

Coumarin 系物質 및 그 前驅體의 膽汁分泌促進 효과에 關한 研究

韓 德 龍*

(Received July 31, 1969)

Dug-Ryong Hahn: choloretic activities of coumarins
and their biological precursors.

Gall duct cannulated rats were given daphnetin, umbelliferone, 4-hydroxycoumarin, dicoumarol, 4, 7-dihydroxycoumarin, 4, 7-dimethyl-5-hydroxycoumarin, coumarin-3-carboxylic acid, cinnamic acid, ferulic acid, caffeic acid by duodenal catheter at room temperature and output of bile flow was detected.

All of the subjected compounds in this experiment indicated a significant effect on the biliary elimination except cinnamic acid alone. It is suggested that a relationship exists between chemical pattern and biological activity for coumarin derivatives and their precursors, and that the choloretic activity of these compounds requires hydroxylated cinnamic acid structure as the most fundamental chemical pattern.

著者は 韓國茵陳成分에 關한 研究에서^{1,2)} 그 有効成分이 coumarin 系物質임을 解明하고 이들 系列의 物質이 膽汁分泌促進 효과가 있는 同時에 그 効果의 強弱은 이들 物質들의 化學的인 pattern의 差異에 의한다는 것을 指摘한바 있다.

前報에 이어 既爲報告되지 않은 餘他的 coumarin 誘導體에 關해서 膽汁分泌促進效果를 究明하는 동시에 이들의 植物體內에서의 生合成前驅體인 caffeic acid, ferulic acid, cinnamic acid에 대해서도 cholagogic activity의 有無를 調査하여 coumarin 系 物質의 膽汁分泌促進效果에 影響을 줄수있는 基本化學構造의 解明을 試圖하여 本實驗을 施行하였다.

coumarin 類와 그 biological precursors 사이의 生化學的關聯性에 대해서는 warren steck의 研究³⁾ 뿐만 아니라 J.B. Harborns,⁴⁾ Carl C. Levy,⁵⁾ T. Kosuge,⁶⁾ 등의 研究가 있다.

本實驗에서 이러한 生化學的類緣性은 cinnamic acid를 除外하고서는 生物學的效能面에 까

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

지 外延하고있음을 確認하였다. Ferulic acid 나 caffeic acid 의 cholagogic activity 가 coumarin 系物質의 chloagogic activity 에 比해 何等 큰 差異가 없다는 事實은 膽汁分泌促進效果가 coumarin 系物質이 갖는 效果가 아니라 그보다도 이들 物質의 前驅體가 이들生物學的效果에 影響을 끼칠수 있는 基本體라고 할수 있는 것이다.

따라서 이들 基本體인 caffeic acid Ferulic acid 와 生化學的으로 類緣性있는 物質들이 이러한 效果를 表示할수있다는 實驗的인 結論을 얻을수있는 것이다.

實 驗

試料의 製造: 供試藥物인 各種 coumarin 과 그들의 前驅體는 文獻에 依據해서 合成했으며 이들 物質은 物理的, 化學的同定에 의해 該當 化合物임을 確認한 다음 實驗에 供試하였다.

供試藥物과 그 合成에 引用한 文獻은 다음과 같고 ()의 記號는 該當物質에 대한 略字表示이다.

Daphnetin (Da), umbelliferone,⁷⁾ (Um), 4-hydroxycoumarin⁸⁾ (4-OH), Dicumarol⁹⁾ (Di), 4, 7-dihydroxycoumarin¹⁰⁾ (4, 7-OH) 4, 7-dimethyl-5-hydroxycoumarin^{11, 12)} (5-OH), coumarin-3-carboxylic acid¹³⁾ (Ch), Cinnamic acid (Cin), Ferulic acid (Fe), Caffeic acid¹⁴⁻¹⁸⁾ (Ca),

膽汁分泌試驗: 試驗動物은 體重 250 g 以上の rat 를 使用하였으며 各試料群으로 三頭씩을 特殊固定台에 固定시킨다음 臍管插管法에 의해 膽汁의 分泌量을 測定하여 對照群과 比較하였다.

藥物의 投與는 各檢體를 體重 250 g 當 10 mg 을 pH 8.5 의 phosphate buffer 에 녹혀 duodenal catheter 로 胃에 注入하였다.

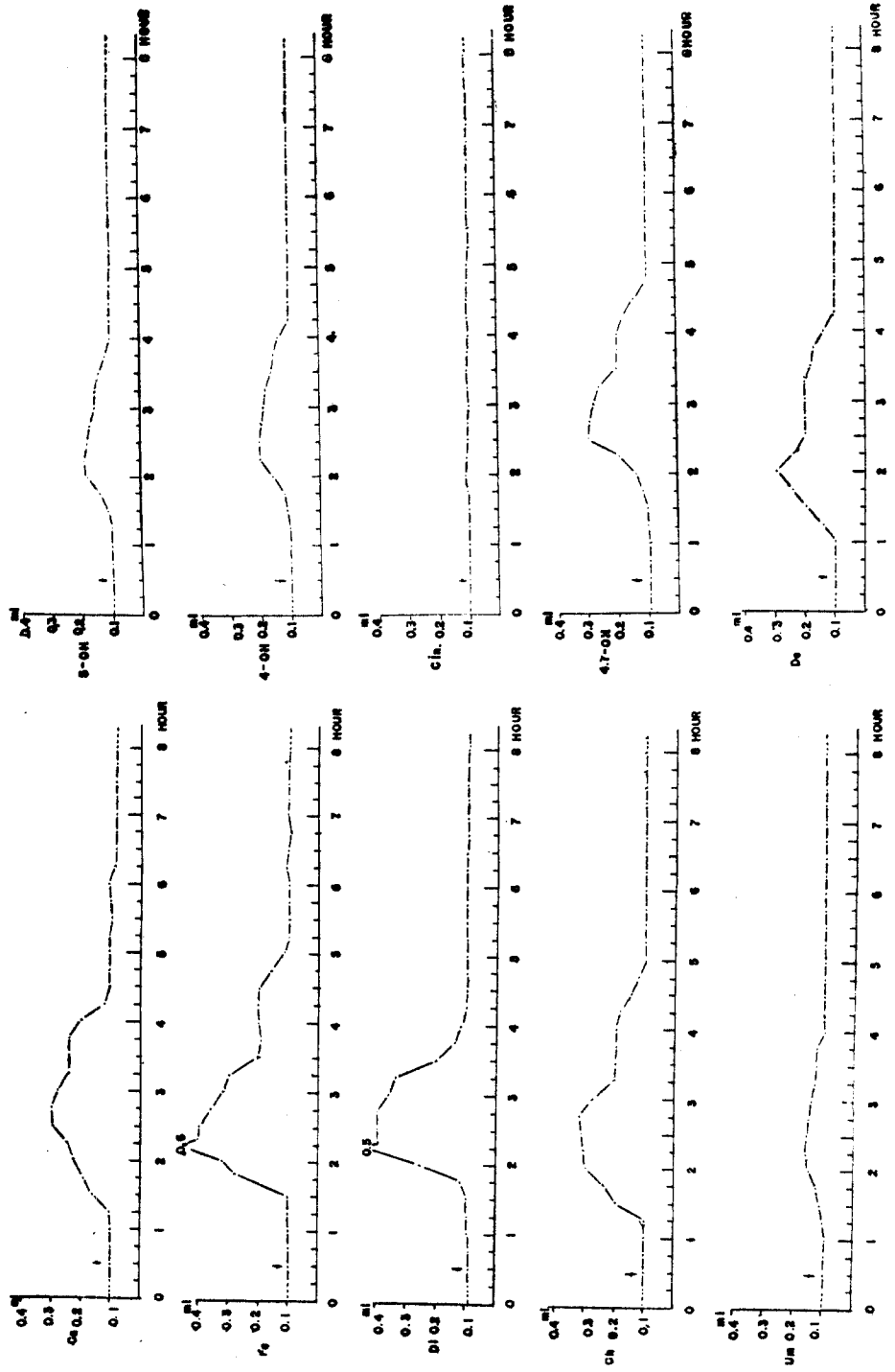
分泌量의 測定은 爲先 豫備의인 實驗에서 normal biliary elimination 을 容量으로 測定해서 每 15 分에 平均 0.1 ml³⁾ 씩임을 確認하고 藥物投與後의 效果의 發顯에 所要되는 時間이 平均 30 分 乃至는 45 分걸리는 것도 確認한 後에 測定하였다.

供試藥物 10 種中 cinnamic acid 만이 無効이고 Caffeic acid, Ferulic acid 등 前驅體와 coumarin analogs 는 全部 有效하였다. caffeic acid 의 경우는 max. biliary elimination volume 이 normal flow 에 比해 6 倍以上의 促進效果를 나타내고 Dicoumarol 도 max. biliary elimination 이 5 倍以上 促進되고 있다. 各種藥物에 대한 實驗結果는 各藥物投與群의 平均値에 依據한 成績은 그림 1 과 같다.

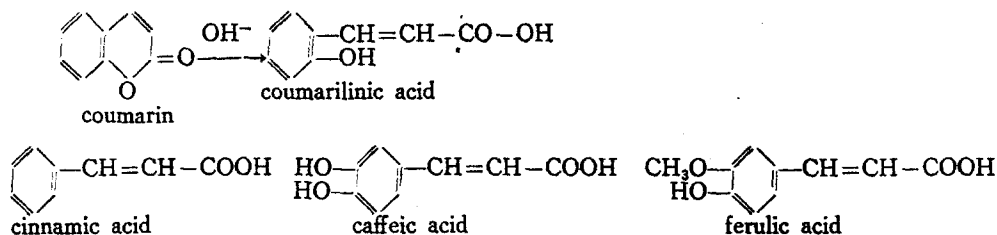
考 察

著者의 이 系統에 關한 一連의 研究에 의해 coumarin 系物質의 膽汁分泌促進效果의 基本化學構造는 그 前驅體들에 의해 表示된 效果를 比較해보면 coumarin 自身이 가장 效果가 낮고 coumarin 의 母核에 여러種의 置換體가 結合되어 있을 때 그 效果가 增加됨을 알수 있다. 이러한 關係는 다음과같은 coumarin 의 開裂反應에 의해 coumarilinic acid 가 生成되는데 이는 caffeic acid, ferulic acid 와 더불어 cinnamic acid 의 hydroxy 置換體임을 알수 있다. 따라서 cinnamic acid 는 母核上에 hydroxy 置換基가 없어 無効인 것이고 적어도 cinnamic acid 母核

FIG. 1 INFLUENCE COUMARIN SERIES COMPOUND ON BILE FLOW RATE (IN RAT)
DOSE 10mg/250g body wt.



上에 hydroxy 置換基가 하나以上 結合되어 있어야만 有效하다는 것을 알수있다.



結 論

1. coumarin 系 物質은 例外없이 膽汁分泌 促進效果를 갖는다.
2. coumarin 系 物質의 生合成 前驅體도 coumarin 系 物質과 同等 또는 그 以上の 生物學的 效果를 表示하나 cinnamic acid 는 效果를 發顯치 않는다.
3. 이들 coumarin 系物質 및 그의 前驅體들이 膽汁分泌 促進시킬수 있는 基本的인 構造는 cinnamic acid 의 芳香核에 1 個以上の hydroxy 置換基를 必要로 한다.

References

- 1) D.R. Hahn, This journal, 10, 20 (1966)
- 2) D.R. Hahn, *ibid.*, 10, 25 (1966)
- 3) Warren Steck; *Can.J. Biochem.*, 45 (12) 1995 (1967)
- 4) J.B. Harborns, *B.J.* 81, 242 (1961)
- 5) Carl C. Levy, et al., *J.B.C.* 235, 248 (1960)
- 6) T. Kosuge, et al., *ibid.*, 234, 2133 (1959)
- 7) H.V. Pechman, *Ber.*, 17, 933 (1884)
- 8) H. Pauli, et al., *Ber.*, 48, 28 (1915)
- 9) Link., *Fed. Proc.*, 4, 176 (1945)
- 10) Sonn., *Ber.*, 50, 1292 (1917)
- 11) Noyes, et al., *Org. Syn.*, 2, 75 (1952)
- 12) M.A. Sthman, *J.A.C.S.*, 65, 2285 (1943)
- 13) 一番ヶ瀬, 寺田, *日藥誌* 72, 876 (1952)
- 14) Mashall., *J.C.S.*, 107 (1915)
- 15) Houssa Keyon, *ibid.*, 2261 (1930)
- 16) Fred Tieman, et al., *Ber.*, 11, 656 (1878)
- 17) K. Reiner, et al., *Ber.*, 9, 1278 (1876)
- 18) Fred Tieman, et al., *Ber.*, 14, 2023 (1881)