

蔓蓼의 成分에 관한 研究

李 仁 蘭

梨花女子大學校 藥學大學

(Received November 10, 1977)

Ihn Rhan Lee

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120

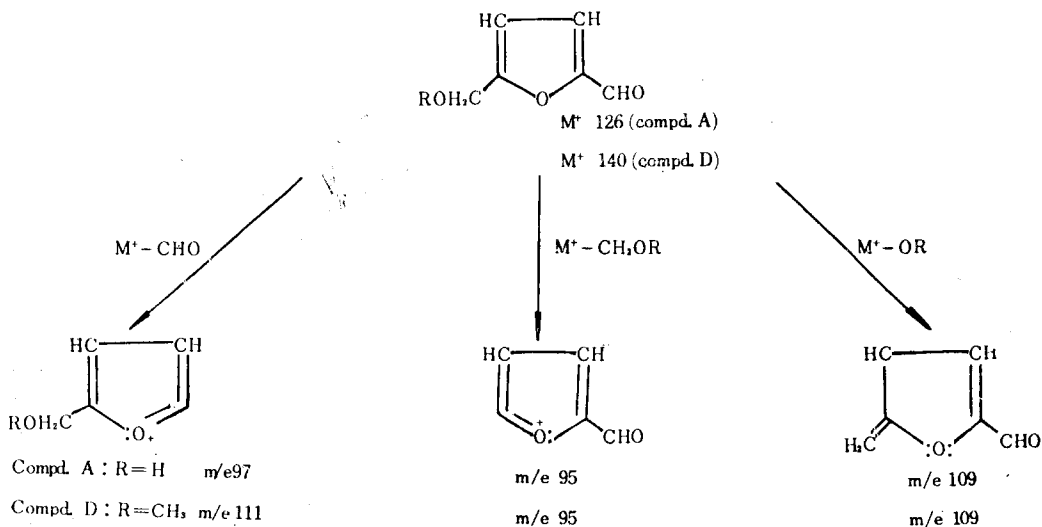
A Phytochemical Study on Components of *Codonopsis pilosulae Radix*

Abstract—Two yellowish oily liquid compounds, $C_6H_6O_3$ (A) bp 189° , n_D^{20} 1.3697 and $C_7H_8O_3$ (D) bp 164° , n_D^{20} 1.5075, were isolated from root of *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannfeldt (*Campanulaceae*). Their structures were identified as 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde(A) and 5-(methoxymethyl)-2-furaldehyde(D). The latter is a new compound among the known natural products.

蔓蓼 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannfeldt (*Campanulaceae*)는 一名 黨蓼¹⁻⁶⁾이라고 부르며, 強壯 健胃, 一切 衰弱症, 貧血 및 白血病에 有効하다고¹⁻²⁾ 하였으며, 또한 人蓼이 體質에 맞지 않을 경우 그의 代用으로 쓰이기도⁴⁾ 한다. 同屬 植物 *C. clematidea*(新疆黨蓼)의 地下部에서 alkaloid 成分으로서 codonopsine 및 codonopsinine⁷⁾과 地上部에서는 8種類의 flavonoid⁸⁾를 *C. lanceolata*(沙蓼)의 地上部에서 flavonoid⁸⁾와 地下部에서 saponin^{9,10)}을 分離報告하였을 뿐이고, 蔓蓼의 成分研究는 없다. 그리하여 上述한 藥效의 有效成分을 研究하고자 Scheme 3과 같은 方法으로 處理하여, preparative TLC와 column chromatography에 의하여 furfural 유도체 2種 compd. A, $C_6H_6O_3$, bp 189° , n_D^{20} 1.3697와 compd. D, $C_7H_8O_3$, bp 164° , n_D^{20} 1.5075를 單離하여 몇가지 化學方法과 各種 spectroscopy에 의하여, 그의 本態를 究명한 結果 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde(compd. A)와 5-(methoxymethyl)-2-furaldehyde(compd. D)임이 밝혀졌다.

5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyde(compd. A)—N반응에 음성이며, 元素分析 結果와 mass spec.의 M^+ 126에 의하여 $C_6H_6O_3$ 임을 알 수 있었다. 2,4-dinitrophenylhydrazine과 反應하여 hydrazone을 形成하며, Tollen試液에 陽性이므로 $-CHO$ group이 있고, 이는 ir의 $2860, 1690\text{ cm}^{-1}$ 의 吸收로 α, β -unsaturated $-CHO$ ¹¹⁾임을 시사한다. 그뿐만아니라 uv에서 $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 277.5 nm는 furan에 1개의 $>C=O$ group이 conjugate한 計算值 279 nm에 잘 一致하며 $NaBH_4$ 환원으로 $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 208 nm¹²⁾의 blue shift는 이 事實을 뒷받침한다. 그리고 $C_6H_6O_3$ 가 不飽和度 4

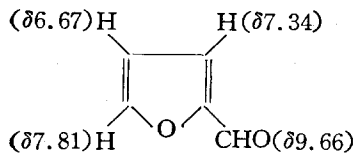
임을 감안할 때 benzene 核의 化合物은 아니며, Pb(OH)Ac 시액에 白沈이 생기며, 常法에 따라 acetylation 되므로 —OH group 이 있는 물질이며, ir 에서 ν_{OH} 3630, 3430 cm^{-1} 吸收, nmr 에 서 δ 2.41(1H, singlet), proton 이 deuteration 에 依하여 消失되고, 溫度變化(+35°→+50°)에 따 라 high field shift 되므로 —OH group 이 立證된다. 여기에서 —CHO 와 —OH group 을 除外 하면 ether 環狀化合物이며, 不飽和度 3을 考慮할 때 furan 化合物임을 알 수 있다. 또한 이것을 더욱 立證할 수 있는 것은 diazocoupling 을 하며¹³⁾, ir 에서 1530, 1440, 1220, 1030 cm^{-1} ^{14,15)} 과 nmr 의 δ 6.51, 7.22의 한쌍의 doublet (1H : 1H $\begin{matrix} H & & H \\ & \diagdown & / \\ & C=C & \\ & / & \diagdown \end{matrix}$) signal 은 典型的인 furan ring 의 AB type coupling 이다. δ 4.71(2H, singlet, —CH₂—)의 oxymethylene proton 과 δ 9.59 (1H, singlet, —CHO)의 proton 은 —CH₂OH 와 —CHO functional group 은 furan ring 에 各 各 따로 결합되었음을 뜻하며, 또한 furfural 의 特有反應인 aniline + c.HCl 에 陽性이고 mass spect.의 fragmentation peak(Scheme 1)에서 m/e 97(M⁺—CHO), m/e 95(M⁺—CH₂OH)로도 알 수 있다.

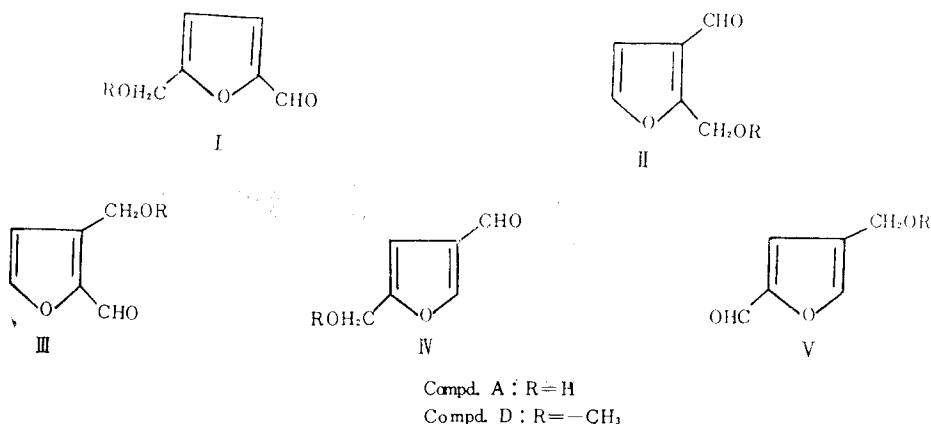


Scheme 1—Mass fragmentation of compounds A and D^{16,17)}.

따라서 —CHO 와 —CH₂OH 가 furan 에 結合되어 있는 可能構造를 提示하면 Scheme 2의 構造(I)~(V)와 같다.

그러나 δ 6.51과 δ 7.22의 coupling const. J=4.0 cps는 furan 의 C₂, 3, 4, 5의 proton coupling const.의 J_{3,4}=3.5¹⁸⁻²⁰⁾(J_{2,3}=1.8, J_{2,4}=0.8, J_{2,5}=1.6)에 가 까우며, 또한 구조식(I)은 A/B coupling 을 하고있는 두 proton 의 chemical shift 의 差 $\Delta\nu$ =71cps는 豫測되는 C₃~C₄ 의 proton 의 $\Delta\nu$ =67 cps(C₄~C₅의 것의 $\Delta\nu$ =114 cps)에 가깝다. 따라서 Scheme 2의 可能構造(I)~(V)중에서 (I)의 構造 즉 compd. A가 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde 로 判





Scheme 2—Possible structures of compound A C₆H₆O₃ and compound D C₇H₈O₃.

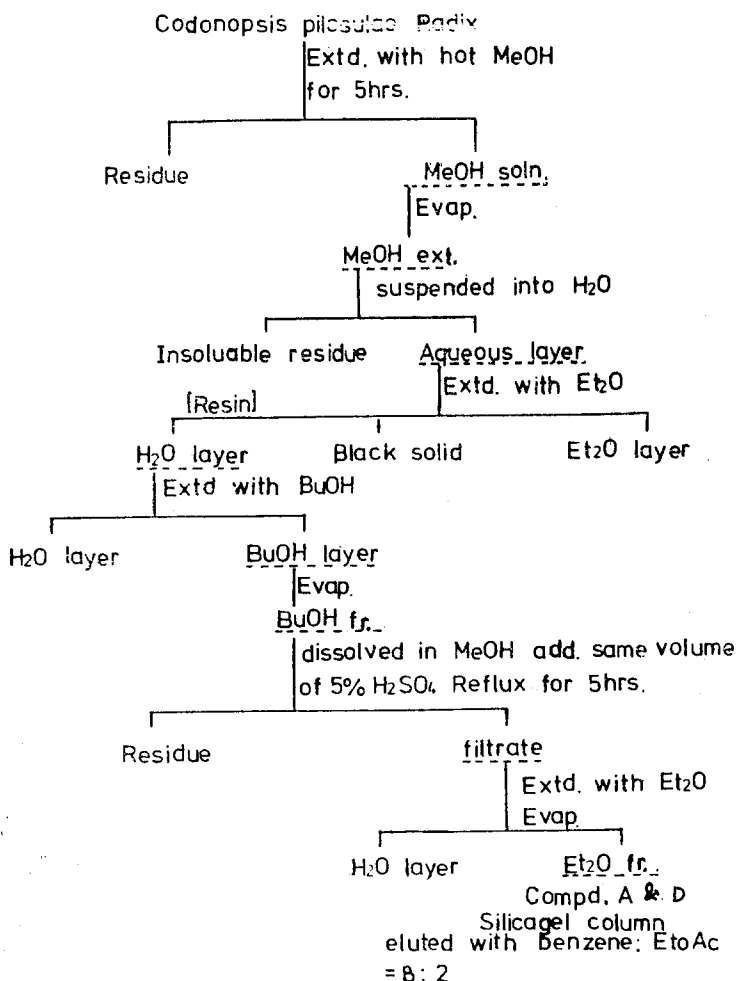
明되었다. 그리고 이 物質은 濃度를 희석시켰을 때 3430 cm⁻¹ O—H stretching 이 3630 cm⁻¹과 比較해서 弱해지는 정도가 相對的으로 현저한 것으로 미루어 intermolecular hydrogen bonding²¹⁾ 을 하고 있다.

5-(Methoxymethyl)-2-furaldehyde(compd. D)—compd. D 는 여러가지 化學反應이 compd. A 와 같은 反應을 하며, spectrum 測定에서도 furfural 化學構造의 特徵이 類似한 結果를 보았다. 다만 化學反應과 spectrum 에서 compd. D 는 몇가지의 相異點을 나타내었다. 즉 compd. A 는 Pb(OH)Ac 에 白沈과 acetylation 이 되는 反面에 compd. D 는 이러한 反應에는 음성이다. nmr 에서 δ3.42(3H, —CH₂OCH₃, singlet)와 δ4.52(2H, —CH₂OCH₃ singlet)는 —CH₂OCH₃의 oxymethylene 의 各各의 proton signal 등이 나타났으나 deuterium nmr 에서 proton signal 의 消失은 볼 수 없었으며, 또한 ir 에서 compd. D 는 ν_{OH} 의 吸收는 나타나지 않았으며, ν_{OCH₃} 2950 cm⁻¹에서 分裂된 吸收는 이 事實을 뒷받침한다. compd. D 의 mass spect.의 주요 fragmentation peak 에서 (Scheme 1), M⁺ 140, m/e 111(M⁺—CHO), m/e 95(M⁺—CH₂OCH₃)는 furan ring 에 結合된 獨立된 functional group 임을 알 수 있다. 즉 compd. A 의 —CH₂OH radical 대신에 compd. D 는 —CH₂OCH₃ functional group 을 가진 것으로 밝혀진다(Scheme 2). 따라서 compd. D 는 5-(methoxymethyl)-2-furaldehyde 로 判明되었으며, 이 物質은 天然物에 서는 처음으로 單離된 것으로 思料된다.

實 驗

抽出—市販 蔓蓼 5 kg 을 Scheme 3과 같이 MeOH 로 抽出하여 그의 Ext.를 수층에 浮遊시킨 다음 Et₂O 에 分配시켜서 Et₂O 可溶性分을 完全히 除去한 다음, BuOH 로 抽出하여 BuOH 層을 糖反應이 나타나지 않을 때까지 여러번 물로 씻어 水層을 分離 除去하고 減壓 濃縮시켜 BuOH Ext. (115.2 g)를 얻었다. 그 중 57 g 을 다시 MeOH 에 녹이고 같은 量의 5% H₂SO₄로 5時間 reflux 하여 加水分解시켰다. 加水分解物의 濾液을 Et₂O 處理하여 Et₂O 分割의 Ext. (8.65 g)를 얻었다(Scheme 3).

silica gel TLC 에서 전개제 benzene: EtOAc=8 : 1와 10% H₂SO₄를 發色시약으로 써서 6가지 物質을(Rf 0.093, 0.143, 0.193, 0.313, 0.373, 0.476) 確認하였으며(Fig. 1), 한편 加水分解



Scheme 3—Extraction and isolation of compounds A and D from *Codonopsis pilosulae Radix*.

處理한 Et₂O Ext.와 BuOH Ext.를 TLC 한 結果 6가지 物質의 分離現狀(Rf 값)의 變化를 볼 수 없었다. 따라서 分離된 物質들은 해당체가 아니며, 加水分解와 無關한 物質임을 알 수 있었다.

Compd. A와 D의 分離 및 精製—Et₂O Ext.을 preparative TLC(silicagel G plate, 20×20 cm×0.25 mm)로 6가지 物質中 Rf 0.093(compd. A)과 0.313(compd. D)를 分離하였다.

一段 分離한 物質을 hexane 으로 씻어 남아있는 脂肪을 除去하고 다시 MeOH 로 washing 하여 MeOH 可溶物質을 低溫減壓濃縮하여 芳香性이 있는 微黃色의 油狀 物質을 各各 얻었다.

純度を 確認하기 위하여 glc(carrier gas: N₂, column: OV-17, program. temp.: 175~250°C, program. rate 10 cm/min., Flow rate: 40 m/min.)에서 compd. A 는 Rt. 10.1 min.와 compd. D 는 Rt. 7.9 min.의 物質들이 있으나 서로 混在하고 있어, silica gel column(1.2×60 cm)에서 chromatography를 3회 반복하여 compd. A와 D의 Rt. 10.1 min.와 Rt. 7.9 min.을 純粹하게 各各 얻었다. 이 두가지 物質들은 芳香性이 있는 黃色 油狀 液體로 들, MeOH, EtOH 에도 잘

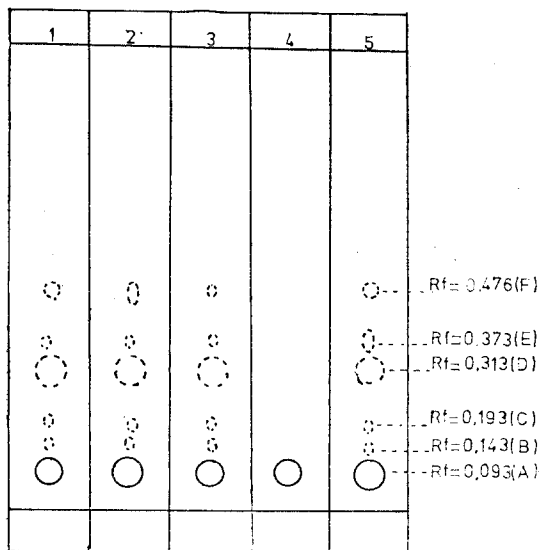


Fig. 1. Thin layer chromatogram of samples (1), (2), (3), (4) and (5).

Solvent system: Benzene: EtOAc(8:2)

Color reagent: 10% H₂SO₄(100°C)

Sample.: (1) : BuOH Ext.

(2) : (1)+(3)

(3) : Hydrolyzate of (1)

(4) : Compound A(Rf=0.093)

(5) : (1)+(3)+(4)

3630 cm⁻¹의 ν_{OH}는 그대로 있으나 3430 cm⁻¹의 H bonded O—H stretching은 그에 대하여 相對的으로 顯著히 弱해졌다.

nmr: TMS를 internal standard로 하고 CDCl₃용액에서 測定하였다.

δ2.41(1 H, —CH₂OH, singlet), δ4.71(2 H, —CH₂OH singlet), δ6.5(1 H,

doublet), δ7.22(1 H, C=C, doublet), δ9.59(1 H, —CHO, singlet). decoupling 試驗에서 δ6.5와 δ7.22는 相互 coupling이 일어났음을 보았다. 그리고 deuterium 處理時 δ2.41의 proton signal이 消失되었으며, 溫度變化(35°→50°)時 δ2.21로 highfield shift를 하였다.

ms: 直接導入法으로 測定하였다. M⁺ 126(C₆H₆O₃), m/e 109(M⁺—OH), 97(M⁺—CHO), 95(M⁺—CH₂OH) peak가 强하게 나타나며, 그밖에 m/e 85, 83, 81, 71, 69, 57, 55, 43, 41, 39, 32, 28 등의 fragmentation peak가 나타났다.

Compd. D

uv, ir, nmr, mass의 spectrum 條件은 compd. A와 같이 하여 測定하였다.

uv : λ_{max}^{MeOH}=276.5, 271.5 nm이었으며, NaBH₄로 환원시킨 結果 λ_{max}^{MeOH}=209.5 nm의 short wave length로 shift하였다.

녹으며, benzene, EtOAc에도 잘 녹는다.

元素分析結果 compd. A는 C 57.8%, H 4.81%, N 0%로서 C₆H₆O₃에 對한 理論值 C 57.1%, H 4.76%와 잘 一致한다.

또한 compd. D는 C 56.1%, H 5.25%, N 0%로서 C₇H₈O₃에 對한 理論值는 C 60.00%, H 5.71%이다.

Compd. A와 D의 spectrum—

Compd. A

uv: =277.5, 271.5 nm이며, NaBH₄로 환원시킨 結果, λ_{max}^{MeOH}=208.4 nm로 short wave length shift를 하였다.

ir: CHCl₃용매의 5%와 10%의 용액을 각각 측정하였다(reference: air, thickness: 0.1 mm).

ν_{OH} 3630 cm⁻¹, 3430 cm⁻¹(H-bonded)

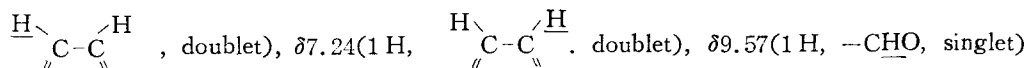
ν_{CH} 3030 cm⁻¹(aromatic), 2940 cm⁻¹(aliphatic), 2860 cm⁻¹(aldehydic), 760(furan ν_{CR}의 out of bending)

ν_{C-O-C} 1440, 1320, 1030 cm⁻¹(furan의 vinyl ether) 930 cm⁻¹등이다.

濃도를 희석시켰을 때 (10%→5% soln.)

ir : CHCl_3 용매의 5%와 10%의 용액을 각각測定하였다(reference air, thickness 0.1 mm).

ν_{CH} 3030(aromatic), 2990(aliphatic), 2860(aldehydic), 760(furan ν_{CH} 의 out of bending)
 ν_{OCH_3} 2950(약간 分裂되었다). $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, $\nu_{\text{C-O}}$ 1530, 1440, 1230, 1030(furan 의 vinyl ether)
 nmr: δ 3.42(3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, singlet), δ 4.52(2 H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, singlet), δ 6.54 (1 H,



compd. D도 compd. A와 같이 decoupling 시험에서 δ 6.5와 δ 7.22의 相互 coupling 이 일어났음을 보았으며, deuterium 處理時 proton signal 의 消失이라던가 溫度 變化에 따른 shift 하는 것을 볼 수 없었다.

ms: M^+ 140($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$), m/e 111($\text{M}^+ - \text{CHO}$), 109($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 95($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$) 등의 peak 가 주로 나타났으며, 그밖에 m/e 81, 57, 55, 45, 43, 41, 39, 36, 31, 29 등의 fragmentation peak 가 나타났다.

이 論文은 1977年度 產學協同財團에서 支給된 研究費에 의한 것이며, 同財團에 대하여 사의를 표하는 바이다.

文 獻

1. 許鴻源, 常用中藥之研究, 行政院 衛生署 中醫藥委員會 叢書 第一集, 永盛印刷有限公司, 台灣, 1972, p-66.
2. 李樹猷, 現代中藥之研究, 正中書局, 台灣, 1970, p-673.
3. 佐藤潤平, 漢藥의 原植物, 學振刊, 東京, 1959, p-360.
4. 李尙仁, 本草學, 醫藥社, 서울, 1975, p-146.
5. Illustrated Encyclopedia of Fauna & Flora of Korea, Vol. 5, Tracheophyta 文教部, 서울 1965, p-1150.
6. Index Kewensis, Plantarum Phanerogamarum (OXONII), 1926-30, p-55.
7. S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov and S.Y. Yunuscov, *Khim Prirodn Soedin.*, 6, 606 (1969).
8. M.R. Yagudaev, S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov and S.Y. Yunuscov, *Khim. Prir. Soedin.*, 8, 495 (1972).
9. H.S. Yang, S.S. Choi, B.H. Han, S.S. Kang, and W.S. Woo, *J. Pharm. Soc. Korea*, 19, 209 (1975).
10. B.H. Han, S.S. Kang, and W.S. Woo, *ibid.*, 20, 145 (1976).
11. K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden Day, Tokyo, 1962, p-43.
12. E.E. Stern, and C.I. Timmons, Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry, 3rd. Ed., Edward Arnold, London, 1970, p-165.
13. E. Stahl, Thin-layer Chromatography, 2nd. ed., George Allen & Unwin, London, 1975. p-866.
14. K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden Day, Tokyo, 1962, p-52.
15. J. Ediduss, D.O. Lolyu, and V.A. Grinvalde, *Latv PSRZ-nat Akad. Vestis*, 2, 18 (1970).
16. E.D. Loughran, E.M. Wewerka and C.J. Hammons, *J. Heterocyclic Chem.* 9, 57 (1972).
17. G. Spittler, Massenspektrometrische Struktur analyse Organischer Verbindungen, Verlag chemie, Bergst, 1966, p-168.
18. R.J. Abraham and H.J. Bernstein, *Can. J. Chem.* 39, 216 (1961). (in Mathieson D.W., *Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemistry.*, Academic Press, Yew York, 1967, p-188.

p-256).

19. R.M. Silverstein, C.G. Bassler and T.C. Morrill, Spectrometric Identification of Organic Compounds 3rd. ed., Wiley, New York, 1974, p-270.
20. C.J. Creswell, O.A. Runquist and M.C. Malcolm, Spectral Analysis of Organic Compounds 2nd. ed., Longman, Britain, 1972, p-322.
21. L.M. Jackman, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London, 1964, p-66.