

關於日本產及中國產白芷之COUMARIN成份

藥學系 顏焜熒

The crude drug Chinese Byaku-shi, the dried root of *Angelica dahurica* BENTH. et Hook. var. *Pai-che* KIMURA, HATA et YEN (Umbelliferae,) afforded five kinds of furocoumarins, oxypeucedanin(I), isoimperatorin(II), imperatorin(III), phellopterin(IV) and byak-angelicin(V), and Japanese Byaku-shi, the dried root of *A. dahurica* BENTH. et Hook var. *dahurica*, afforded I, III and IV in addition to V and byakangelicol (VI), which had been found first by Noguchi from the same drug, by the process shown in Chart 1:

In the present experiments, it was found that through column chromatography over silicic acid (Malinckrodt) VI was converted into V by the opening of the epoxide ring in the side chain. By thin-layer chromatography, a spot identified as VI was detected from the ether extract of Chinese, Byaku-shi but V was not detected, contrary to the result mentioned above.

Therefore, it is considered that almost all of V isolated from Chinese Byaku-shi had originally been contained in the drug in the form of VI.

The present result seems to support the proposal of kimura and others assigning a local variety of *A. dahurica* BENTH. et Hook. for the original plant of Chinese Byaku-shi.

白芷自古於漢方上賞用為風邪、頭痛、鼻炎、齒痛等鎮痛鎮靜藥，在中國除了藥用之外也盛用於香料、調味料，它栽培於中國之中部及華北一帶，日本產白芷(和白芷)主要栽培於奈良縣及北海道一帶之Yoroigusa(繖形科)之根乾燥所得，本來學名為 *Angelica glabra* MAKINO (*Udomodohi*)，但近年被改為 *A. dahurica* BENTH. et Hook. 也有人把舊學名 *A. glabra* MAKINO 改為 *A. dahurica* BENTH. et Hook. 之 Synonym，至於是否恰當尚未定論，中國產白芷(唐白芷)按其產地有種種之市場名稱，其中浙江省杭州產之「杭白芷」及四川省產之「川白芷」具有代表性，而前者品質最好。唐白芷之原植物過去有種種學說，按中藥誌「杭白芷」相當於 *A. dahurica* BENTH. et Hook. (*Yoroigusa*)，「川白芷」相當於 *A. anomala* LALL. (*Ezo-no-Yoroigusa*)，但最近木村等做各種唐白芷根及其地上部有關之形態學研究，結果認為唐白芷之原植物為 *Yoroigusa* 之地方性變種，故新命名為 *Kara-Byakushi*, *Angelica dahurica* BENTH. et Hook. var. *pai-chi* KIMURA, HATA et YEN，因此 *Yoroigusa* 之學名稱為 *A. dahurica* BENTH.

et Hook. var. *dahurica*

關於白芷類生藥之成分野口氏分離白芷得二種Furo-coumarin命名為byak-angelicin, byak-angelicol, 且決定其化學構造式，又自Yoroigusa果實分離出byak-angelicin以外有 Phellopterin, imperatorin 三種成分，至於唐白芷成分之研究尚無報告出見，作者把唐白芷 Coumarin 成分研究明白，同時與和白芷成分做一比較而分析二者之成分得到如下結果。

唐白芷(四川產)及和白芷(奈良產)之 Ether-extract 按Chart 1.所示方法處理後，由唐白芷得 oxypeucedanin(I), isoimperatorin (II), imperatorin(III), phellopterin (IV) 及 byak-angelicin (V)。又自和白芷得到已知之 byak-angelicol(VI)及 V外新得 III IV 及 I，以上之 I II V 及 VI 經與標品混融及 I.R 吸收比較而確定。III 及 IV 雖未經與標品混融，但經測驗點，組成 I. R. 外，又把 III 誘導成 Xanthotoxin, alloimperatorin, 及其 methyl-Ether derivatives 後，分別與標品混融，及經用 Chromic acid 氧化得 Acetone。而 II 經誘導成 5-methoxy-8-hydroxy-psoralen, isopsoralen 後分別與標品混融，加

質後與 dihydrophellopterin 混融。證明Ⅲ與Ⅳ分別為 imperatorin 及 Phellopterin。

由和白芷分離之物質中Ⅲ及Ⅳ得如上述野口氏由 Yoroigusa 果實分離之成分，但由根得到的尚屬初次。和白芷和唐白芷在生藥形態上有顯著之差異，地上部之形態勉强相似，如上所記木村把二者之關係認為是原植物之地方性變種，但關於 Coumarin 成分發現很多共同點，有關原植物之見解因此得到支持。

又Ⅵ之粗製品於珪酸 (Mallinckrodt, 以下同樣) Column Chromatography 下用 Chloroform 展開時，物質之移動相當緩慢，經長時間展開後也得不到Ⅵ，在 Column 之殘留黃色吸着帶用 Ethanol 溶出，得多量之Ⅴ，因此用精製之Ⅵ於同條件下做追試結果確認為Ⅵ變化為Ⅴ，但Ⅵ經數小時珪酸吸着後，用 Ethanol 溶出時，未見物質之變化得回收Ⅵ，此現象表示Ⅵ經長時間和珪酸接觸時其側鎖之 epoxide ring 裂開所致，Ⅰ和Ⅵ同樣持有 epoxide 但未見同樣之現象，可能Ⅰ比Ⅵ流下得快之故。上記現象一般常會發生，或珪酸 Column Chromatography Ⅳ 變成Ⅴ時，其時間和量之關係，尚未經過精查，詳細情形容後檢討。

本實驗發現有上述現象，故更進一步用 Thin-layer-Chromatography (Merck: Silica gel G) 檢查。Sample 直接用生藥之 Ether-Extract。結果發現和白芷有Ⅴ及Ⅵ二種成分，而唐白芷只有Ⅵ而無Ⅴ。結論：和白芷所得之Ⅴ不是珪酸 Column Chromatography 由Ⅵ所副生者，一部分本來就存在。但唐白芷所得之Ⅴ，大部分是副生，如果本來就存在，其量可能極微。

實驗部份

抽出及物質之單離：①唐白芷，經大阪市場所得之中國四川省產唐白芷(香港市場品) 20 Kg，切碎在常溫下用 Et₂O 浸 10 日，浸液濃縮後，放置於冰室中析出褐色粒狀粗結晶，把結晶用 Et₂O 洗淨後，用 EtOH 反復再結晶，得 I 7g 由 I 之 EtOH 再結晶母液除去 EtOH 後，與樹脂狀物質混合，通珪酸 (Mallinckrodt Chemical works 製) Column Chromatography (展開劑：CHCl₃) 展開得 II 1.9g 及 I 1g (按物質之溶出順序以下相同)，由初次分離粗結晶所得之 Et₂O 母液，蒸去 Et₂O，每次用 I 之 petr. ether (b.p. 35-41°) 二次反覆分離出可溶部和不可溶部，把暗褐色粘稠之不溶部用珪酸 Column Chromatography (展開劑：

CHCl₃) 展開，其流出物之各 fraction 用 EtOH 之再結晶得 II 0.2g，III 2.8g，IV 0.2g 及 I 0.1g 要除去上記 Column 之上層部，(暗褐色樹脂狀物質) 用 EtOH 溶出其溶出液蒸去 EtOH 殘留物加 Et₂O 攪拌後析出 gum 狀物質，漸形固化後成粉末狀，把此用 50% EtOH 再結晶得 V 0.2g。剛才分離之 petr. ether 液用 3% NaOH 各 50cc 經四次振盪抽取後水洗，脫水、蒸發溶劑，把殘留物加少量之 EtOH 放置後析出結晶狀物質，濾取結晶後，用 EtOH 洗淨後再真空昇華，0.1 mm Hg，浴溫 120°，收集昇華所得，得 III 0.1g 後，於浴溫 140° 得 sterol (m.p. 158-160° Libermann-Burchard) 反應綠色 0.1g，又上記之 EtOH 母液物質經真空蒸餾 0.5 mm Hg 140-150° 下得淡黃色粉末狀物質。經 benzene 再結晶得 mp 224°-226° (decomp.) 之細葉狀結晶 10mg，本品與 imperatorin 所製之 alloimperatorin 混融後，融點不下降。

②和白芷 奈良產和白芷(大阪市製品) 20 kg 細切，在常溫下用 Et₂O 浸以 10 日，浸液濃縮，放置後析出褐色粗結晶，把此用 EtOH 再結晶得 VI 16g 濃縮上記再結晶母液，又得 VI 5g，把這最後母液物質經與唐白芷同法處理得 I 0.4g 外，又得微量之 III 和 IV，更進一步用 Column 之 EtOH 溶出物得 V 3g，初次分離 V 之粗結晶之 Et₂O 母液，經與唐白芷同樣處理，分成 petr. ether 可溶部和不可溶部，不可溶部用珪酸 Column Chromatography (展開劑 CHCl₃) 展開，得 III 2g，IV 0.5g，I 0.1g，又由 Column 用 EtOH 溶出，得 V 1.5g，petr. ether 可溶部用 3% NaOH 每次 50c.c.，經四次振盪抽取後蒸去 petr. ether 把殘留物依前記同樣經 Chromatography 展開得 III 0.3g 外，sterol m.p. 157-160° Libermann-Burchard 反應綠色) 少量。

Oxypeucedanin (I) m.p. 140-141° 為白色葉狀結晶，C₁₆H₁₄O₅。Anal. Calcd.: C, 67.12; H, 4.93, Found: C, 66.95; H, 5.11 與標品混融，融點不下降。

Isoimperatorin (II) m.p. 107-108°，為白色針狀結晶，C₁₆H₁₄O₄。Anal. Calcd.: C, 71.10; H, 5.22 Found: C, 71.34, H, 5.34 與標品混融，融點不下降。

Imperatorin (III) m.p. 99-100° (lit. 102-105°)，白色針狀結晶，C₁₆H₁₄O₄。Anal. Calcd. C, 71.10; H, 5.22, Found: C, 71.17; H, 5.37。

由 III 生成 Xanthotoxin III 100mg 溶解於 AcOH

3c.c, 加 Conc. H_2SO_4 1滴, 於水浴上加溫15分, 在常溫下放置1小時後, 加入20 cc 之水中, 用 $NaHCO_3$ 中和 $AcOH$, 放置一夜後把析出物用 $EtOH$ 及 50% $EtOH$ 各再結晶一次, 真空昇華 0.1 mm Hg, 在 120° 附近昇華, 除去昇華物質, 收集 $170-180^\circ$ 之昇華物, 得 m.p $247-249^\circ$ (decomp) (lit xanthotoxol. m.p $249-251^\circ$)。本品加 Gibbs 試藥呈青色。本品懸垂於 Et_2O 中, 用 CH_2N_2 methylation, 生成物用 $EtOH$ 再結晶一次後, 真空昇華, 得 m.p $143-144^\circ$ 之 xantho toxin $C_{12}H_8O_4$ 。 Anal. calcd: C, 66.67; H, 3.73 Found C, 66.94, H 3.95, 與標品混融, 融點不下降。

III Chromic acid 之氧化 (Aceton 之證明) III 400mg 用 10cc $AcOH$ 溶解後, 加 CrO_3 400mg 溶於水, 與 $AcOH$ 之等容溶液 8cc, 在常溫下放置 80 hrs, 反應液加 10% $NaOH$ 使成弱鹼性後蒸餾之, 餾液加 2.4 dinitrophenyl hydrazine 試藥, 生成橙黃色沉澱, 用 $EtOH$ 再結晶得 m.p $124-125^\circ$ 之 $C_9H_{10}O_4N_4$ 。 Anal. Calcd: C, 45.38; H, 7.23; N, 23.52 Found: C, 45.11; H, 4.03; N, 23.47, 與由 Me_2CO 製出之 2.4-dinitrophenyl hydrazine 混融, 融點不下降。

Allolimperatorin 及其 methyl ether 之生成 III' g 減壓封入 glass 管中, 加熱至 180° 10 分後, 使該物質溶解, 發泡後固化, 固化物用 $EtOH$ 再結晶, 得淡黃色細葉狀結晶, 其 m.p $226-228^\circ$ (decomp) (lit m.p 233°), 本品於 aq. $NaCH$ 中呈黃色而溶解, 收量 400 mg $C_{16}H_{14}O_4$ 。 Anal. Calcd.: C, 71.10; H, 5.22, Found: C, 70.89; H, 5.19, 本品懸垂於 Et_2O 中, 用 CH_2N_2 methylation 其生成物用 $EtOH$ 再結晶後真空昇華, 得 m.p $110-111^\circ$ (lit m.p 113.5°) $C_{17}H_{16}O_4$ 。 Anal. calcd: C, 71.82; H, 5.67, Found C 72.09 H, 5.71。

Phellopterin (IV) m.p $103-104^\circ$ 為微黃色細柱狀結晶, $C_{17}H_{16}O_5$ Anal. Calcd: C, 67.99; H, 5.37, Found: C. 68.09; H, 5.55。

VI_1 之添加 VI 400 mg 溶於 $AcOH$ 20 cc, 於 ptO_2 100mg 所製之觸媒下加 H_2 , 吸收 H_2 40 cc (Ca 1.3 mole) 後反應停止, 觸媒濾別後, 在減壓下濃縮到 Ca 1/10 濃縮液注加於水 50 cc 中, 用 $NaHCO_3$ 中和 $AcOH$, 析出物水洗, 乾燥後用羧酸 Column Chromato (展開劑 $CHCl_3$) 展開, 得結晶性物質, 用 $EtOH$ 再結晶, 得微黃色

針狀結晶, 收量 100mg. m.p $61-62^\circ$ (lit dihydrophellopterin m.p $60.5-61^\circ$) $C_{17}H_{13}O_5$ Anal. Calcd.: C, 67.54, H, 6.00 Found: C, 67.73 H. 5.86。

由 VI 生成 Isopimpinellin VI 200 mg 溶於 $AcOH$ 4cc 加 Conc. H_2SO_4 2 滴於 water bath 上加熱 45 分後, 在常溫下放置一小時, 注入於 20cc 水中, 用 $NaHCO_3$ 中和 $AcOH$, 析出物用 50% $EtOH$ 再結晶, 得淡黃色結晶狀粉末, 其 m.p $218-219^\circ$ (decomp) $C_{12}H_{13}O_5$ Anal. Calcd: C, 62.07, H, 3.47 Found: C, 62.17; H, 3.67, 與由 byak-angelicol 製得之 5-methoxy-8-hydroxypsoralen 混融, 融點不下降, 將本品懸垂於 Et_2O 中, 用 CH_2N_2 methylation 生成物用 $EtOH$ 再結晶, 得淡黃色針狀結晶, 其 m.p $148-149^\circ$ 。 $C_{13}H_{10}O_5$ Anal. Calcd. C, 63.41 H, 4.09 Found: C, 63.63 H. 4.32 與 isopimpinellin 標品混融, 融點不下降。

Byak-angelicin (V) m.p $124-125^\circ$ 為淡黃色微細針狀結晶, $C_{17}H_{18}O_7$ Anal. Calcd: C, 61.07; H, 5.43 Found: C, 61.35 H, 5.66 與標品混融, 融點不下降。

Byak-angelicol (VI) m.p $104-106^\circ$ 為淡黃色細葉狀結晶, $C_{17}H_{16}O_6$ Anal. Calcd C, 64.55; H, 5.10, Found: C, 64.56; H, 5.13 與標品混融, 融點不下降。

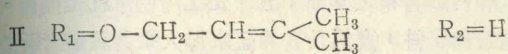
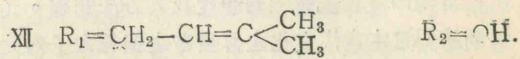
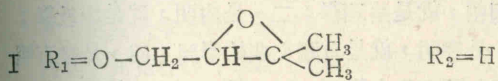
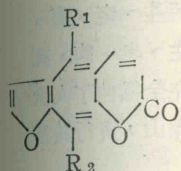
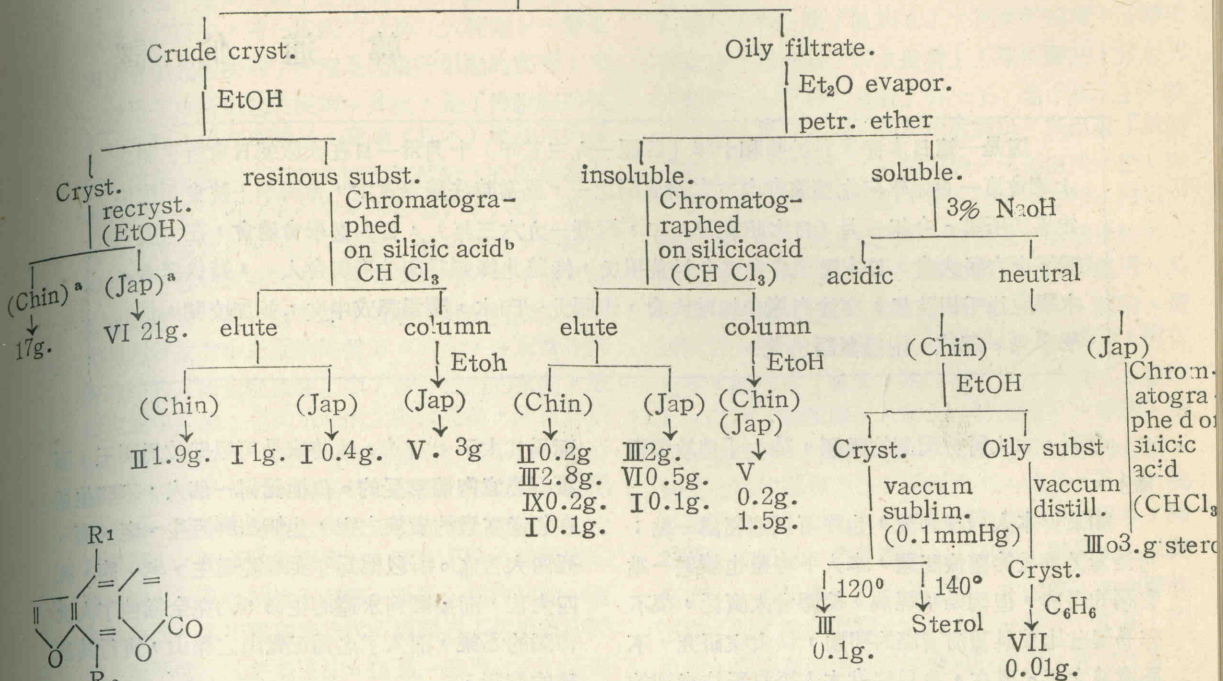
薄層 Chromatography 裝置: 矢野科學器械工業株式會社製, 吸着劑: Kieselgel G nach Stahl (Merck) 50° 1 hr, 加熱後使用, 展開劑 $CECl_3-MeCO_2$ (9:1): byak-angelicin Rf 0.20, 和白芷 Rf 0.22 (紫外線下暗橙色 N. $NaOH$ 輝黃色), 展開劑 $CHCl_3$: byak-angelicol Rf 0.28 唐白芷 Rf 0.26, 和白芷 Rf 0.26 (紫外線下暗橙色 N. $NaOH$ 輝黃色)。

本論文是作者在京都大學藥學部生籍中, 與教室員桑清之博士、小次貢碩士共同研究發表於日本藥學 83, 606 (1963) 雜誌之抄錄

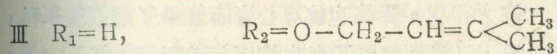


Chart 1.

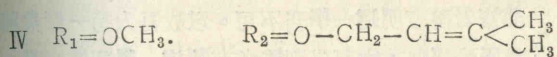
Ethereal extract of drugs (Chinese and Japanese Byaku-shi 20 kg.)



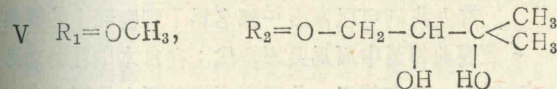
a (Chin): Chinese Byaku-shi (唐白芷)



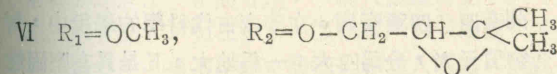
dried root of *Angelica dahurica* var. *paichih*



(Jap): Japanese Byaku-shi (和百芷)



dried root of *A. dahurica* var. *dahurica*



b Mallinckrodt Chemical works



奇聞共欣賞

芝山喬作