

氏名(本籍)	くさ　　○　　けん　じ　ろ 草　　野　　源　次　郎
学位の種類	薬　　学　　博　　士
学位記番号	薬　　博　　第　　1　　0　　号
学位授与年月日	昭　和　4　3　年　3　月　2　6　日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 薬学専攻
学位論文題目	オオバシヨウマの成分研究

(主　査)

論文審査委員　教授　竹　本　常　松　教授　南　原　利　夫

教授　岡　野　定　輔

論 文 内 容 要 旨

Cimicifuga 属植物は洋の東西を問わず、古くから薬用植物として重要視されていた。すなわち、中国においては升麻と呼ばれ、ドイツ、イギリス、アメリカにおいてはBlack Snake Root, Frauenwurzelなどと称され、それぞれ薬用に供されていた。現在生薬升麻としては、中国では*Cimicifuga heracleifolia* KOMARON, *C. dahurica* MAXIM., *C. foetida* L.の根が用いられている。朝鮮産の升麻は*C. heracleifolia* KOMARON, 日本産のものは*C. simplex* WORSK を基源としている。これらの生薬は発汗、解熱、解毒作用などがあるとされ、熱性病の発熱、頭痛および咽喉腫瘍等に用いられている。また、口内炎および扁桃腺炎にはその煎剤を含嗽する。一方、西洋においてはリウマチスおよび神経痛、その他に鎮痛薬として用いられた。また、女性生殖器の機能強化のための刺激剤様薬物として更年期にあらわれる痛風類似の症状とか筋肉痛とか神経痛類似の症状、あるいは耳鳴りなどに対して用いられるという。

Cimicifuga 属植物の成分については最近イタリーのグループによつて研究され *cimicigenol*(I)と *acetyl acteol*(II)が報告されている。

日本産の*Cimicifuga* 属植物には3種知られている。すなわち、サラシナンヨウマ *C. simplex* WORSK, オオバシナンヨウマ *C. acerina* (SIEB. et ZUCC.) T. TANAKA イヌシナンヨウマ *C. japonica* SPRENGEL の3種である。このうち著者は仙台市近郊で採集されるオオバシナンヨウマについて成分研究を行つた。その結果、次のような所見を得た。

風乾細割したオオバシナンヨウマをChart 1に示すように処理し、ⅢからXⅢまでの11種の結晶成分を単離した。Ⅲはm. p. 135~136°, $[\alpha]_D -36.02^\circ$, $C_{29}H_{50}O$ の無色鱗片状晶で、 β -sitosterol (Ⅲ式)と同定された。Ⅳはm. p. 112~113°, $[\alpha]_D +21.4^\circ$, $C_{33}H_{48}O$ の無色針状晶で文献末記載の物質なので、*cimicifugenol*と命名し、その性質を調べた。その結果、Ⅳはシクロプロパン、水酸基各1個、3置換二重結合2個、うち1個はイソプロピリデン基を有し、Ⅳ式で式されるのが最も妥当であると考えられる。Ⅴはm. p. 235~236°, $C_{31}H_{50}O_5$ の無色針状晶で、m. p. 185~187°, $C_{33}H_{52}O_6$ のモノアセテート (Ⅴa) m. p. 206~207°, $C_{35}H_{54}O_7$ のジアセテート (Ⅴb), m. p. 203~204°, $C_{31}H_{48}O_5$ のモノケトン体 (Ⅴc), m. p. 216~217°, $C_{31}H_{46}O_5$ のジケトン体 (Ⅴd)を与える。これらの性

質から、Vは後述する cimigenol (VI=I) の3級水酸基がメチル化された化合物 (V式) であると推定される。そこで、VIをメタノール性硫酸で処理することによつて、Vへ導いた。従つて、Vは化学的にもV式で示されたことが証明されたことになる。VIとの関係からVに対し methyl cimigenolと命名した。VIはm. p. 220~221°, C₃₀H₄₈O₅ の無色針状晶でその物理化学的性質から、2級水酸基1個、3級水酸基1個、シクロプロパン環1個、分子内エーテル環2個を有するトリテルペンの1種と考えられる。VIIはm. p. 216~217°, [α]_D²⁰+38.20°, C₃₀H₄₈O₅ の無色針状晶で、m. p. 200~201°, [α]_D²⁰+45.55°, C₃₂H₅₀O₆ のモノアセテート (VIIa), m. p. 119~200°, [α]_D²⁰+67.21°, C₃₄H₅₂O₇ のジアセテート (VIIb) m. p. 222~223°, [α]_D²⁰+37.15°, C₃₄H₅₂O₇ のジアセテート (VIIc), m. p. 245~246°, C₃₇H₅₂O₆ のモノベンゾアート (VIId), m. p. 292~293°(decomp.), C₄₄H₅₆O₇ のジベンゾアート (VIIe), m. p. 206~207°, C₃₀H₄₆O₅ のモノケトン体 (VIIf), m. p. 212~213° C₃₀H₄₄O₅ のジケトン体 (VIIg), モノブロム体 (VIIh), m. p. 202~204°, C₃₀H₄₄O₅ の α, β-不飽和ケトン体 (VIIi), m. p. 206~207°, C₃₀H₄₆O₄ の分子内転位化合物 (VIIj), そのモノアセテート (VIIk), ジアセテート (VIIl), m. p. 220~221.5°, C₃₄H₅₀O₆ のVIIb-脱水体 (VIIm), m. p. 191~192°, C₃₄H₅₂O₆ のVIIm-ジヒドロ体 (VIIn) を与える。これらの反応性およびその物理化学的性質から、VIは Corsano らの cimigenol (I) と同一物質か、その立体異性体ではないかと推定されたので、VIのジアセテート (VIIb) と cimigenyl diacetate とを直接比較することによつて同定した。cimigenol は未だ最終的な証明に至っていないが、I (又はVI) 式で示されるとして、すべてのデータが説明される。VIIIはm. p. 187~189°の無色針状晶でキシロースを糖体とする配糖体である。Kは180~182°, C₃₀H₄₄O₄ の無色針状晶で、そのIRスペクトルとNMRスペクトルなどから、分子内エーテル環3個、5員環ケトン1個を有する四環性トリテルペンの1種と考えられる。Xはm. p. 201~202°, C₃₂H₄₈O₆ の無色針状晶で、アセトキシル基1個、5員環ケトン1個、分子内エーテル2個、3級水酸基1個を有し、そのNMRスペクトルなどのデータ、および脱水体 (Xb), そのジヒドロ体 (Xc) のNMRスペクトルから、X式で示されると推定される。XIはm. p. 152~153° [α]_D²⁴+25.65°, C₃₀H₄₆O₅ の無色針状晶で、新物質なので acerinol と命名してその構造をしらべた。XIはアセチル化とするとm. p. 270~270°, [α]_D²⁴+33.84°, C₃₂H₄₈O₆ のモノアセテート (XIa) とm. p. 214~216°, C₃₄H₅₀O₇ のジアセテート (XIb) を与える。酸化するとm. p. 185~187°, C₃₀H₄₄O₅ のモノケトン体 (XIc) が得られる。また、XIを脱水するとm. p. 170~172°, C₃₀H₄₄O₄ の脱水体 (Xid) が得られ、それを水素化するとm. p. 169~

170°, C₃₀H₄₆O₄ のジヒドロ体 (XIe) が得られる。さらに, XI は m. p. 148~150°, C₃₀H₄₆O₆ のエポキシ体 (XI f) を経て, m. p. 138~140°, C₃₀H₄₄O₅ のジエン体 (XI g) を与える。これらの反応性およびそれらの物理化学的性質から, XI は 2級水酸基, 3級水酸基, 4置換二重結合各 1個, 分子内エーテル 2個を有する 4環性トリテルペンの 1種で, lanostane を基本骨格としていることがわかる。従つて, acerinol は XI 式で示される。XII は m. p. 206~208°, C₃₂H₄₈O₆ の無色針状晶で, その物理化学的性質から, 5員環ケトン, アセトキシル基, シクロプロパン, イソプロピリテン基各 1個を有する化合物と考えられるが, 収量が悪く, これ以上の精査はできない。XIII は m. p. 198~199°, C₃₁H₄₈O₄ で, その NMR スペクトルなどから, メトキシル基, シクロプロパン, 末端メチレン, ビニルメチル各 1個を有することが認められるが, 精査に至っていない。

以上の知見からオオバシヨウマの成分について次のことが指摘される。これらの特徴は将来, 本属植物間の分類, 他属植物間との区別, 生薬の真偽鑑定に利用されるばかりではなく, トリテルペン, 特に高次に酸化されたトリテルペンの化学に寄与すると考えられる。

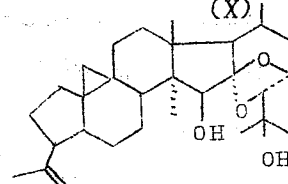
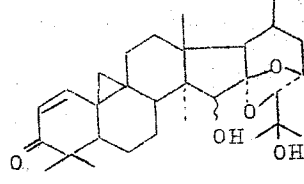
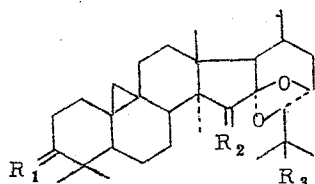
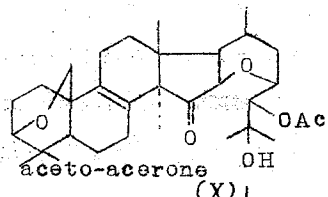
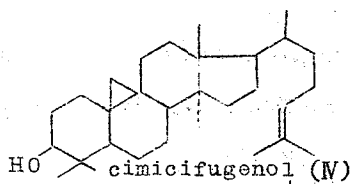
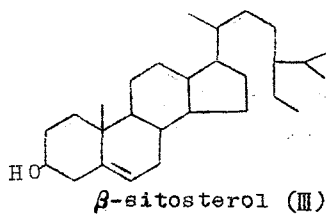
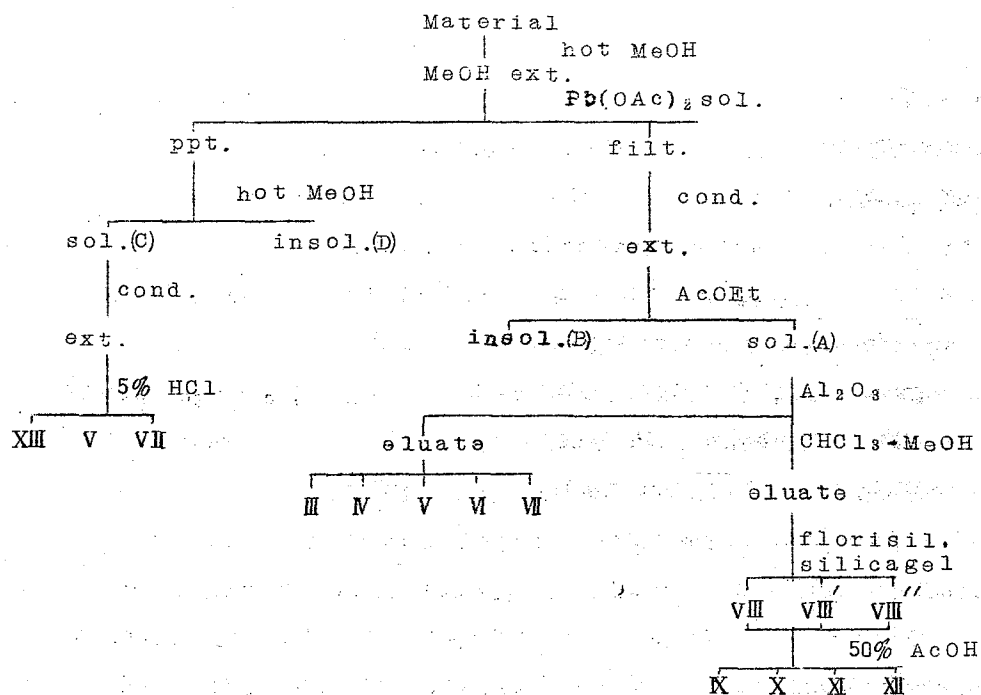
1) 四環性トリテルペンには D環および側鎖が酸化的に変形したものが多く知られているが, cycloartane を基本骨格とするものでは, そのような例が知られていない。methyl cimigenol (V), cimigenol (I=VII), VII, XII, XIIIなどは acetyl acteol (III) と共に, その新しい例である。

2) 天然から得られる cycloartane の誘導体には, 母核が酸化されたものが知られていない。III, IV, V, VI, VII, XII, XIIIなどは, その新しい例である。

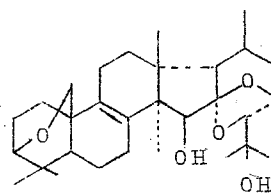
3) 四環性トリテルペンのうち, 酸化状態の進んだものは, 生理活性を有する。オオバシヨウマに酸化の進んだ四環性トリテルペンが多く含まれることは, その点で興味もたれる。

4) 配糖体で, キンロースだけを, 糖体としたり, キンロースが直接非糖体部に結合している例は知られていない。オオバシヨウマの配糖体はキンロースのみを糖体として有するもので, 新しい例である。

Chart I The Isolation Scheme of III-XIII



	R ₁	R ₂	R ₃
V	β -OH, H	OH, H	OCH ₃
VI	β -OH, H	OH, H	OH
VII a	β -OAc, H	OH, H	OH
VII b	β -OAc, H	OAc, H	OH
VII c	β -OAc, H	OH, H	OAc
VII d	β -OBz, H	OH, H	OH
VII e	β -OBz, H	OBz, H	OH
VII f	O	OH, H	OH
VII g	O	O	OH
VII n	β -OAc, H	OAc, H	H



審査結果の要旨

Cimicifuga 属植物を基原とする生薬升麻は、古来、中国およびわが国では発汗、解熱、解毒の要薬とされてきたもので、現在でも使用されている。

本論文の著者は、*Cimicifuga* 属植物のうち、仙台近郊に自生しているオオバシヨウマ *Cimicifuga acerina* (Ranunculaceae) の成分について研究し、11種の結晶成分を単離した。このうち、 β -sitosterol および cimigenol (構造未決定) の2種は既知成分であつたが、残りの9種の結晶成分は未同定または新規な物質と見做された。

本論文においては、これら結晶成分の抽出分離について述べ、続いて、cimigenol および acerinol の構造解明にいたつた経過について詳論している。爾余の成分については目下検討中である。著者が本論文で述べている新知見のうち主なものは次の通りである。

1) cycloartane を基本骨格とする四環性トリテルペンで、これまでD環および側鎖が酸化的に変形した例は知られていなかったが、著者は cimigenol でこの例をはじめて認めた。

2) 四環性トリテルペンでは、酸化状態の進んだものに生理活性の認められるものがあるが、オオバシヨウマでは酸化の進んだ四環性トリテルペンが多く含まれていることは、その薬効と考えあわせて興味をもたれる。

3) m. p. 187~189°の結晶成分および配糖体画分を加水分解して検索した結果、糖体としてはキシロースのみしか検出されず、従つて、オオバシヨウマの配糖体はキシロサイドと考えられるが、このような例は未だ知られていない。

以上、本論文はオオバシヨウマの成分研究において、植物化学的にみて興味ある新知見を加えたものとして、学位授与に値するものと認める。