

# 臺灣產繖形科植物有效成分之研究

## 牡丹人參(*Peucedanum japonicum* Thunb.)根部 之Coumarin成分研究(2)

### New Coumarin—Peucedanol之構造

顏焜熒

臺北醫學院 藥學系 生藥化學研究室

牡丹人參；牡丹防風(*Peucedanum japonicum* Thunb.)爲大形多年生草本植物，除梢端有短軟毛外，其餘的部份平滑無毛。根部很粗，頸部有纖維，莖高60—100公分，分歧，中實。甘偉松教授稱之爲「防葵」。

著者於前報，由野柳採集之本植物乾燥根之乙醚抽取液中，游離 bergapten<sup>1)</sup>，此次繼前之研究，又游離 hamaudol<sup>2)</sup>，與一種新 coumarin，更分離出含 khellactone 母核之 coumarin 類似混合物之結晶。將上記新 coumarin 命名爲 pencedanol(I)，並將其構造〔6-(2,3-dihydroxy-3-methylbutyl)-7-hydroxycoumarin〕之決定過程敘述如下。

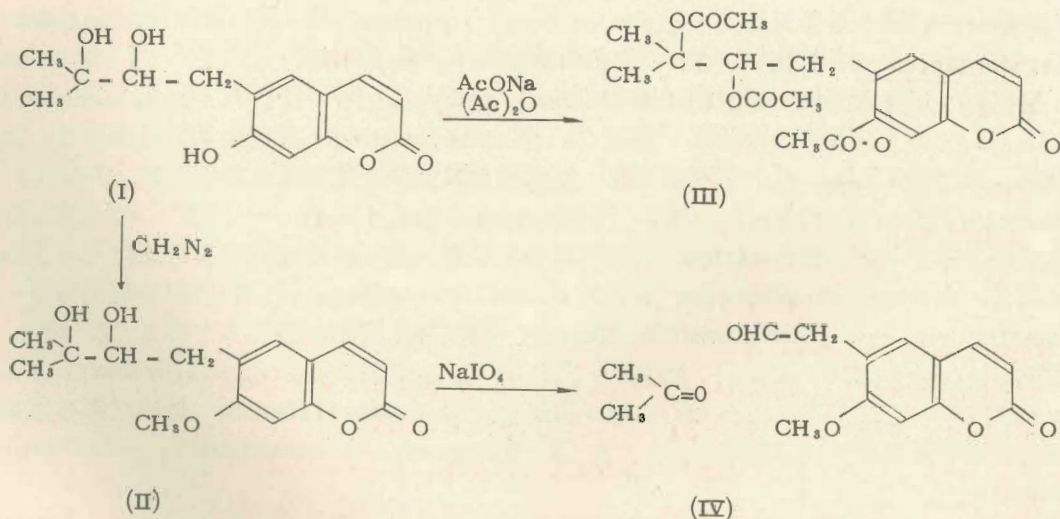
Peucedanol(I)，m.p. 174—175°，無色針狀結晶，組成C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>右旋光性(〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.2°)紫外線下發青紫色螢光。鹼性水溶液冷時很快的溶解，溶液呈黃色。乙醇溶液之F.CI。試液反應陰性，但是millon 試藥和 phosphomolybdic acid—ammonia 試液呈陽性反應。因此認爲其具有 Phenol 性之氫氧基。UV spectra 具 umbelliferone 誘導體相類似之 curve，IR spectra 顯示具氫氧基，lactone carbonyl，benzene 核。(I)用 diazomethane methylation 生成 m.p. 136—137° 之 monomethylether C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>(II)，(II)無 phenol 性質。又將(I)用無水醋酸，醋酸鈉 acetylation，得 m.p. 115—116° 之 triacetate C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>(III)，由上之事實及分子式，證明(I)爲 umbelliferone 之衍生物，並接有 C<sub>3</sub> 之側鏈，側鏈上有二個 alcohol 性之氫氧基存在。爲了檢討其側鏈上氫氧基之相互位置，乃將(I)之 monomethylether(II)用 NaIO<sub>4</sub> 處理，得到 acetone 及 m.p. 166—168°，C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> 之白色結晶性物質。本物質用 carbonyl 試藥呈陽性反應，用 Fehling 試液有還原作用，IR spectra 與昔，由 *Angelica pubescens* 根之新 coumarin—angelol<sup>3)</sup> 經稀硫酸分解所得 6-formylmethyl—7-methoxycoumarin(IV)一致。與其標品混融，融點未下降。(II)與 NaIO<sub>4</sub> 作用有 acetone 和 CHO—CH<sub>2</sub>—基生成，乃證明(I)之側鏈具有 2,3-dihydroxy-3-methylbutyl。另一方面，本反應有(IV)生成，可證明(I)之 umbelliferone 母核之第6位接有側鏈。由此我們可決定(I)之構造爲 6-(2,3-dihydroxy-3-methylbutyl)-7-hydroxycoumarin。

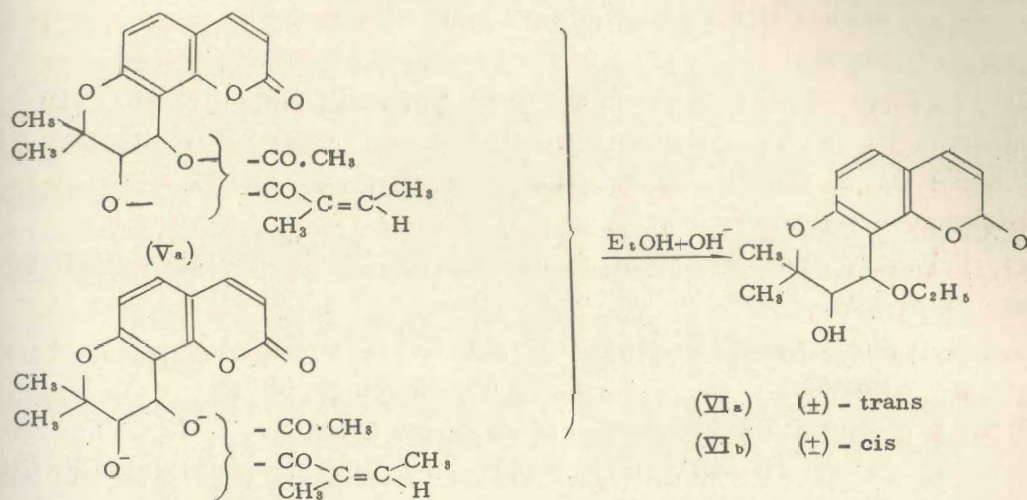
N.M.R. spectra 也與(I)之構造完全適合即於 2.35 及 3.74 之 doublet (各 1H, J=9.5 cps) 相互爲 coumarin 核之 4 和 3 位之 proton，於 2.45 及 3.03 之 singlet (各 1H

是屬於 *para* 位之芳香核 proton。て 6.72(2H) 及 5.73(1H) 爲中心具 ABX 型 signal 是  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{OH}$ ，て 8.37 之 singlet (6H) 是屬於側鏈末端之  $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$ ，另外尚有 3 個氫氧基之 proton 爲て 2.12 處 broad 之 signal。

其次，coumarin (V) 用薄層色層分析法得單一點，另經 silica gel column chromatography 精製後，用乙醇反復再結晶，m. p. 90—96°，其融點之 interval 不能再小，組成爲  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 。右旋光性 ( $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$ )。(V) 用 1 N 之乙醇性鹼皂化。酸性部份生成物爲 angelic, tiglic 和 acetic acid；中性部份生成物爲 m. p. 166—167°， $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$  (VIa) 及 m. p. 145—146°， $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$  (VIb) 二物質。此二物無旋光性，(VIa) 與由 peuformosin 所得之 (+)-trans-ethylkhellactone 之 IR, NMR spectra 一致。相異點爲融點較高及不具旋光性質。因此可推想 (VIa) 爲 (+)-trans-ethylkhellactone (A) 和其左旋體之 racemic 體。所以由 anomalin 得到之 (-)-trans-ethylkhellactone 與 (A) 之等量混合物，用乙醇再結晶，m. p. 166—167°，與 (VIa) 混融，融點未下降。由上面之事實證明 (VIa) 爲 (±)-trans-ethylkhellactone。同樣可證明 (VIb) 爲由 (-)-cis-ethylkhellactone 及其右旋體之標品等量混合所作之 (±)-cis-ethylkhellactone 完全一致，另 (VIa) 及 (VIb) 爲相互之光學活性體有較高之融點。由此認爲此二物爲形成 racemic 化合物。

由上證明 (V) 爲具 peuformosin 相同之 khellactone 母核，此和上記之酸所成 diester 之混合物。(V) 爲 acetic acid 和  $\text{C}_6$  之不飽和酸各 1 分子組成，但 (+)-khellactone 和 ester 結合之物丁度一致，以證明 (V) 爲 acetyl-angeloylkhellactone (Va) 及 acetyl-tigloylkhellactone (Vb) 之混合物。(V) 皂化時生成之 tiglic acid 爲 angelic acid 之同分異構物 (isomer)。但 (V) 之 NMR spectra 具有屬於 tigloyl 基之 olefineproton 和 methyl 基，其 signal 爲與 angeloyl 基具有相同之強度，所以 tiglic acid 於最初就存在之物。另 (V) 是右旋光性，此皂化生成 (VIa) 及 (VIb) 之 racemic 體，因此 (Va) 和 (Vb) 具有其相同母核，但互成立體的對掌體。因爲認爲其彼此成 epimer 之混合物，但到現在爲止，還未有游離出 (Va) 及 (Vb)，何時才能有，則未能知道。





## 實 驗 部 份

Peucedanum japonicum Thunb. 根之抽取及物質之游離：

民國五十四年六月由台北縣野柳採集牡丹人參之乾燥根 2.12Kg 細切後，用 ether (乙醚) 冷浸十五天，浸液濃縮，得 70ml 之暗褐色油狀物，用 petr.-ether 處理後，所得結晶性不溶部用 EtOH 處理將濾液和粗結晶分開。此濾液用 silica gel column chromatography [n-hexane:AcOEt (3:1)] 得到 bergapten, hamaudol, peucedanol (I)，上述之粗結晶用 silica gel column chromatography [n-hexane:AcOEt (3:1)] 精製，EtOH 再結晶，而得 coumarin (V)。

Bergapten：用 EtOH 再結晶，白色針狀結晶，收量 120mg

m. p. 187—189°，Anal. Calcd. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>：C, 66.67；H, 3.73

Found：C, 66.77；H, 3.48

IR spectra 與 bergapten 之標品一致，與標品混融，融點未下降。

Hamaudol：用 EtOH 再結晶，白色針狀結晶，收量 80mg

m. p. 196—197°，Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>：C, 65.21；H, 5.84

Found：C, 65.09；H, 6.00

IR spectra 與 hamaudol 之標品一致，與標品混融，融點未下降。

Peucedanol (I)：用 EtOAc 再結晶，白色針狀結晶，收量 250mg

m. p. 174—175°，[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.2° (c=0.57, EtOH)

Anal. Calcd. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>：C, 63.62；H, 6.10

Found：C, 63.69；H, 6.26

紫外線下發強的青色螢光。F. Cl<sub>2</sub> 試液反應陰性，millon 試液和 phosphomolybdic acid-ammonia 試液反應陽性，IR cm<sup>-1</sup>：ν<sub>O-H</sub> (alcoholic) 3350, 3260；ν<sub>O-H</sub> (phenolic)

3100-2700；ν<sub>C=O</sub> 1700, 1675；ν<sub>C=C</sub> (arom.) 1625, 1575, 1495

(I) - Triacetate :

(I) 50mg 用  $(Ac)_2O$ ，無水  $AcONa$  作 acetylation，再用  $EtOH$  再結晶，白色針狀結晶，收量 70mg，m. p. 115—116°

Anal. Calcd.  $C_{20}H_{22}O_8$  : C, 61.53; H, 5.68

Found : C, 61.49; H, 5.94

NMR ( $\tau$ ): 2.40, 3.65 (2H, doublet,  $J=9.5$  cps,  $\underline{CH=CH}$ ); 2.66, 2.91 (2H,  $2 \times$  aromatic H); 4.52 (1H, quartet,  $\underline{CH-CH_2}$ ); 7.15 (2H, multiplet,  $\underline{CH-CH_2}$ ); 7.61, 8.04, 8.11 (9H,  $3 \times OCOCH_3$ ); 8.43, 8.47 (6H,  $2 \times C-CH_3$ )

(I) - Monomethylether :

(I) 150mg 於乙醚中，被浮游  $CH_2N_2$  methylation，用  $EtOH$  再結晶，白色針狀結晶，收量 140mg，m. p. 136—137°.

Anal. Calcd.  $C_{15}H_{18}O_6$  : C, 64.73; H, 6.52

Found : C, 65.02; H, 6.55

NMR ( $\tau$ ): 2.40, 3.82 (2H, doublet,  $J=9.5$  cps  $\underline{CH=CH}$ ); 2.67, 3.24 (2H,  $2 \times$  aromatic H); 6.35 (1H, multiplet,  $\underline{CH-CH_2}$ ); 7.26 (2H, multiplet,  $\underline{CH-CH_2}$ ); 6.12 (3H  $O-CH_3$ ); 7.30 (2H, broad,  $2 \times OH$ ); 8.71, 8.75 (6H,  $2 \times C-CH_3$ )

(I) - Monomethylether 於  $NaIO_4$  中之氧化，

(I) - monomethylether 130mg 溶於 50%  $EtOH$  加入含 50%  $EtOH$  之 220mg  $NaIO_4$  攪拌，數分，有白色綿狀結晶析出，於室溫下放置 1 小時後，反應液分成 2 份。其一方面用倍量之水蒸餾，餾出液加入 2,4-dinitrophenylhydrazine，黃色針狀結晶析出，用  $EtOH$  再結晶，黃色微細針狀結晶，收量 25mg，m. p. 124—125°.

Anal. Calcd.  $C_8H_{10}O_4N_4$  : C, 45.38; H, 4.23; N, 23.52

Found : C, 45.43; H, 4.47; N, 23.81

IR spectra 與 acetone-2,4-dinitrophenylhydrazone 之標品一致。與標品混融，融點未下降。

上記分成 2 份之另一份反應液，用  $AcOEt$  抽取， $AcOEt$  層用水洗，乾燥後，除去  $AcOEt$ ，白色結晶性物質析出，silica gel column chromatography ( $CHCl_3$ ) 精製，用  $C_6H_6$  再結晶，白色針狀結晶，收量 28mg，m. p. 166—168°.

Anal. Calcd.  $C_{12}H_{10}O_4$  : C, 66.05; H, 4.62

Found : C, 66.10; H, 4.85

IR spectra 與 formylmethyl-7-methoxycoumarin-6-acetaldehyde 之標品一致，與標品混融，融點未下降。

Coumarin (V) :

Silica gel column chromatography [ $n$ -hexane: $AcOEt$  (3:1)] 精製，用  $EtOH$  再結晶，T. L. C 為單一點，白色針狀結晶，m. p. 90—96°， $[\alpha]_D^{25} + 35.0^\circ$  ( $c=0.77$ ,  $EtOH$ )

Anal. Calcd.  $C_{21}H_{22}O_7$  : C, 65.27; H, 5.74

Found : C, 65.14; H, 6.02

(V) 之 1N- $EtOH$  性  $NaOH$  加水分解 :

(V) 500mg 加入 1N- $EtOH$  性  $NaOH$  20ml 中，於室溫下攪拌 5 分鐘後，80ml 之水加

入 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 使呈酸性，用乙醚抽取，乙醚層用 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液抽取後，乙醚層用水洗，乾燥，去乙醚，有黃色結晶性物質析出，通 silica gel column chromatography [ n-hexane: AcOEt, (2:1) ] 得 (±)-cis-ethylkhellactone (VI<sub>b</sub>) 和 (±)-trans-ethylkhellactone (VI<sub>a</sub>)。

上記 NaHCO<sub>3</sub> 層用 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 酸性化，乙醚抽取，乙醚層用水洗，乾燥後，去乙醚，特異臭味之油狀物殘留，此殘留物中和後，依 p-phenylphenacyl ester 方法，通 silica gel column chromatography [ n-hexane: AcOEt, (9:1) ] 得 p-phenylphenacyl angelate, p-phenylphenacyl tiglate 及 p-phenylphenacyl acetate。

(±)-cis-Ethylkhellactone (VI<sub>b</sub>): 用 AcOEt 再結晶，白色柱狀結晶，收量 70mg·m.p. 145—146°。

Anal. Calcd. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.19; H, 6.25

Found: C, 66.48; H, 6.50

IR 及 NMR spectra 與 cis-ethylkhellactone 一致，與 (-)-cis-ethylkhellactone 之標品混融，m.p. 122—145°，(+)-cis- 與 (-)-cis-ethylkhellactone 等量混合再結晶得 racemic 化合物，混融，融點未下降。

(±)-trans-Ethylkhellactone (VI<sub>a</sub>): 用 AcOEt 再結晶，白色柱狀結晶，收量 80mg·m.p. 166—167°。Anal. Calcd. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.19; H, 6.25

Found: C, 66.41; H, 6.25

IR 及 NMR spectra 與 (+)-trans-ethylkhellactone 一致，與 (+)-trans-ethylkhellactone 之標品混融，m.p. 150—156°，(+)-trans- 與 (-)-trans-ethylkhellactone 等量混合物再結晶得 racemic 化合物，混融，融點未下降。

P-Phenylphenacyl angelate: n-hexane 再結晶，白色鱗片狀結晶，m.p. 87—88°，(lit. m.p. 87—88°)，與 p-phenylphenacyl angelate 標品混融，融點未下降。

P-Phenylphenacyl acetate: 用 n-hexane-AcOEt 混液再結晶，白色鱗片狀結晶，m.p. 110—111°，(lit. m.p. 109—110°)，與 p-phenylphenacyl acetate 之標品混融，融點未下降。

P-Phenylphenacyl tiglate: 用 EtOH 再結晶，白色板狀結晶，m.p. 103—104° (lit. 103—104°)，與 p-phenylphenacyl tiglate 之標品混融，融點未下降。

### 參考文獻

- 1) Kun-ying Yen et al: Journal of the Taiwan Pharmaceutical Association, 18, No. 2, 75 (1966)
- 2) 秦清之，新田：日本藥學雜誌，80, 742 (1960)；  
新田：日本藥學雜誌，85, 55 (1965)
- 3) 秦清之，小澤貢：日本藥學雜誌，88, 283 (1968)

## 誌 謝

本研究蒙本學院徐院長千田博士之支持，及京都大學秦清之博士等人之協力合作，京都大學新宮徹朗博士 NMR spectra 之測定，京都大學元素分析中心之諸先生代測及本院自然會全體會員採集之助，在此一併致謝。

本研究蒙「國家長期發展科學委員會」之補助，深表謝意。

### Summary

#### The Chemical Constituents Study on Umbelliferous Plants in Taiwan

##### On the Coumarins of the Roots of *Peucedanum japonicum* Thunb. (2)

##### The Composition of New Coumarin--Peucedanol

By

Kun Ying Yen

( Taipei Medical College )

The ether extract of the root of *Peucedanum japonicum* Thunb. afforded a new coumarin, peucedanol (I),  $C_{14}H_{16}O_5$ , mp.  $174-175^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{27} + 31.2^\circ$  and a crystalline compound (V),  $C_{21}H_{22}O_7$ , mp.  $90-96^\circ$ . Peucedanol has three hydroxyl groups, one of which is phenolic. Oxidation of mono-O-methylpeucedanol (II) with sodium periodate yielded 6-formylethyl-7-methoxy-coumarin (IV) with the formation of acetone, indicating that the structure of (I) must be presented as 6-(2,3-dihydroxy-3-methylbutyl)-7-hydroxycoumarin.

The compound (V) was presumed to be a mixture of acetyl-angeloylkhellactone (Va) and acetyl-tigloylkhellactone (Vb) from NMR spectrum and the composition of (V), and from the fact that treatment of (V) with ethanolic sodium hydroxide yielded ( $\pm$ )-cis-(VIb) and ( $\pm$ )-trans-ethylkhellactone (VIa), and angelic, tiglic and acetic acids.