

韓國茵陳成分과 그 誘導體에 關한 生物化學的研究 II *

Coumarin 誘導體의 膽汁分泌促進作用

韓 德 龍**

(Received September 15, 1966)

Duck Ryong Hahn: Biochemical Studies on the Constituents of *Artemisia messer-schmidtiana* Besser var. *viridis* Besser and their Derivatives. II.
Cholagogic Activity of Coumarin Derivatives.

In the preceding paper, it was reported that two esculetin methyl ethers were isolated from title plant, and exhibited good cholagogic activity. An experiment was made using the eleven coumarin compounds in order to know the relationship between the cholagogic activity and their chemical structure.

The result obtained in this study shows that all compounds used possess cholagogic activity, among which daphnetin and esculin methylether are more potent.

著者は 前報에서 韓國茵陳의 有効成分으로 두種의 coumarin 誘導體를 分離하고 그 膽汁分泌促進作用을 報告한바 있다¹⁾.

이러한 coumarin 誘導體의 生物學的活性 또는 藥効面에 대한 研究로서는 鎮靜, 催眠作用에 대한 研究¹⁻⁴⁾, 中樞神經系에 대한 藥物學的研究⁵⁻⁸⁾, 呼吸酵素와의 關係에 대한 研究⁹⁾, 抗菌作用에 關한 研究⁹⁻¹²⁾, 生體內代謝에 關한 研究¹³⁻¹⁴⁾, 驅蟲效果에 대한 研究¹⁵⁻¹⁷⁾, 등이 있을 뿐 利膽作用에 대한 體系的인 研究가 없음을 鑑하여 前報에 이어 coumarin 誘導體에 대해서 利膽作用의 有無, 強弱을 調査하기 위하여 本實驗을 試圖하였다. 즉 11種의 coumarin 誘導體에 대한 利膽實驗에서 이들 coumarin 誘導體는 一般적으로 利膽作用이 있고 그 效果의 發顯의 遲速, 強弱은 coumarin 을 基本으로하고 이 coumarin 에 結合된 置換基의 種類, 位置, 數등에 의해 左右됨을 알았다. 즉, coumarin(XIII)이 利膽效果가 가장 弱하며 esculetin-6-methylether, (I) esculetin-7-methylether, (II) esculetin dimethylether, (III) esculetin, (IV) esculin(VII) umbelliferone, (XI) herniarin, (XII) 등은 約 50%~100% 分泌促進케 하며

* Part I: *this journal* 10, 20(1966)

** College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, Korea.

esculin methylether(VIII) daphnetin(IX) daphnetin, dimethylether, (X) 등은 約 90%~143% 까지 分泌를 促進한다.

以上の 結果에서 coumarin 誘導體의 化學構造와 膽汁分泌促進效果 사이에는 密接한 相關性을 表示함을 確認하였다.

實 驗

Daphnetin (IX)의 合成—Pechman¹⁸⁾의 方法에 의해 pyrogallol 42 g 과 malic acid 42 g cH_2SO_4 174 g 과의 作用에 의해 m.p. 256°의 無色針晶인 daphnetin 15 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$: C. 60.68; H. 3.68, found: C. 61.30; H. 3.68.

Daphnetin-dimethylether (X)의 合成.—daphnetin 0.5 g 을 diazomethane 으로 methylation 시켜 m.p. 222°의 無色結晶 0.28 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2$: C. 59.12; H. 4.94, found: C. 60.02, H. 4.87.

Umbelliferone (XI)의 合成.—resorcinol 56 g 과 malic acid 67 g 을 pechman의 方法에 의해 合成하고 m.p. 223°의 針狀結晶 25 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$: C. 66.66; H. 3.73, found: C. 67.02; H. 3.62.

Herniarin (XII)의 合成.—XI. 0.5 g 을 常法에 의해 methylation 시켜 m.p. 118°의 無色結晶 0.42 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$: C. 68.16; H. 4.58, found: C. 68.25; H. 4.50.

Esculin—methylether (VIII)의 合成.—esculin 1.0 g 을 MeOH 에 溶解시키고 상법에 의해 methylation 시키고 生成된 物質을 60% MeOH 에서 再結晶하여 m.p. 230°의 絹絲狀白色結晶 0.4 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$: C. 75.4; H. 5.12, found: C. 56.88°, H. 5.25.

Esculetin—7—methylether (II)의 合成.—VIII 0.3 g 을 2.5% H_2SO_4 로서 加水分解해서 生成된 結晶을 60% MeOH 에서 再結晶하여 m.p. 178°의 針狀結晶 0.18 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$: C. 62.50; H. 4.16; OCH_3 . 16.15.
found: C. 62.98; H. 4.08; OCH_3 . 15.90 (Zeisel 法).

Esculetin (IV)의 合成.—esculin 1.5 g 을 2.5% H_2SO_4 로 加水分解해서 生成된 結晶을 70% MeOH 에서 再結晶하여 m.p. 270°(decomp.)의 無色~淡黃晶 0.92 g 을 얻었다.

Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4$: C. 60.68; H. 3.4, found: C. 66.45; H. 3.52

其他의 材料物質.—esculetin-6-methylether 와 esculetin dimethylether 는 前報¹⁾에서 얻은 것을, esculin 과 coumarin 은 市販品을 精製하여서 使用하였다.

膽汁分泌試驗.—試驗方法은 前報¹⁾에서 施行한 方法을 그대로 適用하였다.

實驗成績을 要約하면 Table I 과 같다.

考察 및 結論

供試된 11 種의 coumarin 誘導體의 膽汁分泌促進效果는 全部分泌量을 增加시킨다. coumarin 은 43% 로서 그 利膽效果가 가장 낮고 umbelliferone 은 83%, esculetin 은 53%, daphnetin 은 103%의 分泌增加를 나타내며 herniarin 은 63%, esculetin dimethylether 는 57~60%, esculetin-6-methylether 는 90%, esculetin-7-methylether 는 83%, daphnetin dimethylether 는

TABLE I. - Influence of coumarin compounds on bile flow rate (dog).

Coumarin compounds and bile salt	Amount of bile juice excreted at 10 minutes interval(ml)				
	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'
normal flow	1.0	1.0	0.9	0.9	0.87
	1.1	1.0	0.87	0.9	0.9
	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8
	1.0	1.1	0.80	0.87	0.9
	av. 1.0	1.0	0.87	0.87	0.87
I	1.9	1.8	1.8	1.5	1.2
	1.85	1.7	1.5	1.3	0.9
	1.95	1.74	1.64	1.4	1.1
	1.9	1.7	1.58	1.4	1.06
	av. 1.9	1.74	1.63	1.4	1.06
II	1.9	1.8	1.6	1.3	1.0
	1.8	1.8	1.65	1.3	1.1
	1.80	1.75	1.8	1.4	1.2
	1.83	1.70	1.78	1.4	1.1
	av. 1.83	1.76	1.63	1.35	1.1
III	1.6	1.7	1.5	1.4	1.0
	1.6	1.5	1.4	1.2	0.9
	1.6	1.7	1.43	1.27	1.0
	1.5	1.6	1.4	1.2	0.98
	av. 1.57	1.6	1.43	1.27	0.98
IV	1.5	1.5	1.5	0.9	0.9
	1.6	1.6	1.5	0.9	0.9
	1.55	1.52	1.4	0.86	0.8
	1.5	1.5	1.4	0.8	0.7
	av. 1.55	1.53	1.45	0.87	0.8
V	3.0	1.9	2.1	1.4	1.2
	2.5	1.5	1.2	1.2	1.0
	2.7	1.7	1.6	1.3	1.1
	2.8	1.8	1.5	1.4	1.2
	av. 2.7	1.7	1.6	1.3	1.1
VI	2.5	2.3	2.0	1.5	1.2
	2.5	2.2	1.8	1.4	1.1
	2.4	2.1	1.9	1.4	1.17
	2.6	2.2	1.8	1.4	1.2
	av. 2.5	2.2	1.87	1.4	1.16
VII	1.8	1.6	1.4	1.0	0.9
	1.9	1.7	1.5	1.0	0.9
	1.9	1.7	1.4	0.9	0.9
	1.9	1.7	1.3	0.9	0.9
	av. 1.87	1.67	1.4	0.95	0.9
VIII	2.0	2.4	1.8	1.5	1.0
	2.2	2.4	2.0	1.8	1.0
	2.0	2.4	2.0	1.9	1.1
	2.1	2.5	1.9	1.8	1.2
	av. 2.07	2.45	1.92	1.75	1.07
IX	2.0	1.9	1.5	1.2	0.9
	2.1	1.9	1.5	1.2	0.9
	2.02	1.86	1.42	1.1	0.8
	2.0	1.8	1.3	1.2	1.0
	av. 2.03	1.87	1.43	1.17	0.9
X	1.8	1.7	1.5	1.4	1.2
	1.9	1.6	1.6	1.3	1.1
	2.0	1.9	1.8	1.5	1.2
	1.9	1.7	1.6	1.4	1.1
	av. 1.9	1.73	1.63	1.40	1.15

	1.9	1.7	1.5	1.0	0.93
	1.84	1.6	1.4	1.0	0.9
	1.8	1.65	1.4	0.98	0.95
XI	1.8	1.6	1.3	0.9	0.94
	av. 1.83	1.63	1.4	0.97	0.93
	1.7	1.7	1.7	1.4	0.9
	1.63	1.8	1.8	1.35	1.1
XII	1.6	1.7	1.7	1.3	0.98
	1.6	1.6	1.5	1.3	0.9
	av. 1.63	1.7	1.68	1.33	0.97
	1.4	1.3	1.2	0.9	0.9
	1.4	1.3	1.1	0.85	0.85
XIII	1.4	1.2	1.1	0.85	0.95
	1.5	1.3	1.2	0.9	0.9
	av. 1.45	1.27	1.15	0.88	0.9

I.II.IV.V. see preceding paper. III. esculetin dimethylether IV. esculetin VII. esculin
VIII. esculin methylether IX. daphnetin X. daphnetin dimethylether XI. umbelliferone
XII. herniarin XIII. coumarin (III.IV.VII—XIII. 1mg/kg).

90%, esculin 은 87%, esculin methylether 는 107%의 分泌增加를 나타내며 特히 本品은 投與 20 分經過時에는 143%의 分泌增加를 나타낸다(投與 10分內).

以上の 成績에서 膽汁分泌促進作用을 나타낼 수 있는 基本構造는 coumarin 이고 이 coumarin 에 結合된 置換基와 位置등에 의해 影響을 받는 것으로 思料다.

一般的으로 遊離 OH 基가 結合된 coumarin 誘導體에 있어서는 그 效果의 發顯이 持續的인 아니며 6,7 位에 結合한것 보다는 7,8 位에 結合된 것이 보다 有效하고, OH 基가 7 位 一個存在하는 것은 6,7 位에 存在하는 것보다 有效하다. 즉 7,8 位에 2 個의 OH 基가 있는 daphnetin 은 6,7 位에 2 個의 OH 基가 있는 esculetin 에 비해 越等有效하다. methoxyl 基의 導入은 一般的으로 效果의 持續과 強化를 가져온다.

daphnetin 과 其 dimethylether 와의 사이에 있어서 그 效果의 持續性은 後者가 強하다는 것과 esculin 의 methyl 化合物은 esculin 自體의 效果보다 強力하고 持續的임이 觀察되었다. 6,7 番 炭素에 있어서의 methoxyl 基와 OH 基의 相互異性體는 膽汁分泌促進效果에 있어서 別差異가 없는 것으로 看做된다. coumarin 配糖體는 그 膽汁分泌促進效果가 強力하며 methoxyl 基의 導入에 의해 그 效果는 一般的으로 越等히 強力하며 持續性이 있는 것을 觀察하였다.

以上の 考察에 의해 coumarin 誘導體는 一般的으로 cholagogic action 이 있고 그 活性度는 coumarin 을 基本으로하고 이에 結合된 置換基의 種類 位置 數등에 의해 影響을 받고 있음이 明白하다.

本研究를 指導하여 주신 韓龜東教授께 深甚한 感謝를 드리는 바이다.

REFERENCES

1. D.R. Hahn, *This Journal*, 10, 20 (1966)
2. F.V. Werder, *Merks Jahresbericht*, 50, 351 (1935)
3. 伊藤 等, *日藥誌*, 70, 731 (1950)
4. 伊藤 等, *日藥誌*, 71, 686 (1951)
5. Y. Ito, *et al.*, *J. pharm. Soc. Japan*, 73, 351 (1953)

6. H. Kitagawa, *Ibid*, **76**, 186 (1956)
7. M. Michaelis, *et al.*, *Biochem. J.*, **35**, 518 (1941)
8. H. Ichibagase, *J. pharm. Soc. Japan*, **75**, 1486 (1955)
9. R. Broderson *et al.*, *Acta pharmacol. Toxicol.*, **2**, 109 (1946)
10. A. Goth, *Science*, **101**, 383 (1945)
11. 井口, 日薬誌, **72**, 131 (1952)
12. T. Ukita and S. Nizima, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5143 (1950)
13. H. Ichibagase, *et al.*, *J. pharm. Soc. Japan*, **45**, 1489 (1955)
14. J.A. Mead, *et al.*, *Biochem. J.*, **68**, 67 (1957)
15. P. Trendelenburg, *Arch. f. exp. pathol. und pharmakol.* **79**, 190 (1915)
16. 伊藤 等, 日薬誌, **73**, 107 (1953)
17. 伊藤 等, 日薬誌, **76**, 588 (1956)
18. H.V. Pechman, *Ber.*, **17**, 933 (1884)