한 진세노사이드 Re만을 이용하여 진세노사이드 Rh4를 제조하기 때문에, 추출물을 이용할 때와 비교하여 상대적으로 진세노사이드 Rh4의 정제가 쉽고, 대량생산이 아주 용이하다. 또한 표준 정제된 진세노사이드 Rh4의 가격 또한 고가이기에, 본 발명의 진세노사이드 Re의 대량생산 방법을 통해 이와 같은 진세노사이드 Rh4의 대량 제조를 통해 고부가가치의 창출이 가능하다.

(72) 발명자

허진혁

대전광역시 서구 갈마로 262, 111동 1903호(내동, 맑은아침아파트)

안영광

부산광역시 동래구 아시야드대로 234(온천동, 온천 반도보라스카이뷰)

조수현

대전 서구 문예로 174, 116동 105호 (둔산동, 샘머리아파트1단지)

이지현

대전광역시 서구 청사로 281, 201동 506호(둔산동, 샘머리아파트2단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소사업

연구과제명 심혈관계 질환 치료제 개발 기반연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

연구기간 2009.09.01 ~ 2018.08.31

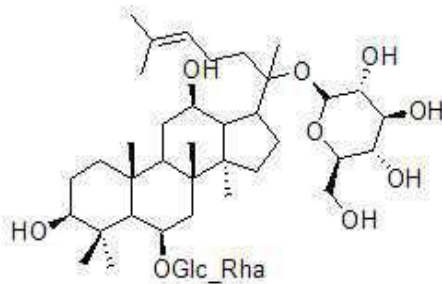
명세서

청구범위

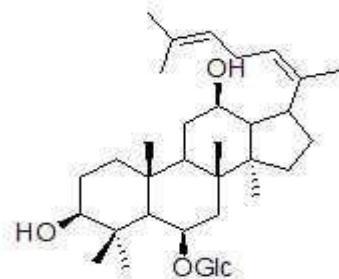
청구항 1

하기 화학식 1의 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고, 2~4시간 동안 110~140℃에서 0.11~0.16MPa의 조건으로 고온 고압 처리를 하여 얻은 진세노사이드 혼합물로부터 하기 화학식 2의 진세노사이드 Rh4를 분리 정제하여 제조하는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법.

[화학식 1]



[화학식 2]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 유기산은 pH 2.0~3.0의 식초 또는 아세트산, 젖산, 구연산 및 사과산으로 이루어진 군에서 선택되는 유기산의 희석액을 사용하는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 진세노사이드 혼합물을 크로마토그래피하여 순도 90% 이상의 진세노사이드 Rh4를 얻는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진세노사이드 Rh4의 대량 제조방법에 관한 것으로서, 자세하게는 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 대량으로 제조할 수 있는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인삼(*Panax ginseng*)은 오갈피나목과(*Araliaceae*) 인삼 속에 속하는 다년생 초본류로 과거 수천년 전부터 우리나라를 비롯한 동양에서 약제 또는 건강식품으로 널리 사용되어 왔다. 또한 인삼은 수삼, 홍삼 등의 다양한 형태로 이용이 가능하며, 특히 수삼을 증기로 쪄서 가공한 홍삼이 인체에 유용한 다양한 진세노사이드를 함유하고 있는 것으로 알려져 있다.

[0003] 인삼의 주요 효능을 나타내는 사포닌(saponin)은 30종류 이상의 진세노사이드(ginsenoside)로 구성되는데, 진세노사이드는 면역력강화, 항염증작용, 항알러지작용, 항암효과, 발기부전에 대한 효과, 혈압강화작용, 항콜레스테롤작용, 항혈전작용, 성인병 및 노화에 대한 예방 및 치료효과가 있다고 알려져 있다.

[0004] 인삼의 사포닌은 트리테페노이드(triterpenoid) 계열의 담마란(dammarane) 골격에 글루코즈(glucose), 아라비노스(arabinose), 자일로즈(xylose), 람노즈(rhamnose) 등이 결합되어 있는 중성배당체이다. 인삼을 물과 알코올로 추출할 때 인삼의 진세노사이드 중에서 Rb1, Rb2, Rc, Rg1 등이 다량 존재하는 것이 확인된다. 그러나 이러한 진세노사이드들은 체내에서 흡수가 잘 되지 않아 약학적 조성물로서 이용되기에 적합하지 않다.

[0005] 한편, 이러한 인삼 내의 진세노사이드들은 가열반응을 통한 홍삼이나 흑삼의 제조과정, 인삼의 가열추출 등을 통한 가열 처리 과정을 거치면서, 자연계에서는 존재하지 않는 진세노사이드들로 변환되는 것으로 확인되고, 체내에서 흡수가 잘 되고, 각종 질환의 약학적 조성물로서 이용되기에 용이하다.

[0006] 이러한 열처리 과정을 통해 진세노사이드들의 글리코실 잔기의 이탈을 통하여 인삼의 진세노사이드 중에서 Rb1, Rb2, Rc, Rg1 등으로부터 진세노사이드 Rg2, Rg3, Rh2, Rh1 등이 생성되었다가 다시 20번 위치의 탈수 과정을 통해 Rg5, Rk1, Rg6, Rk3, F4, Rh4가 생성되는 것으로 알려져 있다.

[0007] 또한, 진세노사이드들은 유기산을 첨가시 가수분해를 하여 당이 떨어져 나가고 측쇄부분이 고리화(cyclization)하여 파낙사트리올(Panaxatriol)나 파낙사디올(Panaxadiol)이 형성되어, 역시 열처리 과정에서처럼 진세노사이드 변환반응이 일어나기도 한다고 알려진 바 있다(Kor. J. Pharm. 3(4). 211-212, 1972; Chem. Pharm. Bull. 11. 759-761, 1963; Chem. Pharm. Bull. 22. 2407-2421, 1974; Chem. Pharm. Bull. 22. 421-428, 1974).

[0008] 이렇게 변환된 특이 진세노사이드는 항산화 작용, 항암작용, 혈소판 응집억제 작용 등의 생리활성이 보고된 바 있다(American Family Physician, 68(8), 1539-1542, 2003). 특히 프로토파낙사트리올(Protopanaxatriol)계의 Rh4의 경우는 암세포의 증식 억제 작용을 보인다고 확인된 바 있다.

[0009] 식초(vinegar)는 신맛을 가지는 대표적인 조미료이며 발효시켜 양조한 것, 과일이나 신맛을 이용한 것, 합성한 것 등이 있다. 입맛을 자극하여 돋우며 피로회복과 미용에도 효과가 있다. 영어의 비니거(vinegar)는 프랑스어의 포도주(vin)과 신맛(aigre)를 합친 vinaigre에서 온 말이다. 원래는 포도주를 아세트산 발효시켜 식초를 만들었으므로 이렇게 불렸다고 생각된다. 식초는 그 종류가 다양한데, 알코올 성분을 가지는 것에 아세트산균을 번식시키면 비교적 간단하게 식초가 생성되기 때문이다. 아세트산 발효를 일으키는 아세트산균은 산소성(호기성)의 산막균으로 발효 탱크의 표면에 깨끗한 균막을 만드는데, 통기를 시키면서 연속적으로 아세트산발효를 일으키는 방법이 개발되었다. 각국에서 주로 사용하는 식초는 그 나라에서 많이 제조되는 알코올 음료와 많이 재배 수확되는 과일류와 깊은 관계가 있다. 예를 들면, 발효식초로 사과주스를 발효시킨 미국의 사과식초(cider vinegar), 포도주스를 발효시킨 프랑스의 포도식초(wine vinegar), 맥아즙을 발효시킨 영국, 독일의 맥아식초(malt vinegar), 청주 찌꺼기를 원료로 한 일본의 청주박식초, 순수 알코올을 발효시킨 알코올식초(spirit vinegar), 발효식초를 다시 증류시킨 미국의 증류식초가 잘 알려져 있다. 합성식초는 빙초산 또는 아세트산을 물로 희석하고 여기에 아미노산이나 당류를 첨가한 것으로 한국의 요식업소 등에서 현재 많이 사용한다. 과일주스의 신맛을 이용한 것으로는 레몬식초, 살구식초 등이 있고, 식초를 다시 가공한 가공식초가 있다. 식초는 보통 pH 2.6 내외의 산도 6~7도인 것을 가장 많이 사용한다. 3~5도의 저산도 식초, 13~14도의 2배 식초, 18~19도 정도의 3배 식초도 이용되고 있다.

[0010] 한편, 본 발명자들은 유용한 항암제로서의 이용가능성이 높은 진세노사이드 Rh4의 대량 제조 방법에 대한 연구

를 하던 중, 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 제조함으로써, 기존에는 미량으로 수득되거나 순도 높은 정제품으로 제조하기가 쉽지 않았던 진세노사이드 Rh4를 대량으로 용이하게 제조할 수 있는 방법을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1441002호 (효율적 증숙과 건조를 통한 편리한 흑삼의 제조방법, 2014.09.05. 등록)
- (특허문헌 0002) 한국공개특허 제2013-0074118호 (초음파 처리를 이용한 인삼 프로사포게인 고농도 함유 인삼 열매 제제 및 이의 제조방법, 2013.07.04. 등록)

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Byung Hoon Han, et al., Partial structure of panax saponin C. Kor. J. Pharm. 3(4), 211-212, 1972.
- (비특허문헌 0002) David Kiefer et al., Panax ginseng. American Family Physician 68(8), 1539-1542, 2003.
- (비특허문헌 0003) Shibata S. et al. Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. XI. Panaxadiol, a sapogenin of ginseng roots. Chem. Pharm. Bull. 11, 759-761, 1963.
- (비특허문헌 0004) Shibata S. et al., Studies on the saponins of Ginseng. II. Structures of ginsenoside-Re, -Rf and -Rg2. Chem. Pharm. Bull. 22, 2407-2421, 1974.
- (비특허문헌 0005) Shibata S. et al., Studies on the saponins of Ginseng. I. Structures of ginsenoside-Ro, -Rb1, -Rb2, -Rc and -Rd. Chem. Pharm. Bull. 22, 421-428, 1974.

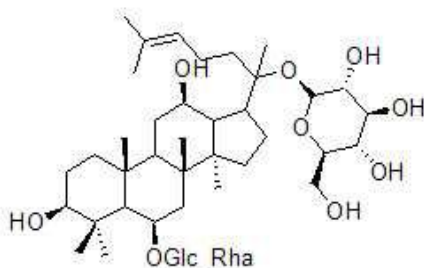
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 목적은 진세노사이드 Rh4의 대량 제조방법에 관한 것을 제공하는 데에 있으며, 자세하게는 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 대량으로 제조할 수 있는 방법을 제공하는 데에 있다.

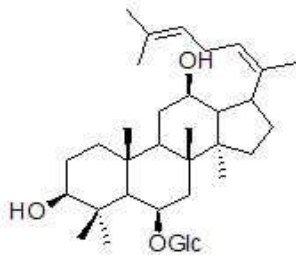
과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명은 하기 화학식 1의 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 얻은 진세노사이드 혼합물로부터 하기 화학식 2의 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] [화학식 2]



[0018]

[0019] 상기 유기산은 pH 2.0~3.0의 식초 또는 아세트산, 젖산, 구연산 및 사과산으로 이루어진 군에서 선택되는 유기산의 희석액을 사용하는 것이 바람직하다.

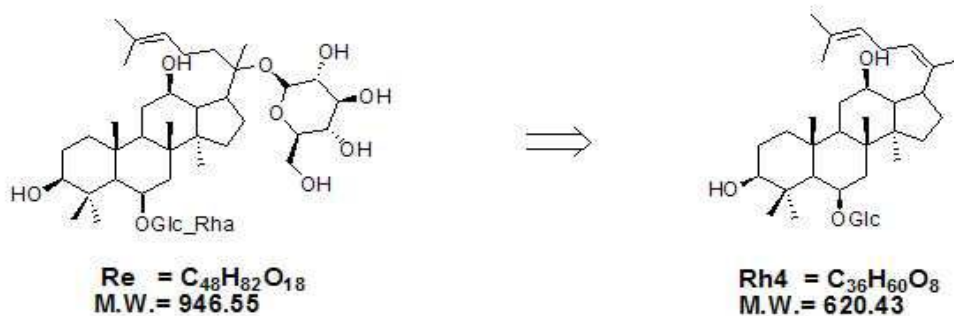
[0020] 상기 고온 고압 처리는 2~4시간 동안, 110~140℃, 0.11~0.16MPa의 조건으로 수행할 수 있다.

[0021] 본 발명의 방법을 이용하여, 상기 진세노사이드 Re로부터 얻은 진세노사이드 혼합물을 크로마토그래피하여 바람직하게는 순도 90% 이상의 진세노사이드 Rh4를 정제할 수 있다.

[0022] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

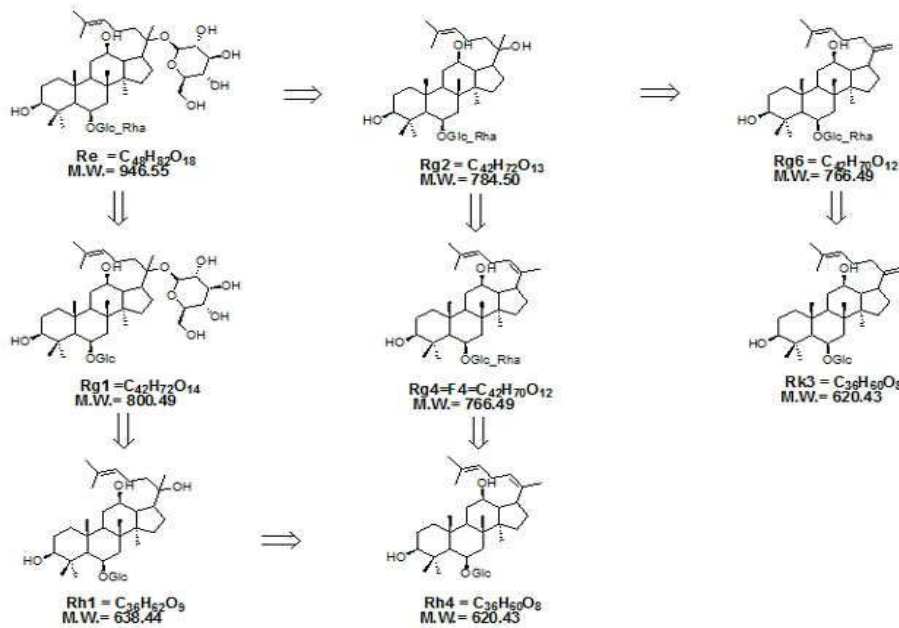
[0023] 본 발명은 하기 반응식 1에 개시된 바와 같이, 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 이와 같이 진세노사이드 Re로부터 시작되는 진세노사이드들의 변환 단계는 하기의 [반응식 2]에 자세하게 개시되어 있으며, 상기 [반응식 2]를 통해 진세노사이드 Re로부터 각종 진세노사이드로의 변환단계를 거쳐 진세노사이드 Rh4가 생성되는 단계를 확인할 수 있다.

[0024] [반응식 1]



[0025]

[0026] [반응식 2]



[0027]

[0028] 본 발명에서 사용되는 진세노사이드 Re는 인삼 추출물로부터 얻을 수 있다. 상기 인삼 추출물은 인삼의 뿌리, 열매, 잎, 줄기 등의 인삼 유래의 모든 것을 다 이용하여 제조할 수 있으며, 바람직하게는 인삼의 열매로부터 용이하게 다량의 진세노사이드 Re를 얻을 수 있다.

[0029] 상기 진세노사이드 Re의 추출에 이용되는 인삼은 파낙스(*Panax*) 속에 속하는 다년생 식물로, 고려인삼(*Panax ginseng*), 화기삼(*Panax quinquefolia*), 전칠삼(삼칠, *Panax notoginseng*), 죽절삼(*Panax japonicus*), 히말라야삼(*Panaxa pseudoginseng*), 베트남삼(*Panax vietnamensis*), 파낙스 엘레가티오르(*Panax elegatior*), 파낙스 완지아누스(*Panax wangianus*) 및 파낙스 비핀라티피두스(*Panax bipinratifidus*), 파낙스 안구스티폴리움(*Panax angustifolium*)에서 선택되는 1종 이상의 인삼을 이용할 수 있고, 사포닌 함량이 많다고 알려진 고려인삼을 사용하는 것이 가장 바람직하나, 인삼 종류가 특별히 이에 한정되는 것은 아니다. 아울러 이들 인삼은 단독으로 또는 이들을 2종 이상 조합하여 사용할 수도 있다.

[0030] 상기 인삼 추출물은 인삼을 물, C1~C4 알코올 또는 이들의 혼합용액을 용매로 하여 추출할 수 있으며, 상기 C1~C4 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 및 이소부탄올로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0031] 상기 인삼 추출물의 제조시 사용되는 물, C1~C4 알코올 또는 이들의 혼합용액은 인삼 사용 중량 기준 1~40배 부피(1kg 기준 1~40ℓ)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 5~40배를 사용할 수 있다. 상기 인삼 추출물의 추출조건은 20~100℃에서 1~48시간일 수 있다. 상기 과정은 1~4번까지 반복할 수 있다.

[0032] 상기 인삼 추출물로부터 진세노사이드 Re를 추출하기 위해서는 당분야의 통상적인 방법으로서 상기 인삼의 물, C1~C4 알코올 또는 이들의 혼합용액 추출물을 물에 녹인 후에 n-헥산, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 클로로포름, 에틸아세테이트, 디에틸에테르, 수포화부탄올 및 n-부탄올로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상의 용매를 사용하여 추가적으로 분획하거나, 이들 용매들을 조합하여 순차적으로 분획하고, 이 후 칼럼크로마토그래피를 이용하여 정제할 수 있다. 상기 추출물 또는 이의 분획물의 제조온도는 20 내지 50℃일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 추출시간은 특별히 제한되는 것은 아니나, 10분 내지 1일 이내에 추출하는 것이 바람직하며, 추출용 기기로는 통상의 추출기기, 초음파분쇄추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다.

[0033] 한편, 상기 인삼 추출물은 상법에 따라, 유기용매(알코올, 에테르, 아세톤 등)에 의한 추출, 헥산과 물의 분배, 크로마토그래피에 의한 방법 등, 식물체 성분의 분리 추출에 이용되는 공지의 방법을 단독 또는 적합하게 조합한 방법을 이용하여 분획 또는 정제함으로써 진세노사이드 Re를 정제할 수 있다.

[0034] 상기 크로마토그래피는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 엘레이취-20 컬럼 크로마토그래피(LH-20 column chromatography), 이온교환수지 크로마토그래피(ion exchange resin

chromatography), 중압 액체 크로마토그래피(medium pressure liquid chromatography), 박층 크로마토그래피(TLC; thin layer chromatography), 실리카겔 진공 액체 크로마토그래피(silica gel vacuum liquid chromatography) 및 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography) 중에서 선택될 수 있다.

- [0035] 이렇게 정제된 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 얻을 수 있다.
- [0036] 상기 진세노사이드 Re와 유기산의 혼합비는 특별히 제한되지는 않지만, 바람직하게는 진세노사이드 Re 1g 기준으로 0.5~100ml, 더 바람직하게는 Re 1g 기준으로 0.5~50ml을 혼합할 수 있다.
- [0037] 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하면, 진세노사이드 Re가 용액 상태의 유기산에 현탁되거나 침전된 상태가 되며, 이 상태로 고온고압 처리를 수행할 수 있다.
- [0038] 상기 유기산은 식초 또는 아세트산(빙초산), 젖산, 구연산 및 사과산으로 이루어진 군에서 선택되는 유기산의 희석액을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 식초 또는 유기산의 희석액은 pH 2.0~3.0의 상태인 것을 사용할 수 있다.
- [0039] 또는 상기 식초와 아세트산(빙초산), 젖산, 구연산 및 사과산으로 이루어진 군에서 선택되는 유기산의 희석액들을 선택하여 2종 이상 혼합하여 사용해도 무방하다. 상기 식초로는 쌀식초, 현미식초, 감식초, 사과식초, 포도식초, 매실식초 등의 천연발효식초를 이용할 수 있다. 또한, 시판 양조식초를 이용하는 것도 가능하다. 모든 종류의 곡물 또는 과실을 이용하여 제조한 식용 식초라면 어떤 것이든지 사용할 수 있다. 또한, 유기산 대신 묽은 염산, 묽은 황산 등의 산 물질을 사용할 수도 있으나, 바람직하게는 식용으로 사용되는 유기산을 사용하는 것이 더 좋다.
- [0040] 상기 유기산 혼합 후의 고온 고압 처리는 바람직하게는 120분~240분 동안 수행할 수 있다. 또한, 상기 고온 고압 처리는 바람직하게는 110~140℃, 0.11~0.16MPa의 조건으로 수행할 수 있다. 상기 조건을 벗어나게 되면, 진세노사이드 Rh4의 수율이 현저하게 저하될 수 있다. 또는 240분 이상, 140℃ 이상, 0.16MPa 이상으로 반응할지라도 진세노사이드 Rh4의 합성량이 거의 증가되지 않은 상태로 고온 고압처리를 더 하게 되어 제조면에서 비용손실이 유도될 수 있다.
- [0041] 상기 방법을 통해 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리된 진세노사이드 혼합물은 다시 통상의 방법을 통해 크로마토그래피에 의한 방법을 이용하여 분획 또는 정제함으로써 진세노사이드 Rh4를 용이하게 정제할 수 있다. 상기 크로마토그래피로는 역상 컬럼 크로마토그래피(C18) 또는 HPLC를 이용하는 것이 바람직하다. 상기 크로마토그래피를 통해 정제된 진세노사이드 Rh4는 바람직하게는 순도 90% 이상, 바람직하게는 90~99%, 가장 바람직하게는 95~99%의 순도를 가질 수 있다.
- [0042] 본 발명에서는 상기 순도 90% 이상의 Rh4를 각종 의약품이나 화장품 조성물, 건강기능식품의 첨가제로 이용할 수도 있다. 또한, 한편, 별도의 분리정제를 하지 않아도, 진세노사이드 Rh4가 고함량 포함된 '진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리된 반응물 자체'를 각종 의약품이나 화장품 조성물, 건강기능식품의 첨가제로 이용할 수도 있다. 즉, 바람직하게는 본 발명의 방법을 이용하여, 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 얻은 진세노사이드 Rh4가 10~30 중량% 이상 함유된 진세노사이드 혼합물을 제공할 수 있으며, 상기 진세노사이드 혼합물을 각종 약학 조성물이나 화장품 조성물, 건강기능식품의 첨가제로 이용할 수도 있다.
- [0043] 이에, 상기 약학 조성물은 순수하게 분리된 진세노사이드 Rh4 및 약제학적 부형제를 함유할 수 있다. 또는 상기 약학 조성물은 본 발명의 방법으로 제조된 상기 진세노사이드 Rh4가 10~30 중량% 이상 함유된 진세노사이드 혼합물 및 약제학적 부형제를 함유할 수 있다.
- [0044] 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 약제학적 부형제로는 담체, 기타 부형제 및 희석제가 있으며, 바람직하게는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 추출물 또는 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토

오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0045] 상기 약학 조성물의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0046] 상기 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 독성 및 부작용이 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있는 약제이다.

[0047] 상기 건강기능식품은 순수하게 분리된 진세노사이드 Rh4 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 함유할 수 있다. 또는 상기 건강기능식품은 본 발명의 방법으로 제조된 상기 진세노사이드 Rh4가 10~30 중량% 이상 함유된 진세노사이드 혼합물 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 함유할 수 있다.

[0048] 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 추출물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성식품류 등이 있다.

[0049] 상기 화장료 조성물은 순수하게 분리된 진세노사이드 Rh4 외에 화장료에 일반적으로 이용되는 성분 모두를 포함할 수 있다. 또는 상기 화장료 조성물은 본 발명의 방법으로 제조된 상기 진세노사이드 Rh4가 10~30 중량% 이상 함유된 진세노사이드 혼합물 외에 화장료에 일반적으로 이용되는 성분 모두를 포함할 수 있다.

[0050] 예를 들면 유화제, 점증제, 유제, 계면활성제, 윤활제, 알코올류, 수용성 고분자제, 겔화제, 안정화제, 비타민, 무기염류, 유화제, 향료 같은 일반적인 보조 성분을 포함할 수 있다. 상기 성분들은 제형 또는 사용목적에 따라 그 첨가량을 화장료 고유의 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 선택할 수 있다. 상기 성분들의 첨가량은 예를 들어 조성물 총중량에 대하여 0.1~10 중량%, 바람직하게는 0.1~6 중량%일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 화장료의 종류는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 화장수, 유액, 젤, 크림, 에센스, 팩, 앰플, 로션, 세정료, 비누, 바디제품류, 비누, 오일 등의 스킨케어 화장료, 립스틱, 파운데이션 등의 메이크업 화장료, 두발용 화장료 등을 들 수 있고, 그 제형은 특별히 제한되지 않는다.

발명의 효과

[0051] 본 발명은 진세노사이드 Re의 대량생산 방법에 관한 것으로서, 자세하게는, 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0052] 진세노사이드 Rh4는 백삼에는 존재하지 않고 홍삼이나 흑삼에 미량 존재하는 것으로서, 가열추출, 증숙, 식초 등의 유기산 처리 방법을 이용한 기존의 인삼 추출물이나 홍삼 추출물의 가공방법, 홍삼 또는 흑삼의 제조방법(한국등록특허 제1441002호, 한국공개특허 제2013-0074118호 등)을 통해서 각각의 추출물 또는 홍삼, 흑삼 등에 미량으로 나타나는 것으로 알려져 왔다. 그러나, 상기 인삼, 홍삼 또는 흑삼의 추출물 안에는 화학구조와 분자량이 유사한 형태의 진세노사이드들이 다양하게 존재하기 때문에 진세노사이드 Rh4의 순수정제가 쉽지 않을 뿐만 아니라, 상기 추출물 내에 진세노사이드 Rh4가 미량으로 존재하기 때문에 정제된 양이 매우 적어 이를 이용하기가 쉽지 않았다. 그러나, 본 발명을 통해서 인삼으로부터 용이하게 분리가능한 진세노사이드 Re만을 이용하여 진세노사이드 Rh4를 제조하기 때문에, 인삼, 홍삼, 흑삼 등의 추출물을 이용할 때와 비교하여 상대적으로 진세노사이드 Rh4의 정제가 쉽고, 대량생산이 아주 용이하다. 또한 표준정제된 진세노사이드 Rh4의 가격 또한 2014년 10월 기준 10mg당 450,000원의 고가이기에, 본 발명의 진세노사이드 Re의 대량생산 방법을 통해 이와 같은 진세노사이드 Rh4의 대량 제조를 통해 고부가가치의 창출이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 진세노사이드 Re에 식초를 첨가하여 121℃에서 4시간 동안 증숙한 결과를 HPLC로 분석한 스펙트럼 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0055] <실시예 1. 진세노사이드 Re의 제조>

[0056] 실시예 1-1. 인삼잎 부탄올 분획물의 제조

[0057] 건조 인삼잎 1kg을 정확히 측량하여 10ℓ의 70%(v/v) 메탄올 수용액에서 하루 동안 침출시킨 후, 3시간 동안 초음파 진탕한 후 여과한다. 인삼잎에 8ℓ의 70%(v/v) 메탄올을 넣고 침출 및 초음파 진탕 과정을 2회 더 반복하여 처음 여과한 여액과 합하여 감압농축하여 완전히 건조된 메탄올 추출물 416g 얻었다. 상기 메탄올 추출물을 초음파 진탕을 하여 3ℓ의 물에 완전히 녹인 후, 2ℓ의 디에틸에테르를 넣고 실온에서 2일간 교반하였다. 교반 후 용액을 분액깔때기로 옮겨 층분리를 한 후 디에틸에테르 층을 제거하고, 남은 물층에 5ℓ의 수포화 부탄올을 넣고 교반기에서 2일간 교반하였다. 교반 후 용액을 분액깔때기로 옮겨 하루 이상 층 분리를 한 후 부탄올 층만 모아 감압 농축하고, 완전히 건조된 부탄올 추출물 157g 얻었다.

[0058] 실시예 1-2. 인삼잎 추출물로부터 진세노사이드 Re의 분리 및 정제

[0059] 실시예 1-1에서 얻은 인삼잎의 부탄올 분획물 157g의 조사포닌 추출물을 메탄올에 녹인 후, 실리카겔 500g과 혼합 반죽한다. 이를 감압 농축하여 고운 파우더로 만든 뒤 250~400 메시(mesh) 실리카겔을 클로로포름에 반죽하여 12×50cm 오픈 컬럼에 부어 높이 25cm까지 채우고 이를 위에 씨샌드(sea sand : 실리카겔과 반죽한 물질들이 용매와 섞이지 않고 충전되어 있는 상태로 분리할 때 사용)를 2cm 올려준 후, 앞서 만들어 놓은 파우더를 올려주었다. 클로로포름:메탄올:물=10:2:0.2(1500ml:300ml:30ml)의 비율로 혼합한 용액을 분액깔때기에서 혼합한 후 하층을 받아 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 위한 전개 용매로 사용하였다. 이렇게 1차 분리를 하여 10개의 분획을 만든 뒤 진세노사이드 Re가 포함된 7번 분획을 얻었다. 상기 진세노사이드 Re가 포함된 7번 분획을 가지고 C18 역상 컬럼크로마토그래피를 수행하였다. 40%(v/v) 메탄올 수용액으로 반죽한 C18 역상 충전제를 3.5×60cm 플래쉬 컬럼에 높이 30cm까지 채워준 후 여기에 진세노사이드 Re가 포함된 분획을 25%(v/v) 메탄올 수용액에 녹여 로딩한 후 전개 용매는 메탄올:물을 1:1(v:v)에서 2:1(v:v), 3:1(v:v) 조건으로 변화시켜 가며 분리 정제하였다. 이를 통해 최종적으로 26.4g의 순수한 진세노사이드 Re를 얻을 수 있었다. 이 진세노사이드 Re의 물리화학적 성질은 하기와 같다.

[0060] Ginsenoside Re;

[0061] White powder;

[0062] mp: 201-203℃, $[\alpha]_D^{25}$: 0(c 0.90, MeOH), $C_{48}H_{82}O_{18}$, M.W.=947.165;

[0063] 1H -NMR(500MHz, C_5D_5N , ppm) δ 0.94(s, 3H), 0.95(s, 1H), 0.96(s, 3H), 1.04(s, 1H), 1.16(s, 3H), 1.24(s, 1H), 1.34(s, 3H), 1.37(s, 1H), 1.48(s, 1H), 1.51(s, 1H), 1.57(s, 4H), 1.58(s, 3H), 1.60(s, 4H), 1.69(s, 1H), 1.74(s, 1H), 1.74(d, J=6.1Hz, 1H), 1.78(s, 1H), 1.79(s, 1H), 1.87(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.95(s, 1H), 2.04(s, 1H), 2.07(s, 3H), 2.22(s, 2H), 2.33(s, 1H), 2.45(s, 1H), 2.49(s, 1H), 3.44(dd, J=5.3, 11.7Hz, 1H), 3.87(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.94(s, 1H), 4.09(s, 1H), 4.12(s, 1H), 4.16(s, 1H), 4.17(s, 1H), 4.27(s, 1H), 4.28(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.32(s, 1H), 4.35(s, 1H), 4.43(s, 1H), 4.47(s, 1H), 4.64(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.75(brs, 1H), 4.90(dt, J=6.1, 9.1Hz, 1H), 5.14(d, J=7.5Hz, 1H), 5.22(d, J=6.9Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 6.44(brs, 1H);

[0064] ^{13}C -NMR(125MHz, C_5D_5N , ppm) δ 17.3, 17.6, 17.7, 17.8(C-19, C-27), 18.8, 22.4, 23.3, 25.4, 26.7, 27.8, 30.8, 31.0, 32.3, 36.1, 39.5, 39.7, 40.0, 41.2, 46.0, 49.1, 49.7, 51.5, 51.7, 60.9, 63.0, 63.2, 69.5, 70.3, 71.7, 72.3, 72.5, 72.7, 74.2, 75.2, 78.2(C-3, C-5'), 78.3, 78.5, 78.7, 79.3, 79.4, 83.4, 98.3, 101.9(C-1', C-1''), 126.0, 131.0.

[0065] <실시예 2. 진세노사이드 Re의 유기산 및 고온 고압 처리>

[0066] 실시예 1에서 얻은 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하여 진세노사이드 Rh4를 제조하였다. 각 시료들은 진세노사이드 Re 1g을 125ml 광구병에 담고, pH 2.0~3.0의 시판용 사과식초(이 중에서, pH 2.6 식초는 산도 6~7도인 것을 사용), 현미식초, 희석한 아세트산 등을 5ml 첨가하여 제조하였다. 그 외의 물이나 용매는 전혀 사용하지 않았다. 사과식초를 진세노사이드 Re에 첨가한 후, 진세노사이드 Re와 사과식초의 혼합물을 SANYO 멸균기(SANYO autoclave, MLS-3780 model)를 이용하여 고온 고압 조건에서 증숙하였다. 증숙 조건은 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

조건	유기산 종류	고온 고압 조건			총 반응 시간
		가열방법	온도	압력조건	
실시예 2-1	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	120분
실시예 2-2	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	180분
실시예 2-3	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	240분
실시예 2-4	사과식초 (pH 2.6)	증숙	110℃	0.11MPa	240분
실시예 2-5	사과식초 (pH 2.6)	증숙	140℃	0.16MPa	240분
실시예 2-6	현미식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	240분
실시예 2-7	아세트산 희석액 (pH 3.0)	증숙	121℃	0.13MPa	240분
실시예 2-8	아세트산 희석액 (pH 2.0)	증숙	121℃	0.13MPa	240분

[0068] <비교예 1. 비교조건의 진세노사이드 Re의 유기산 및 고온 고압 처리>

[0069] 상기 실시예 2와 동일하게 진세노사이드 Re에 유기산을 혼합하고 고온 고압 처리를 하되, 일부의 조건에 대해서는 하기 표 2와 같은 조건으로 실험을 수행하였다. 유기산을 처리하지 않은 군에서는 증류수를 같은 부피로 처리하였으며, 고온 고압의 증숙 과정을 하지 않은 군에서는 실온(25℃)에서 그대로 반응시켰다.

표 2

조건	유기산 종류	고온 고압 조건			총 반응 시간
		가열방법	온도	압력조건	
비교예 1-1	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	30분
비교예 1-2	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	60분
비교예 1-3	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	300분
비교예 1-4	사과식초 (pH 2.6)	증숙	150℃	0.18MPa	240분
비교예 1-5	사과식초 (pH 2.6)	증숙	100℃	0.10MPa	240분
비교예 1-6	아세트산 희석액 (pH 4.0)	증숙	121℃	0.13MPa	240분
비교예 1-7	아세트산 희석액 (pH 1.5)	증숙	121℃	0.13MPa	240분
비교예 1-8	사과식초 (pH 2.6)	증숙	121℃	0.13MPa	400분
비교예 1-9	-	증숙	121℃	0.13MPa	240분
비교예 1-10	사과식초 (pH 2.6)	-	-	-	240분

[0071] <시험예 1. 각 진세노사이드의 HPLC 분석>

[0072] 상기 실시예 2와 비교예 1에서 증숙하여 얻은 진세노사이드 시료를 감압농축하여 증숙과정 및 유기산 첨가를 통해 포함된 소량의 물을 제거하였다. 이 각각의 시료를 HPLC용 메탄올 2ml에 녹인 후 0.50μm 필터로 여과한 여액을 HPLC 분석을 위해 사용하였다.

[0073] 진세노사이드들의 표준품은 엠보연구소(www.ambo.co.kr)에서 구입하였다(각 제품번호 - 진세노사이드 F4+Rg6: G1022; 진세노사이드 Rh1-(20R): G1016; 진세노사이드 Rh4+Rk3: G1023).

[0074] HPLC 장치는 Agilent Technologies 1260 infinity이었으며, ACE 5-C₁₈ 컬럼(250×4.6mm)을 사용하였다. 이동상으로 사용한 A 용매는 물(H₂O), B 용매는 아세트나이트릴(CH₃CN)을 사용하였다. 용매는 농도구배 시스템(gradient elution system)으로 0~35분(20% B), 35~85분(40% B), 85~105분(50% B), 105~135분(65% B), 135~145분(85% B), 145~155분(100% B), 155~160분(100% B), 160~163분(20% B), 163~165분(20% B)으로 조절하였

다. 전개온도는 40℃이었고 유속은 1.0mℓ/min이었으며, 검출기는 UV 205nm(Agilent Technologies 1260 infinity)를 사용하여 사포닌의 성분을 분석하였다(표 3 참조).

표 3

[0075]

컬럼	ACE 5-C ₁₈ (250×4.6mm)
유량 (Flow rate)	1.0mℓ/min
디텍터 (Detector)	UV detector, 205nm
용매 (Solvent)	A; H ₂ O, B; CH ₃ CN 0~35분(20% B), 35~85분(40%B), 85~105분(50%B), 105~135분(65% B), 135~145분(85% B), 145~155분(100% B), 155~160분(100% B), 160~163분(20% B), 163~165분(20% B)
온도	40℃

[0076]

이렇게 분석된 각 실시예들과 비교예들의 진세노사이드 종류와 각각의 함량은 도 1과 하기의 표 4에 나타내었다.

[0077]

도 1은 실시예 2-1의 진세노사이드 혼합물(진세노사이드 Re에 사과식초를 첨가하여 121℃에서 120분 증숙한 것)을 HPLC로 분석한 스펙트럼 결과를 나타낸다. 도 1을 참고하면, 진세노사이드 Re는 전혀 나타나지 않은 것으로 확인되는데, 이에 진세노사이드 Re가 모두 가수분해 되어 다른 종류의 진세노사이드로 변환되었음을 알 수 있다. 각각의 진세노사이드 위치는 표준 진세노사이드와 비교하여 확인하였는데, 생성된 진세노사이드 중 대표적으로 Rh1-R/S, Rg6, F4, Rk3 및 Rh4가 있음을 확인하였다.

표 4

[0078]

조건	진세노사이드 (mg/g)						
	Rh4	(R)-Rh1	(S)-Rh1	Rg6	F4	Rk3	Re
실시예 2-1	118.0	39.4	38.5	74.0	182.6	45.2	0
실시예 2-2	195.9	25.0	23.1	44.3	101.4	53.8	0
실시예 2-3	269.1	33.7	31.2	8.9	45.8	56.6	0
실시예 2-4	200.3	40.5	39.2	50.7	87.5	50.1	0
실시예 2-5	274.5	23.1	20.5	33.1	60.5	68.1	0
실시예 2-6	259.3	30.9	29.1	10.5	45.7	53.1	0
실시예 2-7	210.0	23.2	20.1	43.1	98.2	49.5	0
실시예 2-8	283.0	23.7	18.9	30.5	58.7	51.9	0
비교예 1-1	40.5	86.5	87.1	117.5	260.3	20.5	0
비교예 1-2	81.1	35.2	39.5	81.6	206.9	35.3	0
비교예 1-3	271.5	24.7	20.1	2.5	20.6	60.7	0
비교예 1-4	150.1	25.1	22.7	1.7	15.5	45.0	0
비교예 1-5	91.2	70.5	65.8	90.2	115.5	60.1	0
비교예 1-6	84.2	90.1	85.7	95.2	120.1	45.6	0
비교예 1-7	105.2	45.7	42.1	80.7	98.7	75.5	0
비교예 1-8	240.5	15.1	10.2	5.6	20.1	40.9	0
비교예 1-9	0	85.1	48.2	120.1	129.5	0	350.7
비교예 1-10	0	0	0	0	0	0	980.5

[0079]

한편, 상기 표 4를 참고하면, 상기 실시예 2-1 내지 실시예 2-3, 비교예 1-1 내지 1-3 시료는 사과식초, 121℃, 0.13MPa 조건에서 반응시간만 차이를 둔 것이기에, 이를 통해 진세노사이드 Re가 다른 진세노사이드로 변화하는 것을 용이하게 확인할 수 있다.

[0080]

이에, 비교예 1-1의 시료에서 진세노사이드 Re가 사라지고 (R)-Rh1, (S)-Rh1, Rg6, F4, Rk3, Rh4가 생성되었음을 확인할 수 있다. 비교예 1-2의 시료에서도 비슷한데, 다만 비교예 1-2에서는 진세노사이드 Rh1의 양이 좀 더 줄어들고 나머지 진세노사이드 양이 더 증가된 결과를 확인할 수 있으며, 진세노사이드 Rh4의 경우 비교예 1-1에 비해 소폭 증가하였음을 알 수 있다. 비교예 1-3의 시료는 반응시간이 가장 길지만, 진세노사이드 Rh4의 함량은 실시예 2-3과 크게 차이가 없기에, 시간상 증가로 제조비용의 부담이 큰 방법임을 알 수 있다.

- [0081] 실시예 2-1에서도 마찬가지로 진세노사이드 Re는 확인되지 않으며, 진세노사이드 Rh1는 거의 사라지고 진세노사이드 Rg6, F4 양이 줄어들면서 진세노사이드 Rh4가 현저하게 증가하는 결과를 확인할 수 있었다. 실시예 2-2나 실시예 2-3에서도 진세노사이드 Re는 확인되지 않으며, 진세노사이드 Rh1와 Rg6, F4는 거의 사라지고 역시 진세노사이드 Rh4가 현저하게 생성됨을 확인할 수 있다.
- [0082] 한편, 상기 표 4의 시료에서 확인된 것처럼, 진세노사이드 Rh4는 2~4시간(120분~240분)에서 가장 많은 양으로 증가되는 것을 볼 수 있으며, 온도와 압력 또한 110~140℃, 0.11~0.16MPa 압력으로 수행하는 것이 좋을 수 있다.
- [0083] 상기 실시예 2의 진세노사이드 혼합물들에서 분리된 진세노사이드 Rh4의 화합물 정보는 하기와 같다.
- [0084] Ginsenoside Rh4;
- [0085] White powder;
- [0086] mp: 160~161℃, $[\alpha]_D^{25}$: +28.2(c 1.0, MeOH), $C_{38}H_{60}O_8$, M.W.=621;
- [0087] 1H -NMR(500MHz, DMSO, ppm) δ 0.81(s, 4H), 0.85(s, 6H), 0.94(s, 2H), 0.98(s, 3H), 1.00(s, 1H), 1.05(s, 1H), 1.21(s, 4H), 1.29(s, 1H), 1.31(s, 1H), 1.42(s, 1H), 1.53(s, 3H), 1.55(s, 4H), 1.58(s, 1H), 1.60(s, 1H), 1.61(s, 3H), 1.62(s, 1H), 1.78(s, 1H), 1.82(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.94(brd, J=12.5Hz, 1H), 2.45(s, 1H), 2.58(s, 2H), 2.91(dd, J=4.5, 13.9Hz, 1H), 3.04(s, 2H), 3.13(s, 1H), 3.37(s, 1H), 3.40(s, 1H), 3.59(dd, J=5.1, 12.0Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.96(t, J=7.5Hz, 1H), 4.18(d, J=7.5Hz, 1H), 5.02(t, J=7.5Hz, 1H), 5.09(t, J=7.2Hz, 1H);
- [0088] ^{13}C -NMR(125MHz, DMSO, ppm) δ 12.7, 15.4(C-29, C-30), 16.7, 17.1, 17.6, 25.5, 26.6, 26.8, 28.4, 30.6, 31.8(C-11, C-15), 38.7, 39.0, 39.2, 40.3, 44.1, 49.2, 49.5(C-9, C-17), 50.2, 61.2, 61.3, 71.0(C-12, C-4a), 74.0, 76.5, 77.1, 77.7, 78.6, 104.3, 121.9, 123.4, 130.4, 138.9.

도면

도면1

