

Crocins 성분들의 명명법과 화학 구조 비교

장윤지 기술연구원, 김상균 책임연구원*

한국한의학연구원 한의약데이터부

Comparison of Nomenclature and Chemical Structures of Crocins

Yunji Jang, Sang-Kyun Kim*

KM Data Division, Korea Institute of Oriental Medicine

Abstract

Crocins are a group of water-soluble carotenoids that are either monoglycosyl, diglycosyl, or triglycosyl polyene esters of crocetin and are abundant in both Crocus (*Crocus sativus* L.) and Gardeniae Fructus (*Gardenia jasminoides* Ellis). Several crocins have been identified in these two herbs, known as crocins 1-5; their structures are similar, with the differences lying in their glycosyl types and quantities. Recent papers and PubChem databases reveal compounds with the same chemical name but different types of sugars bound to the crocetin aglycone. In this paper, we compare and analyze the names and chemical structure characteristics of crocins defined in research papers and the PubChem database. Future studies on crocins should refer to these characteristics for identification and utilization.

Keywords: crocin, crocetin derivative, crocus, Gardeniae Fructus, chemical structure

서론

Crocins은 카로티노이드(carotenoid) 성분들의 한 종류로, crocetin 성분의 카르복실 그룹에 하나 이상의 글루코스(glucose)들이 에스터(ester) 결합으로 이루어진 성분들이다^{1,2)}. 이 성분들은 여러 식물에서 발견되고 있으나, 한약재인 사프란 *Crocus sativus* L.의 암술머리와 치자(梔子)

Correspondence: 김상균(Sang-Kyun Kim)

1672 Yuseong-daero, Daejeon, 34054, Rep. of Korea

Tel: +82-42-868-9526, E-mail: skkim@kiom.re.kr

Received 2023-10-06, revised 2023-10-20, accepted 2023-10-22, available online 2023-10-25

doi:10.22674/KHMI-11-2-3



Gardenia jasminoides Ellis의 열매에 많이 포함되어 있다고 알려져 있다^{2,3}). 특히, crocin은 사프란과 치자의 유효 성분들 중의 하나로 항산화와 항염증을 포함해 다양한 효능을 보이는 것으로 알려져 있으며, 또한 천연 식품 색소로도 많이 이용되고 있다⁴).

현재까지 많은 연구들에서 crocetin 유도체(derivative)인 crocin들에 대한 화학 구조들을 밝혀왔으며, 대표적인 crocin들은 crocin 1, crocin 2, crocin 3, crocin 4 등이 있다²). Crocin 성분명에서의 번호는 crocetin과 결합되는 글루코스의 개수에 해당한다. 하지만 PubChem과 같은 화합물 데이터베이스⁵)와 Merck와 같은 화합물 벤더⁶)들에서 제공하는 crocin들은 논문들에서 언급하는 글루코스의 타입과 개수에서 차이가 존재한다. 예를 들어, crocin 1의 경우 논문에서는 crocetin의 한쪽 끝에 하나의 β -D-glucosyl 결합이 존재하는 성분이라고 하였지만, PubChem과 화합물 벤더들의 데이터베이스에서는 양쪽에 β -D-gentiobiosyl 결합이 두 개가 존재하는 구조로 검색이 되고 있다. 이와 같이 PubChem이 crocin 1의 구조를 crocetin di- β -D-gentiobiosyl ester로 정의함에 따라 최근 여러 다른 논문에서도 PubChem의 검색 링크를 참고하여 crocin 1의 화학 구조를 crocetin β -D-glucosyl ester가 아닌 crocetin di- β -D-gentiobiosyl ester로 정의하고 있다.

본 논문에서는 연구 논문들과 화합물 데이터베이스에서 정의한 crocin의 화학구조들의 차이를 비교하고 향후에 어떻게 crocin 성분들을 식별해야 할지에 대해서 논의하고자 한다.

본론

1. Crocetin과 Crocin의 성분 정보

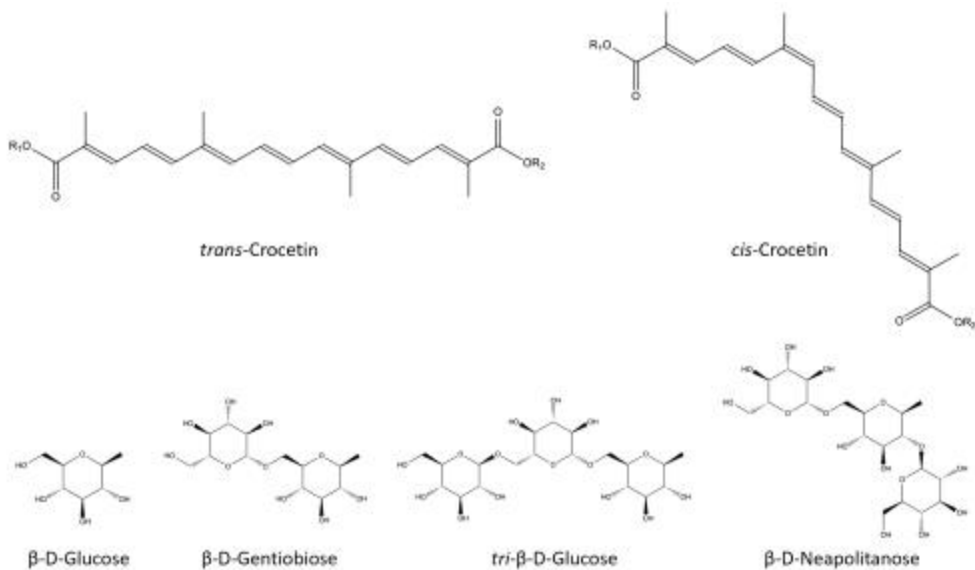


그림 1. Crocin과 crocetin의 화학 구조. Crocetin은 trans나 cis의 형태를 가질 수 있으며, crocin은 crocetin의 R₁과 R₂위치에 4개의 sugar 그룹들 중의 하나가 결합된다.

Crocin은 crocetin의 monoglycosyl, diglycosyl 또는 triglycosyl 에스터로, 현재까지 식물에서 추출되고 식별된 crocetin과 crocin의 화학 구조식은 <그림 1>과 같으며⁷⁻⁹⁾, 각 화학 구조식은 ChemDraw Professional v22를 이용해 그려졌다.

Crocetin은 trans 형태와 13-cis 형태를 가질 수 있는데 trans 형태가 cis 형태보다 안정적이기 때문에 주로 trans 형태로 존재한다³⁾. 에스터 결합이 되는 sugar 그룹들은 glucoside (glu), gentiobioside (gen), triglucoside (trig), neapolitanoside (nea)의 4가지 종류가 있으며, crocetin에 결합되는 타입과 개수에 따라 다양한 crocetin 에스터들이 존재한다.

일반적으로 crocetin 에스터들의 명명법(nomenclature)은 “crocetin” 단어 뒤에 crocetin aglycone의 양쪽에 결합되는 glucose moiety들의 총 개수가 붙여져 명명된다⁸⁻¹⁰⁾. <표 1>은 연구 논문들에서 지금까지 식별하고 명명된 crocin들의 리스트를 보인 것이다.

표 1. Crocin 명명법에 따른 crocetin 유도체 리스트

성분명	glu moiety (R ₁ /R ₂)	분자식	동의어	참고 문헌
Crocine 1	glu/-	C ₂₆ H ₃₄ O ₉	crocetin mono-(β-D-glucosyl) ester; 1-g	8-13
Crocine 2	gen/-	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	crocetin mono-(β-D-gentiobiosyl) ester; 2-G	8-13
Crocine 2'	glu/glu	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	crocetin di-(β-D-glucosyl) ester; 2-gg	8-13
Crocine 3	gen/glu	C ₃₈ H ₅₄ O ₁₉	crocetin (β-D-gentiobiosyl)- (β-D-glucosyl) ester; 3-Gg	8-13
Crocine 4	gen/gen	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	crocetin di-(β-D-gentiobiosyl) ester; 4-GG	8-13
Crocine 4'	nea/glu	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	crocetin (β-D-neapolitanosyl)- (β-D-glucosyl) ester; 4-ng	8-9
Crocine 5	trig/gen	C ₅₀ H ₇₄ O ₂₉	crocetin (tri-β-D-glucosyl)- (β-D-gentiobiosyl) ester; 5-tG	8-11
Crocine 5'	nea/gen	C ₅₀ H ₇₄ O ₂₉	crocetin (β-D-neapolitanosyl)- (β-D-gentiobiosyl) ester; 5-nG	8-10

현재까지 사프란과 치자에서 추출되고 분석된 crocin은 crocin 1부터 crocin 5까지이며, 특히 치자에서는 crocin 4가 전체 crocin의 70% 이상을 차지하고²⁾, crocin 4와 crocin 3은 전체 crocin의 94% 이상을 차지하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. Crocin 2, crocin 3, crocin 5의 경우 분자식과 글루코스의 개수는 동일하지만 crocetin의 양쪽에 결합되는 글루코스의 종류가 달라 이를 구분하기 위해서 성분명 뒤에 작은 따옴표가 붙은 것과 안 붙은 것이 존재한다. Carmona et al.⁹⁾의 논문에서는 이러한 차이를 구분하기 위해 따옴표가 아닌 별도의 명명법을 정의하고 있다. 예를 들어, crocin 2는 gentiobioside (G) 하나가 결합되므로 2-G로, crocin 2'는 glucoside (g) 두 개가 결합되므로, 2-gg로 명명하고 있다. 이외에도 각각의 성분들의 동의어로 crocin 2는 crocetin mono-(β-D-gentiobiosyl) ester, crocin 2'는 crocetin di-(β-D-glucosyl) ester와 같이 crocetin ester의 결합 타입과 개수를 화합물명에 명확히 명시하기도 한다.

2. PubChem 데이터베이스의 crocin 정보

PubChem 데이터베이스는 미국 National Institutes of Health (NIH)에서 운영하고 있는 화합물 데이터베이스로 수백 곳의 기관, 화합물 벤더, 저널 출판사들로부터 제공받은 화합물 정보를 통합 관리하고 검색할 수 있도록 서비스하고 있다. 따라서, PubChem에서 제공하는 화합물 정보는 여러 다른 화합물 데이터베이스와 시약 벤더들의 화합물 정보가 연계되어 있다. 또한, 비록 시간이 소요되지만 논문에서 나오는 화합물 정보들은 PubChem에 등록되고 사용자가 검색할 수 있는데, crocin 성분들의 경우 논문에서 기술된 데이터와 PubChem에 등록된 데이터에 많은 차이가 존재한다.

하지만, 모든 논문의 crocin 정보와 PubChem의 crocin 정보가 차이가 나는 것은 아니고 이전 절에서 기술한 논문과는 차이가 있지만, 일부 논문^{2,3,14-16}들은 crocin 1, crocin 2, crocin 3의 세 개의 성분에 대해서는 PubChem의 crocin 정보와 동일하게 기술하고 있다. <표 2>는 현재 PubChem에서 검색되는 crocin 성분들의 리스트이다.

표 2. PubChem에서 검색되는 crocetin 유도체들의 화학 구조

성분명	glu moiety (R ₁ /R ₂)	분자식	PubChem CID	CAS 번호	참고문헌
Crocine 1	gen/gen	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	5281233	42553-65-1	2,3,14-16
Crocine 2	gen/glu	C ₃₈ H ₅₄ O ₁₉	9940690	55750-84-0	2,3,14-16
Crocine 3	gen/-	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	10461942	55750-85-1	2,14-16
Crocine 4	glu/CH ₃	C ₂₇ H ₃₆ O ₉	131752554	55750-86-2	2
	glu/glu	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	25244294	57710-64-2	3
	glu/-	C ₂₆ H ₃₄ O ₉	10368299	58050-17-2	14,15
Crocetin neapolitanose glucosyl ester	nea/glu	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	25245339	-	8-9
Crocetin neapolitanose gentiobiosyl ester	nea/gen	C ₅₀ H ₇₄ O ₂₉	25246046	-	8-10

<표 2>에서 보이는 바와 같이 crocin 1, crocin 2, crocin 3은 PubChem의 데이터와 참조 문헌의 데이터와 동일하지만, crocin 4를 Chen et al.¹⁴과 Wang et al.¹⁵ 논문에서는 crocetin mono-(β -D-glucosyl) ester로 정의하고 있는데, PubChem에서는 crocin 4가 다른 두 개의 성분(PubChem CID 131752554 또는 25244294)으로 검색이 된다. 물론 PubChem에서 beta-D-glucosyl crocetin (PubChem CID 10368299)로 crocin 4와 동일한 화학 구조가 검색이 되지만 PubChem에서 이를 crocin 4의 동의어로 기술하지는 않고 있다. 또한, <표 1>에서의 crocin 4'와 crocin 5는 PubChem CID의 25245339와 25246046로 검색이 되지만 이 성분들도 마찬가지로 PubChem에서 crocin 4'와 crocin 5의 동의어로 검색되지는 않고 있다.



3. 화학 구조 기반 crocin 성분들의 비교

〈표 1〉과 〈표 2〉에서 보이는 바와 같이 동일한 crocin 성분의 이름이 서로 다른 화학 구조를 가지기 때문에 이들 성분간의 차이를 비교하기 위해서 동일한 화학 구조를 가지는 crocetin ester 이름에 따라 〈표 1〉과 〈표 2〉에 기술된 성분들을 다시 정리하여 비교하였다.

표 3. 〈표 1〉과 〈표 2〉의 crocin들의 비교

Crocetin ester 이름	glu moiety (R ₁ /R ₂)	〈표 1〉 성분		〈표 2〉 성분	
		성분명	glu 수	성분명	glu 수
crocetin mono-(β-D-glucosyl) ester	glu/-	Crocin 1	1	Crocin 4	1
crocetin mono-(β-D-gentiobiosyl) ester	gen/-	Crocin 2	2	Crocin 3	2
crocetin di-(β-D-glucosyl) ester	glu/glu	Crocin 2'	2	Crocin 4	2
crocetin (β-D-gentiobiosyl)-(β-D-glucosyl) ester	gen/glu	Crocin 3	3	Crocin 2	3
crocetin di-(β-D-gentiobiosyl) ester	gen/gen	Crocin 4	4	Crocin 1	4
crocetin (β-D-neapolitanosyl)-(β-D-glucosyl) ester	nea/glu	Crocin 4'	4	Crocetin neapolitanose glucosyl ester	4
crocetin (tri-β-D-glucosyl)-(β-D-gentiobiosyl) ester	trig/gen	Crocin 5	5	-	
crocetin (β-D-neapolitanosyl)-(β-D-gentiobiosyl) ester	nea/gen	Crocin 5'	5	Crocetin neapolitanose gentiobiosyl ester	5

위 표에서 보이는 것처럼 동일한 화학 구조를 가지는 crocin 성분들이 논문들과 PubChem 데이터베이스에서 많은 차이가 있는 것을 알 수 있다. 글루코스의 개수에 따른 crocin의 명명법에 따르면 〈표 1〉에서는 crocin 성분명의 숫자와 글루코스 개수가 일치하지만 〈표 2〉에서는 일치하지 않을뿐 아니라 crocin 성분명에 붙은 숫자에 특별한 규칙이 보이지 않는 것을 알 수 있다. 다만, crocin 4와 crocin 5를 제외한 crocin 1, crocin 2, crocin 3 성분의 경우 성분명의 숫자가 증가하면 글루코스 개수가 감소하고 있는 형태를 보이고 있다.

결론

본 연구에서는 한약재인 사프란과 치자의 여러 유효 성분들 중 카로티노이드 화합물인 crocin 성분에 대해서 연구 논문과 PubChem 데이터베이스에서 정의된 화학 구조적 특성 및 차이점들을 비교해 보았다. Crocin은 crocetin에 sugar 그룹들이 에스터 결합을 해서 이루어지는 화합물로 일반적으로 결합되는 글루코스의 타입과 개수에 따라서 crocin의 이름이 명명된다. 하지만 PubChem과 같은 화합물 데이터베이스와 일부 논문들에서 동일한 화학 구조를 갖지만 서로 다른



crocin의 이름이 정의되어 사용되고 있기에 본 연구에서는 이러한 문헌과 PubChem 데이터베이스에서 검색되는 crocin의 이름과 화학 구조의 차이를 조사하고 비교하였다.

현재까지 사프란과 치자에서 밝혀진 crocin의 종류는 글루코스 결합 개수에 따라 구분하면 crocin 1, crocin 2, crocin 3, crocin 4, crocin 5가 있는데 이 중에서 crocin 4가 전체 crocin의 70%를 차지하며, crocin 3까지 포함하면 94% 이상을 차지하는 것으로 알려져 있다. 문헌에서는 글루코스 결합 개수에 따른 crocin 명명법에 따라서 crocin의 이름을 붙였으나, 실제 시약을 판매하는 벤더들이나 시약을 검색하고 실험하는 연구자들은 많이 추출되고 실험 가능한 성분들을 주로 다루고 연구하다 보니 crocin 4와 crocin 3의 구조를 crocin 1과 crocin 2로 명명하게 된 것으로 보이지만 확실한 근거는 확인되지 않고 있다.

그러나, 동일한 crocin의 화학 구조를 논문이나 데이터베이스마다 서로 달리 사용함에 따라 정보 전달에 문제가 발생할 수 있다. 예를 들어, crocin 1의 화학 구조식은 PubChem의 crocin 4와 동일하며, crocin 4는 PubChem의 crocin 1과 동일한 성분이라고 얘기하는 상황이 발생하게 된다. 실제 Song 등²⁾의 crocin 리뷰 논문에서도 저자들이 논문과 PubChem 데이터베이스에 있는 정보를 같이 정리하다 보니 crocin 1은 trans-crocin 4와 동의어이며, trans-crocin 1은 crocetin mono- β -D-glycosyl ester와 동의어라고 기술하는 오류가 존재하고 있다. 하지만, 이와 같이 crocin 성분 정보를 정의하는 방법이 달라 성분의 식별 문제가 존재하고 있음에도 이를 바로 수정하기에는 현실적으로 한계가 있어 보인다. 기존 연구 논문들에서는 crocin의 성분명을 명명하는 방법에 대한 근거를 논리적으로 제시하고 있으나, 실제 연구 분야에서 이 성분을 추출하고 실험하는 공급자와 수요자들은 이와 다른 이름을 이용하고 있기 때문에 어느 한 쪽을 수정하게 만들기 힘들기 때문이다.

최근 사프란에 대한 리뷰 논문¹⁷⁾에서는 글루코스의 타입과 개수에 따른 crocin 이름을 사용하지 않고 모든 crocin의 이름을 <표 3>과 같이 crocetin ester들의 형태로 명명하고 있다. 이렇게 이름을 붙이면 이름 자체에 화학 구조가 정의되어 있기 때문에 의미 전달에는 문제가 없는 장점이 있다. 하지만, 화합물 이름이 길어지는 단점이 존재하기 때문에 완벽한 해결 방법은 아닐 수 있다.

이와 같이 본 연구에서는 crocin의 이름 및 화학 구조의 특성에 대해서 비교하였다. 기존 연구 논문에서 글루코스의 타입과 개수에 따른 crocin 명명법이 정의되어 있어 이에 따르면 될 것이라고 여겨지나 PubChem 데이터베이스나 시약 벤더들이 정의하는 화학 구조와 다르기 때문에 향후 crocin 성분에 대한 연구를 진행함에 있어 이러한 현실적인 상황을 고려해야 할 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 한국한의학연구원 주요사업 “AI 한의사 개발을 위한 임상 빅데이터 수집 및 서비스 플랫폼 구축(KSN1922110)”과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2022R1F1A1063342).



참고문헌

1. Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;64:65-80.
2. Song YN, Wang Y, Zheng YH, Liu TL, Zhng C. Crocins: A comprehensive review of structural characteristics, pharmacokinetics and therapeutic effects. *Fitoterapia*. 2021;153:104969.
3. Guo ZL, Li MX, Li XL, Wang P, Wang WG, Du WZ, Yang ZQ, Chen SF, Wu D, Tian XY. Crocetin: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:745683.
4. Bergonzi MC, Righeschi C, Isacchi B, Bilia AR. Identification and quantification of constituents of *Gardenia jasminoides* Ellis (Zhizi) by HPLC-DAD-ESI-MS. *Food Chemistry*. 2012;134(2):1199-204.
5. PubChem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 2023-10-5)
6. Merck. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/KR/ko> (accessed 2023-10-5)
7. Gresta F, Lombardo GM, Siracusa L, Ruberto G. Saffron, an alternative crop for sustainable agricultural systems. A review. *Agronomy for Sustainable Development*. 2008;2895-112.
8. Mena-García A, Herrero-Gutiérrez D, Sanz ML, Díez-Municio M, Ruiz-Matute AI. Fingerprint of characteristic saffron compounds as novel standardization of commercial *Crocus sativus* extracts. *Foods*. 2023;12(8):1634.
9. Carmona M, Zalacain A, Sánchez AM, Novella JL, Alonso GL. Crocetin esters, picrocrocin and its related compounds present in *Crocus sativus* stigmas and *Gardenia jasminoides* fruits. Tentative identification of seven new compounds by LC-ESI-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006;54(3):973-9.
10. Cossignani L, Urbani E, Simonetti MS, Maurizi A, Chiesi C, Blasi F. Characterisation of secondary metabolites in saffron from central Italy (Cascia, Umbria). *Food Chemistry*. 2014;143:446-51.
11. Demurtas OC et al. ABC transporters mediate the vacuolar accumulation of crocins in Saffron stigmas. *The Plant Cell*. 2019;31(11):2789-804.
12. Liu F, Ding F, Shao W, He B, Wang G. Regulated preparation of crocin-1 or crocin-2' triggered by the cosolvent DMSO using Bs-GT/At-SuSy one-pot reaction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(45):12496-501.
13. Wang L, Liu S, Zhang X, Xing J, Liu Z, Song F. A strategy for identification and structural characterization of compounds from *Gardenia jasminoides* by integrating macroporous resin column chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with ion-mobility spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2016;1452:47-57.
14. Chen L, Li M, Yang Z, Tao W, Wang P, Tian X, Li X, Wang W. *Gardenia jasminoides* Ellis: ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological and industrial ap



- plications of an important traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;257:112829.
15. Wang Y et al. Systematic separation and purification of iridoid glycosides and crocetin derivatives from *Gardenia jasminoides* Ellis by high-speed counter-current chromatography. *Phytochemical Analysis*. 2015;26(3):202-8.
 16. Feng et al. Preparative separation of crocins and geniposide simultaneously from gardenia fruits using macroporous resin and reversed-phase chromatography. *Journal of Separation Science*. 2014;37(3):314-22.
 17. Xing B, Li S, Yang J, Lin D, Feng Y, Lu J, Shao Q. Phytochemistry, pharmacology, and potential clinical applications of saffron: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;281:114555

© The Author(s) 2023, khmi.or.kr

