

氏 名	笹 川 貞 代
	ささ がわ きた よ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 2 3 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 37 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	ウマノスズクサ科 <i>Aristolochia</i> 属植物の成分研究

(主 査)

論文調査委員 教授 富田 真雄 教授 上尾庄次郎 教授 井上 博之

論 文 内 容 の 要 旨

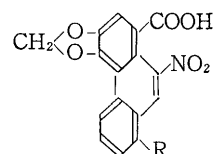
日本産 *Aristolochia* 属植物には、ウマノスズクサ *Aristolochia debilis* SIEB. et ZUCC. およびオオバウマノスズクサ *Aristolochia Kaempferi* WILLD. の二種がある。その成分に関する研究は精油成分についての刈米、内藤の報告ならびに最近の古川らの報告があるのみであり、精油以外の成分については全く報告されていない。

一方、欧州産 *Aristolochia* 属植物からは数種の含窒素黄色結晶が得られることが古くから文献にみられるが、その構造研究に関する報告は、最近 Pailer がオーストリア産 *Aristolochia clematitis* L. より *Aristolochic acid* (I) および *Aristolochic acid-II* (II) を証明したのが最初である。このほか、Allantoin, β -Sitosterol などの中性成分を得た報告もあるが、含有アルカロイドに関する研究は全くすすんでいない。

著者は日本産二種の本属植物根茎の塩基性ならびに中性成分について検索し後述のごとき二、三の新知見を得た。

一方、中国からの輸入生薬「唐防己」および台湾における市販生薬「防己」の基源植物は従来不明とされ、防己科植物として種々の推定がなされ

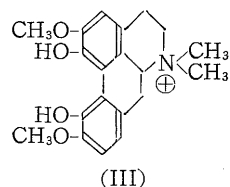
ていたがいずれも明確な決定に至らず、その生薬学的見地ならびに含有アルカロイド (Magnoflorine) から考えると *Stephania hernandifolia* WALP. に最も近いものであらうとされていたが、*Stephania hernandifolia* WALP. を原植物とする生薬は別に存在し、その成分は「唐防己」と全く異なるものであった。これらのことから唐防己の基源植物に対する疑問は残っていたのであるが、最近中国で生薬「防己」の基源植物が発見され、それが防己科でなくしてウマノスズクサ科 *Aristolochia* 属に属する一新種であることが報告された。「唐防己」が *Aristolochia* に属するか否か、また「防己」が「唐防己」と全く同一のものであるか否かの問題を、その含有成分を検索することによって解決する目的をもって著者は両生薬の塩基性、酸性ならびに中性成分の検索を行ない、後述に要約した結論を与えることができた。

(I) : R = OCH₃

(II) : R = H

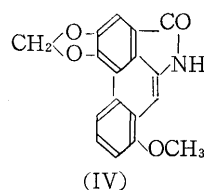
[I] 日本産 *Aristolochia* 属植物二種の塩基性、酸性ならびに中性成分の系統的分離

(1) 塩基性成分 ウマノスズクサ、およびオオバウマノスズクサとも第三級塩基は全く含有せず、第四級塩基として Aporphine 型塩基 Magnoflorine (III) 微量の存在することを証明した。その収量はウマノスズクサ 0.013%, オオバウマノスズクサ 0.003% にすぎなく、しかも Magnoflorine 以外の塩基は分離できないほどの痕跡にすぎなかった。



(2) 酸性成分 両植物の酸性成分を追跡した結果、Aristolochic acid (I) を得たほか、類似酸性物質数種の存在することを Buffered Paper Chromatography を用いて確認した。そのうち Aristolochic acid B および Aristolochic acid C と仮称する二種の新しい酸性物質を結晶状に単離することができた。Aristolochic acid の収量はウマノスズクサ 0.016%, オオバウマノスズクサ 0.010% であり、Aristolochic acid B および C はともに 0.0001% 以下であった。

(3) 中性成分 精油以外の中性成分につき検索した結果、ウマノスズクサより一新物質 Aristololactam (IV) を単離し、これが Aristolochic acid (I) の還元体と合致することを証明した。その収量は 0.0005% であり、オオバウマノスズクサではきわめて微量であった。またウマノスズクサからは他に微量のステロイドを検出した。



以上のように日本産 *Aristolochia* 属植物にも、欧州産同様 Aristolochic acid (I) ならびにその類縁酸性物質が含有されること、同時にその還元体が存在すること、またこれら植物の塩基の含量はきわめて少なく、しかもごく一般的な存在を知られる Magnoflorine (III) のみが単離されることが確認された。

[II] 中国生薬「唐防已」ならびに台湾生薬「防已」の塩基性、酸性ならびに中性成分の系統的分離

(1) 塩基性成分 両生薬とも第三級塩基を検出せず、水溶性第四級塩基 Magnoflorine (III) を単離した。収量は唐防已 0.0001%, 防已 0.00007% ときわめて微量であり、しかも他の塩基は分離できなかった。

(2) 酸性成分 両生薬から Aristolochic acid (I) を単離したほか、数種の酸性物質を検出し、そのうち二種を結晶状に単離した。これらの酸性物質はウマノスズクサより単離した Aristolochic acid B ならびに Aristolochic acid C に合致する。収量は唐防已で Aristolochic acid 0.014%, Acid B および C は 0.0002%, 防已で Aristolochic acid 0.007%, Acid B および C は 0.0001% 以下であった。

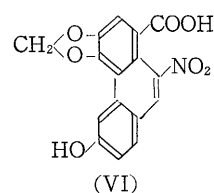
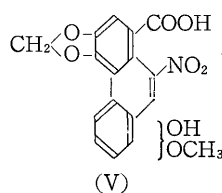
(3) 中性成分 両生薬から Aristololactam (IV) を単離したほか唐防已からは Allantoin, β -Sitosterol を単離した。防已では β -Sitosterol を微量認めたが Allantoin は確認できなかった。収量は唐防已では、Aristololactam 0.0016%, Allantoin 0.0044%, β -Sitosterol 0.009%, 防已では Aristololactam 0.003% であった。

以上の結果は両生薬の成分が日本産 *Aristolochia* 属植物の成分と非常に類似していることを示し、特に今までのところ *Aristolochia* に独特の成分である Aristolochic acid ならびに類似酸性物質を両生薬が含有することは、これらの基源植物が、*Aristolochia* 属に属することに対する強い裏付けとなり得た。また唐防已と防已の成分はお互いに非常に共通性が大きいと全く同じとは言えなく、以上の結果からは両生薬

の基源植物が同一であるとは結論できない。

〔III〕 Aristolochic acid B および Aristolochic acid C の構造

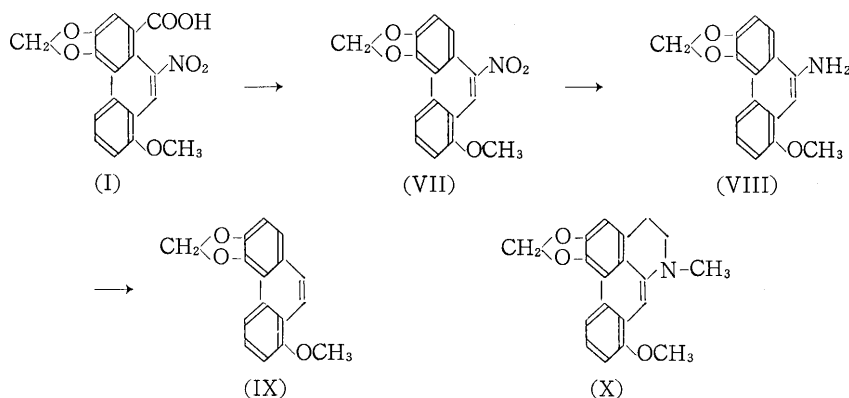
著者は今回単離した文献未記載の酸性物質 Acid B および Acid C の構造を追求すべく二、三の誘導体の性質、反応態度をしらべ、I. R. スペクトルによるデータを併用し、両物質に対し、それぞれ (V) 式ならびに (VI) 式を推定式として提出したが試料の関係上、今回の研究では構造決定に至らなかった。



〔IV〕 Aristolochic acid (I) に対する二、三の反応

(1) Aristolochic acid (I) より 3,4-Methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene の誘導

Pailer は Aristolochic acid の構造決定の際に Phenanthrene 母核を酸化によって Diphenic acid となし、分解産物からメチレンジオキシ基メトキシ基の位置を決定した。今回著者は Aristolochic acid の脱炭酸、脱ニトロ化反応を行なって 3,4-Methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene (IX) を得、合成品と同定することにより Phenanthrene 母核をこわすことなく両置換基の置換位置をたしかめることができた。



(2) Aristolochic acid の SOCl_2 による異常反応

著者は Aristolochic acid (I) を原料として Stephanine (X) を合成すべく (I) 物質に Arndt-Eistert 反応を適用したが目的物を得ず異常反応が起こったことを知った。その原因追求のため Aristolochic acid に SOCl_2 を作用させて得る Chloride を加水分解して原料を復生するか否かを検討したところ、原料を全く回収せず三種の成績体 (A), (B), (C) を得た。これらはいずれもクロル原子1個を有し、(A) および (B) 物質は窒素原子を失っている。このため Aristolochic acid に SOCl_2 を用いることは不可能であることがわかった。

(3) Aristolochic acid に対する Oxalyl chloride の反応

Chloride を得る目的のため Aristolochic acid に Oxalyl chloride を作用させると mp 230~235° (decomp) の淡黄色針状品を得、このものが加水分解することにより Aristolochic acid を復生することから、正常の Acid chloride であると考えられるが、本物質の有機溶媒に対する不溶性のために Arndt-

Eistert 反応を適用することは不成功に終わった。今後良溶媒を得ることによりこの問題は打開され得ると思えられる。

論文審査の結果の要旨

まずこれまで研究の対象になっていなかった日本産ウマノスズクサ科 *Aristolochia* 属植物2種、すなわちウマノスズクサ *A. debilis* Sieb. et Zucc. およびオオバウマノスズクサ *A. Kaempferi* Willd. についてそれらの塩基性、中性および酸性成分について検索を加えた。その結果両植物ともにその主成分としては欧州産のものと同様に *aristolochic acid* ならびに類縁酸性物質の含有されること、またきわめて含量はすくないが比較的植物界に広く存在を知られている第四級塩基 *magnoflorine* の含有を証明した。

つぎに中国大陸産の生薬「唐防己」ならびに台湾産の生薬「防己」についてそれらの成分を系統的に分離検索した結果、上述の *Aristolochia* 属に含有される *aristolochic acid* を主成分とするものであることが判明し、したがってこの2種の生薬の原植物はツツラフジ科に属するものではなく、ウマノスズクサ科の *Aristolochia* 属に属するものであることに対して強力な裏づけを与えた。

また *aristolochic acid* ならびにその類縁酸性物質である *aristolochic acid B* および *C* についてその構造研究を行ない、種々の反応を精査してそれらの化学構造に論議を加え新しい知見を得た。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。