Osaka University Knowledge Archive

Title	屋久島産ガジュツ含有セスキテルペンの化学的研究
Author(s)	蔡, 陽
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36406
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【3】

氏名・(本籍)	蔡(さい) 陽(やん)
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8633 号
学位授与の日付	平成元年3月24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	**屋久島産ガジュツ含有セスキテルペンの化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 冨田 研一 教授 枡井雅一郎

論文内容の要旨

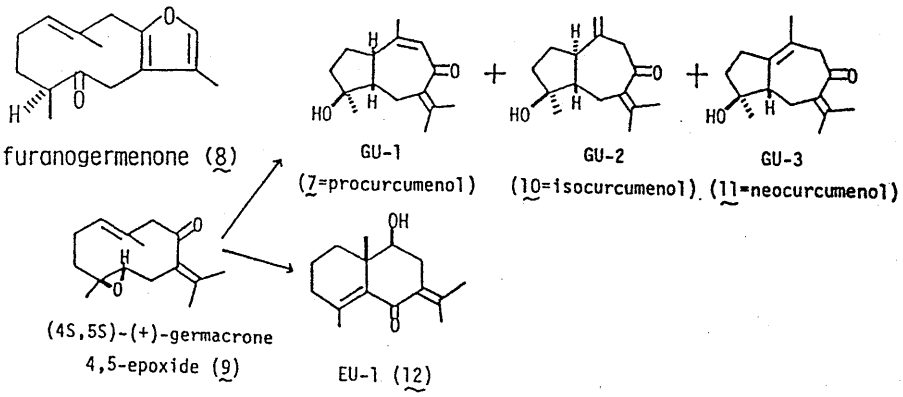
ガジュツ(Zedoariae Rhizoma)は，ショウガ科(Zingiberaceae) *Curcuma* 属植物を基源とする生薬で，芳香性健胃，駆瘀血，通経の目的で用いられている。

日本では古くから台湾産ガジュツが使われてきたが，1970年代に入って，中国産ガジュツが日本の市場品の大部分を占める様になった。また，一方，日本の屋久島産ガジュツは，健胃薬として広く用いられている。

ガジュツ成分の化学的研究として，ヒキノ，福島らによって，台湾産ガジュツからfuranodiene(1), furanodienone(2), dehydrocurdione(3), zederone(4′), curzerenone(5), curcumenol(6), procurcumenol(7′)など数多くのセスキテルペンが単離され，それらの化学構造式が提出されている。

我々の研究室においても，生物活性天然物質探索研究の一環として，ガジュツ成分の化学的研究を行っているが，これまでに大阪市場品の中国産ガジュツの主成分として，四塩化炭素肝障害発症の抑制作用を示すfuranogermenone(8)を単離し，その絶対立体構造を明らかにしている。また，GC−MS法により，中国，台湾および屋久島産ガジュツの精油成分の定性，定量分析を行うとともに，屋久島産ガジュツの特有成分(4S, 5S)−(+)−germacrone 4,5−epoxide(9)を単離し，その絶対立体構造を明らかにしている。

著者は，まず屋久島産ガジュツに含有されているセスキテルペン類の生合成において，重要な中間体と考えられる(4S, 5S)−(+)−germacrone 4,5−epoxide(9)について，生合成経路類似反応の進行を期待して，酸および塩基による(4S, 5S)−(+)−germacrone 4,5−epoxide(9)の渡環反応の検討を行った。その結果9のp−TsOH処理により，3種のguaiane型化合物GU−1(7), GU−2(10)およびGU−3(11)が得ら



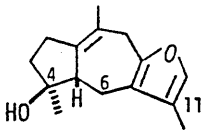
れた。GU－1(7), GU－2(10)およびGU－3(11)の平面構造は，各種のphysical dataの解析から推定され，GU－1(7)およびGU－2(10)のA／B環の結合様式については，^{1}H NMR（500MHz）のNOE実験で，いずれも4α－CH_3とC_1－Hとの間にNOEが観測されることからA／B環trans と決定した。さらにX線結晶解析および化学変換反応により，GU－1(7)およびGU－2(10)の絶対立体構造が確認され，そのうちGU－1(7)およびGU－2(10)は，実際，屋久島産ガジュツ中に含有されていることも確めた。また，GU－1(7)は既に台湾産ガジュツから単離されているprocurcumenol（7′）と同一化合物であることが判り，これまで提出されていた化学構造式（7′）を7と改訂し，procurcumenolとの構造上の関連からGU－2をisocurcumenol，GU－3をneocurcumenolと命名し，（4S，5S）－(+)－germacrone 4,5－epoxide(9)を経由して，guaiane型セスキテルペンが生合成される場合，その中間体のコンホメーションについても検討した。一方，9の塩基処理ではgudesmane型化合物のEU－1(12)が得られ，各種スペクトルの解析からその化学構造を明らかにした。

屋久島産ガジュツ含有セスキテルペンの中で，フラン環を持つ化合物とフラン環を持たない化合物があり，これらの化学構造の関連性を検討した結果，furano－germacrane型セスキテルペンzederone(4′)の旧式に疑問を持たれ，zederoneの化学構造の再検討を行った。屋久島産ガジュツから単離した

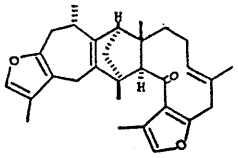
zederoneの500MHz ^{1}H NMR による詳細なデカップリング実験を行い，全プロトンのシグナルを帰属し，500MHz ^{1}H NMRにおけるNOE実験を行ったところ，4－CH_3基と3α－Hとの間に7％のNOEが，3β－Hと5－Hとの間に7％のNOEが観測されるが，4－CH_3基と5－Hとの間にはNOEが観測されなかった。したがって，zederone(4)の化学構造において，4－CH_3基と5－Hはantiの関係となった。zederone(4)の絶対配置をX線結晶解析の重原子異常分散法で決定するために，zederone(4)の12位の臭素化条件を種々検討した。その結果，zederone(4)に$CHCl_3$中1当量の

NBSを反応させると12－bromozederoneが得られた。そして12－bromozederone のX線結晶解析によって，zederone(4)の絶対配置は4′ではなく4式で表わされることが確定した。

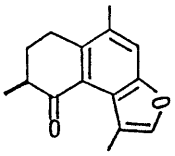
つぎに，我々の研究室における生物活性物質探索研究の一環として，屋久島産ガジュツ中の新規セスキテルペンの探索を行った。屋久島産ガジュツの新鮮根茎からfuranoguaiane型セスキテルペンcurcumafuranol(13)を，またその生薬から，curzeone(15)とともに微量成分として，Diels－Alder 付加型新規セスキテルペン二量体difurocumenone(14)を単離した。しかし，屋久島産ガジュツの新鮮根茎か



curcumafuranol (13)



difurocumenone (14)



curzeone (15)

ら得られたcurcumafuranol(13)は，生薬として調製したガジュツからは検出することができなかった。これは屋久島産ガジュツの生薬を調製する際新鮮根茎を温風乾燥するため，熱に不安定なcurcumafuranol(13)が分解したものと考えられる。Curcumafuranol(13)は，その各種の physical dataの解析から，4－hydroxy－furanoguai－1(10)－ene構造が推定され，そのNOE実験では4－CH_3基と6β－H の間に7％のNOEが観測され，4－CH_3基と5－Hの間にはNOEが観測されなかったことから，その相対配置が判明した。また，13を接触還元し，tetrahydro体とした後，オゾン酸化し，5員環ケトンを得，その5員環ケトンのCDスペクトルを測定した結果，負の極大が観測されたので，curcumafuranol(13)の絶対配置は4S, 5Sであることが判明した。Difurocumenone(14)は，各種のphysical dataの解析から，2組のα－Hとβ－CH_3の3置換フラン環，1個の2級メチル基，2個の3級メチル基および1組の二重結合上のメチル基とオレフィンプロトンなど6種の部分構造の存在が判り，そのX線結晶解析からDiels－Alder付加型セスキテルペン二量体の相対配置が明らかになった。ついでdifurocumenone(14)のCDを測定した結果，負の極大を示すことから，その絶対配置が明らかになった。Curzeone(15)はすでに浅川らによって単離され，furanocadinane型セスキテルペンの平面構造式が提出されている化合物で，その絶対配置を明らかにする目的で，curzeone(15)に重原子を導入した。すなわち，種々検討の結果，curzeone(15)を$CHCl_3$中1当量のNBSで処理すると，12－bromocurzeoneが得られ，そのX線結晶解析の結果，4S配置を有することが明らかになった。

ガジュツは古くから芳香性健胃薬として用いられているが，その薬効の裏付けとなるような，含有成分と薬理活性とを関連づけるような研究は，これまでほとんど行われていなかった。著者は，抗潰瘍活性を指標にして，屋久島産ガジュツの効率良い抽出，分画法を開発し，各分画と単離したセスキテルペンの抗潰瘍活性試験を依頼した結果，furanogermenone(8)および(4S, 5S)－(+)－germacrone 4, 5－epoxide(9)に抗ストレス潰瘍作用のあることが判明した。

論文の審査結果の要旨

伝承薬の科学的よりどころを近代科学の手法で明らかにすることは，天然薬物研究の重要課題である。

本論文では，胃腸薬として広く用いられている生薬ガジュツ（莪蒁）の抗潰瘍成分が含有されている精油分画を精査し，含有セスキテルペン類の化学構造の関連性を明らかにし，それをもとに数種のセスキテルペンの化学構造を改訂，新規セスキテルペンの発見，さらに抗潰瘍活性を示すセスキテルペンの解明など，ガジュツの生物活性成分解明に重要な知見を得ている。

以上の成果は，薬学博士の学位論文として充分価値あるものと認められる。