



Title	地黄修治における化学過程の解明
Author(s)	福田, 陽一
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35131
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	ふく	だ	よう	いち
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7246	号	
学位授与の日付	昭和	61	年	3月25日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻			
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	地黄修治における化学過程の解明			
学位審査委員	(主査) 教 授 北川 勲			
	(副査) 教 授 池原 森男 教 授 岩田 宙造 教 授 田村 恭光			

論文内容の要旨

地黄は、ゴマノハグサ科植物のアカヤジオウ、カイケイジオウなどの根から調製され、補血、強壮などの目的で種々の漢方方剤中に繁用される重要な生薬の一つである。地黄には、新鮮根を用いる生地黄のほか、新鮮根を乾燥処理した乾地黄および新鮮根に蒸すなどの処理を加えて調製した熟地黄が知られている。

このように新鮮材料を種々の方法で調製した後に用いる手法は修治と称される漢方独特の製薬手法で、数多くの生薬で行なわれている。そして、乾地黄や熟地黄など修治方法の違う生薬は、異なった薬効が期待される薬物として区別して用いられている。

著者は、今日、漢方方剤中に主として用いられている中国産乾地黄の含有成分を検索し、中国産熟地黄の含有成分と比較検討することによって、地黄修治における化学過程の解明を行なった。

中国産乾地黄のアセトニン水抽出エキスを AcOEt で分配抽出、 AcOEt 移行部から cerebroside (1) acteoside (2) のほか、新規化合物 rehmaglutin A (3), B (4), C (5), D (6) および rehmaionoside C (10) を得、また、水移行部から catalpol (7), monomelittoside (8), leonuride (9), melittoside (10), rehmannioside D (11), dihydrocornin (12) などの既知イリドイド配糖体を単離同定するとともに新規化合物 glutinoside (13), rehmaionoside A (14), B (15), C (16) および rehmapicroside (17) を単離した。

Rehmaglutin A (3) は、その ^1H NMR, ^{13}C NMR の考察、アセチル化誘導体の ^1H NMR におけるデカップリング実験および NOE 測定結果などからその立体構造が判明した。3 の絶対立体構造は、その 6, 7-ジベンゾイル体の CD スペクトルから 6S, 7R 配置が判明した。さらに catalpol (7) から 3

への化学誘導により 3 の構造を確認した。

Rehmaglutin B (4) は、Beilstein 反応陽性で、Cl-MS において Cl の同位体イオンピークが認められ、また ¹³C NMR などの考察から Cl 基を有するイリドトイド構造が推定される。4 のアセチル化誘導体の ¹H NMR におけるデカップリング実験、NOE 測定、¹³C NMR の考察および catal pol (7) から 4 に化学誘導することによって 4 の化学構造が明らかとなった。

Rehmaglutin C (5) は、¹³C NMR、IR から γ -ラクトン環をもつことが明らかとなった。さらにアセチル化誘導体の各物理データの考察などからその立体構造が判明した。5 を 6-ベンゾイル体に導き、その CD スペクトルから 6S 配置が判明し、5 の絶対立体構造が明らかとなった。

Rehmaglutin D (6) は Beilstein 反応、Cl-MS から Cl 基を有することが明らかとなり、¹H NMR、¹³C NMR を 3, 4 などとの比較、アセチル化誘導体の ¹H NMR におけるデカップリング実験、NOE 測定などからその化学構造が判明した。そして、catal pol (7) から得られる dihydrocatal pol の塩化水素処理により 6 が得られることからその構造が確認された。

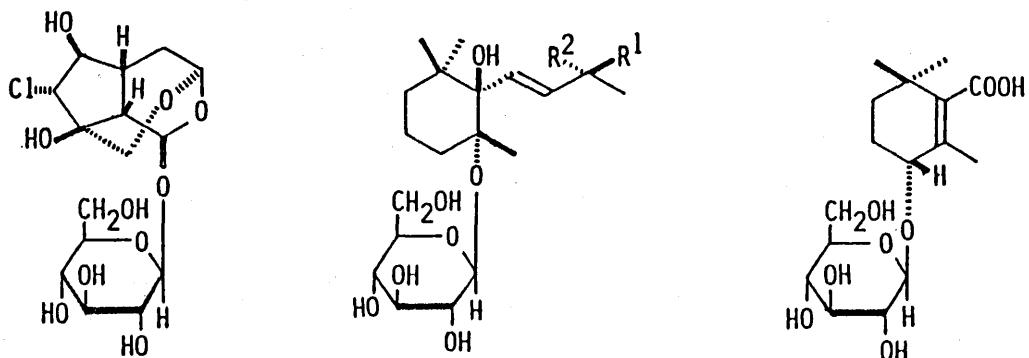
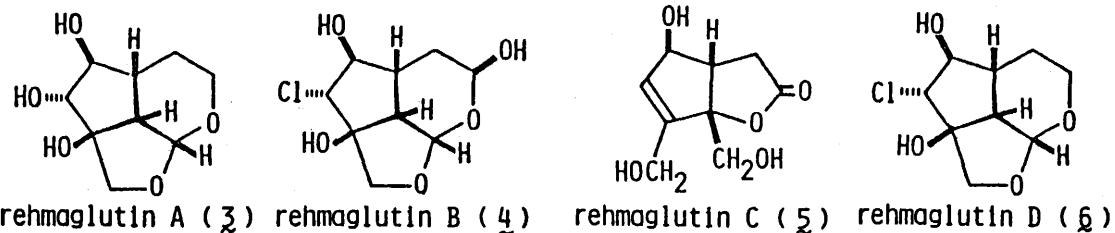
Glutinoside (13) は、Beilstein 反応、Cl-MS、¹H NMR、¹³C NMR の考察から Cl 基を有するイリドトイド配糖体であることが推定される。そのアセチル化誘導体の ¹³C NMR を 3, 4, 5, 6 のデータと比較することにより 13 は、6, 8 位に水酸基、7 位に Cl 基を有することが明らかとなる。また、13 のメタノリシス生成物の物理データの検討などから 13 の化学構造が判明した。さらに、catal pol (7) を塩化水素処理すると 13 が得られたことからその化学構造が確認された。

Rehmaionoside A (14) および B (15) は、互いに近似した物理データを与え、それぞれの ¹H NMR、¹³C NMR の検討から ionone 関連配糖体と推定される。14, 15 を $\text{CrO}_3 - \text{Py}$ で酸化すると rehmaionoside C (16) が得られ、16 を NaBH_4 還元すると 14, 15 が得られる。また、16 の酵素加水分解生成物と 16 の ¹³C NMR の比較検討などから 16 の化学構造が判明するとともに、14, 15 の 2 位水酸基の立体を除く化学構造が判明した。14, 15 の 2 位水酸基の立体配置の決定には鎖状アリルベンゾエートの励起子キラリティ則を適用し、14 の 2S 配置、15 の 2R 配置が明らかとなり、14, 15 の化学構造が判明した。

Rehmapicroside (17) は、アセチル化誘導体、メチルエステル誘導体などの物理データの比較およびメタノリシス生成物、酵素加水分解生成物の物理データの考察などからその化学構造が判明した。また、17 の 3 位立体配置は、アリルベンゾエートの励起子キラリティ則の適用から R 配置と判明し、17 の絶対立体構造が明らかとなった。

つぎに、中国産熟地黄の含有成分を検索し、配糖体 (1, 2, 14, 15, 16, 17)、イリドトイド配糖体 (7, 9, 13) および 5-hydroxymethyl-2-furaldehydeなどを単離同定した。そして中国産乾地黄と熟地黄の含有成分を比較した結果、中国産乾地黄から得られるイリドトイド (3, 4, 5, 6)、イリドトイド配糖体 (8, 10, 11, 12) が熟地黄では検出されず、また、イリドトイド配糖体 7, 9, 13 の含量が $1/3$ 以下であるなど、乾地黄と熟地黄における含有成分の顕著な相異を明らかにした。

さらに、韓国産乾地黄についても検討し、配糖体 (1, 2, 14, 15, 16, 17)、イリドトイド配糖体 (7, 8, 9, 10, 11, 12) および aucubin などを単離することができた。



glutinoside (13) rehmationoside A (14) : $R^1 = OH, R^2 = H$ rehmapiroside (17)
 rehmationoside B (15) : $R^1 = H, R^2 = OH$
 rehmationoside C (16) : $R^1 = R^2 = O$

つぎに、地黄修治における含有成分の化学変化および含量の変動をさらに明確にする目的で、日本産カイケイジオウとアカヤジオウの栽培品から生地黄、乾地黄、熟地黄を調製し、それらの含有成分の比較検討を行なった。その結果、日本産生地黄から既知イリドイド配糖体のほかに 15, 16, 17 を単離同定するとともに新規化合物 6'-0-acetyl catalpol を得、その化学構造を明らかにした。さらに、乾地黄と熟地黄の含有成分を比較検討した結果、わが国における修治方法では、1, 2 の生成、イリドイド配糖体含量の減少、糖質含量の増加などが認められることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

漢方方剤中に用いられる生薬には、修治と称する調製法を施した後に用いられるものが多い。これらの修治は、経験的にその意義が認められているものの科学的解明は未だ充分ではない。

本論文では、漢方要薬の一つ地黄について、生地黄、乾地黄、熟地黄という修治過程が異なり、それぞれの用法も異なる各種地黄について、その化学成分を詳細に比較検討している。その結果、含塩素イリドイド配糖体、ヨノン配糖体をはじめ多くの新規含有成分を見いだし、それらの化学構造を解明すると共に、修治の相異によるそれらの化学成分の変化を明らかにしている。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。