薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
96 (6) 683—688 (1976)

UDC 547.918.02 : 581.192

センタウリウム (草) の成分研究 (第1報¹⁾) 新セコイリドイド
配糖体 Centapicrin の構造

先名 淳, 青田恵太郎
鐘紡株式会社薬品研究所高槻研究部²⁾

Studies on the Constituents of *Erythraea centaurium* [Linné] Persoon. I.¹⁾
The Structure of Centapicrin, a New Bitter Secoiridoid Glucoside

KIYOSHI SAKINA and KEITARO AOTA

Takatsuki Research Department, Medical Laboratories, Kanebo, Ltd.²⁾

(Received September 4, 1975)

A new bitter secoiridoid glucoside, centapicrin, $C_{25}H_{28}O_{12}$, mp 234—237°, has been isolated from the herb of *Erythraea centaurium* [Linné] Persoon (Gentianaceae), together with two known glucosides, swertiamarin and sweroside. The structure of centapicrin (I) was established as 2'-(*m*-hydroxy)benzoyl-3'-acetylsweroside from spectral and chemical evidence.

センブリ *Swertia japonica* MAKINO は古くから我が国で健胃, 腹痛治療, 皮膚寄生虫の駆除の目的に用いられてきた。また近年では発毛機能促進作用による養毛効果などでも注目された。しかし, 近年その生産が著しく減少し価格の上昇を招いている反面, 乱獲が目立ち, 資源の枯渇が予想される。

このような情勢に鑑みセンブリの絶対量の不足を補い苦味生薬を安定供給するには代替生薬原料の検索が急がれる。この目的のためにセンブリの類似生薬として日本薬局方にも記載されているセンタウリウム (草) *Erythraea centaurium* [Linné] Persoon (Gentianaceae) に着目し, まずその成分組成を明らかにすべく本研究に着手した。

センタウリウム (草) はヨーロッパ, アジア, 北アメリカに分布し, ドイツ薬局方はじめ西欧の各国薬局方³⁾ にも収載され花期の地上部が健胃薬, チンキ, エキス剤の原料として用いられている。成分については, erythaurin⁴⁾ (=swertiamarin), 人工塩基である gentianine, gentianidine⁵⁾ および β -sitosterol, α -amyrin⁶⁾ が報告されている。

今回ドイツからセンタウリウム (草) を入手する機会を得, その成分検索を行なった所, centapicrin と名付けた新セコイリドイド配糖体を単離することができたのでその構造につき報告する。

Centapicrin は Chart 1 に示すごとく処理して得たエキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し単離した。

Centapicrin (I) は組成 $C_{25}H_{28}O_{12}$, mp 234—237°, $[\alpha]_D^{25} -213^\circ$ の無色針状晶でその紫外線吸収スペクトル (以下 UV と略記) は 237, 303 nm に極大吸収を与え, 赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略記) は水酸基 ($3500-3300\text{ cm}^{-1}$), エステル基 (1750 cm^{-1}), シソイドの α, β -不飽和ラクトン基 ($1705, 1620\text{ cm}^{-1}$) およびベンゼン環 (1460 cm^{-1}) に基づく吸収を示す。

また核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略記) では, δ 1.89 にアセチル基 1 個分のシグナル, δ 7.37—8.04

1) 日本生薬学会大阪大会で発表, 1974 年 10 月。

2) Location: 3-chome 1-3, Haginosho, Takatsuki, Osaka.

3) "Martindale The Extra Pharmacopoeia," 26th ed. London the Pharmaceutical Press, 1972.

4) 刈米達夫, 松島義一, 薬誌, 47, 133 (1927).

5) N. Marekov, S. Popov, C.R. Acad. Bulg. Sci., 20, 441 (1967) [C.A., 67, 105950W (1967)].

6) S.S. Popov, I.C. Ivanov, P.P. Panov., Dokl. Bolg. Akad. Nauk., 1972, 1225 [C.A., 78, 40382t (1973)].

Chart 1. Isolation Procedure of the Constituents of *Erythraea centaurium* [L.] PERSOON

に 4H 分のアロマティックプロトン, さらに δ 7.64 に 1H 分のオレフィンプロトンに基づくシグナルが二重線 ($J=2$ Hz) として認められる. なおこのシグナル (δ 7.64, 1H, d, $J=2$ Hz) はイリドイド配糖体に特徴的な C-3 位のプロトンとよく類似し, さらに δ 4.80—5.44 に 3H 分のビニルプロトンに基づくシグナルが認められることから, I はセコイリドイド配糖体であると推定される.

I を常法によりピリジン, 無水酢酸でアセチル化すると無色無晶型の triacetate (II), 組成 $C_{31}H_{34}O_{15}$, $[\alpha]_D^{25} -135^\circ$ が得られる. II の IR では I で認められた水酸基に基づく吸収が消失し, その NMR では δ 1.97—2.07 に 2 個のアルコール性アセチル基と δ 2.24 に 1 個のフェノール性アセチル基に基づくシグナルの新生が認められる.

これらの諸事実から, I はセンブリから得られた amarogentin, amaroswerin⁷⁾ のごとく, セコイリドイド配糖体にアセチル基とある種のフェノールカルボン酸がエステル結合したものであろうと推測される.

このことを確認するため, I をエタノール中水酸化カリウムを用いて完全加水分解を行なった所, 二種の物質 (III) および (IV) が得られた.

III は組成 $C_9H_{10}O_3$, mp 70—71° の無色針状晶である. 本物質はその UV (236, 298 nm) および IR (1720, 1700, 1600, 1450 cm^{-1}) からフェノールカルボン酸エステルであることが示唆され, さらに NMR (δ 1.41 (3H, t, $J=7$ Hz, $-CH_2-CH_3$), 4.37 (2H, q, $J=7$ Hz, $-CH_2-CH_3$), 6.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8$ Hz), ca. 7.63 (1H, br.-S)) から *m*-hydroxybenzoic acid ethyl ester であると推定されたので標品と比較したところ, すべての点で一致した.

IV は組成 $C_{16}H_{22}O_9$, $[\alpha]_D^{25} -218^\circ$ の白色粉末である. その UV は 245 nm に極大吸収を与え, IR はシソイドの α,β -不飽和ラクトン基 (1680, 1605 cm^{-1}) に基づく吸収を示す. さらにその NMR には, I で認められたアセチル基およびアロマティックプロトンに基づくシグナルは認められない.

これらの諸性質は井上⁸⁾ が報告している sweroside の諸性質とよく一致している. IV を常法によりピリジン, 無水酢酸でアセチル化すると無色針状の tetraacetate (V), 組成 $C_{24}H_{30}O_{13}$, mp 170—171°, $[\alpha]_D^{25} -168^\circ$ が得られる. このものは sweroside tetraacetate の標品と比較したところ, すべての点で一致した.

7) H. Inouye, Y. Nakamura, *Tetrahedron*, **27**, 1951 (1971).

8) H. Inouye, S. Ueda, Y. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1856 (1970).

TABLE I. NMR Spectrometry of I and VI

	1-H	3-H	5-H	6-H	7-H	8,10-H	9-H
I	5.58 d $J=2$ Hz	7.64 d $J=2$ Hz	2.75—3.10 m	1.10—1.50 m	4.00—4.30 m	4.80—5.44 m	ca. 2.55 diffused-t $J=7$ Hz
VI	5.61 d $J=2$ Hz	7.69 d $J=2$ Hz	2.70—3.12 m	1.12—1.52 m	4.00—4.26 m	4.80—5.40 m	ca. 2.53 diffused-t $J=7$ Hz

	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	2''-H
	5.52 d $J=8$ Hz	5.78 t $J=8$ Hz	6.07 t $J=8$ Hz	4.36—4.65 m	3.72—4.00 m	4.36—4.65 m	ca. 8.04 diffused-s
	5.46 d $J=8$ Hz	5.86 t $J=8$ Hz	4.26—4.80 m	4.26—4.80 m	3.65—4.00 m	4.26—4.80 m	ca. 8.01 diffused-s

	4''-H	5''-H	6''-H	-OAc
	7.72—7.88 m	7.44 t $J=8$ Hz	ca. 7.37 diffused-s	1.89 s
	7.72—7.92 m	7.43 t $J=8$ Hz	ca. 7.37 diffused-s	

 δ values at 100 MHz in pyridine- d_5 .

したがって I は sweroside (IV) の糖部にアセチル基 1 個と *m*-hydroxybenzoyl 基 1 個がエステル結合した構造を有していると考えられる。

次にこれらのアシル基の結合位置を決める目的でエタノール中水酸化カリウムで I の部分加水分解を行なったところ、反応産物 (VI) が得られた。VI は組成 $C_{23}H_{26}O_{11}$, $[\alpha]_D^{25} -145^\circ$ の白色粉末である。その UV は 238 および 300 nm に極大吸収を有し、IR はシソイドの α,β -不飽和ラクトン基、およびベンゼン環に基づく吸収を示す。また NMR では、I において認められた *m*-hydroxybenzoyl 基に基づくアロマティックプロトンは δ 7.37—8.01 に存在するが、アセチル基に基づくシグナルは認められない。

したがって VI は I の脱アセチル体と考えられる。ここで I および VI の NMR を比較すると、Table I に示すように I では糖のアノメリックプロトンのシグナルよりも低磁場の δ 5.78 ($J=8$ Hz),⁹⁾ δ 6.07 ($J=8$ Hz) に 2 個の三重線があり、また VI では δ 5.86 ($J=8$ Hz) に 1 個の三重線が認められる。これらは acetoxy 基、あるいは *m*-hydroxybenzoyloxy 基の付け根のプロトン¹⁰⁾ に由来するものと考えられる。

次に decoupling 実験において、I の δ 5.78 のプロトンを照射しても δ 4.36—4.65 に認められる 3H (m) のシグナルに変化はないが、VI の δ 5.86 のプロトンを照射すると、 δ 4.26—4.80 領域のシグナルがプロトン 1 個分増加していることが認められる。これは I のいずれか一方の三重線が脱アシル化の結果、高磁場へ移動したためと考えられる。

また VI のアノメリックプロトン (δ 5.46) を照射した場合、 δ 5.86 の三重線が二重線 ($J=8$ Hz) に変化し、さらに I に INDOR 法を適用すると δ 5.78 の三重線はアノメリックプロトンと coupling していることが認め

9) δ 5.78 のシグナルは INDOR 法により double of doublet であることが判明した。

10) 井上⁷⁾は amarogentin, amaroswerin の NMR (CD_3OD) において、エステルの付け根のプロトンがアノメリックプロトンよりも低磁場に現われることを報告しており、念のため amarogentin を重ピリジン中で測定した所、重メタノール (δ 4.70, $J=8$ Hz) の場合と同様、エステルの付け根のプロトンはアノメリックプロトンよりも低磁場 (δ 5.66, $J=8$ Hz) に現われた。

Chart 2

以上の結果より centapicrin (I) の構造は 2'-(*m*-hydroxy)benzoyl-3'-acetylsweroside と決定した。

なお、井上⁷⁾ はセンブリの xanthone および amarogentin, amaroswerin の biphenyl carboxylic acid の生合成では Chart 3 に示すように phenylalanine から生成する *m*-hydroxybenzoic acid が 3 モルの マロニル-CoA と縮合して生ずる *m*-hydroxybenzoyl triketide が共通の中間体になるのであろうと推定した。また最近これら配糖体の同族体として *Gentiana pannonica* Scop. から Wagner ら¹¹⁾ により amaropanin も単離されている。

Chart 3

11) H. Wagner, K. Vasirian, *Phytochem.*, **13**, 615 (1974).

centapicrin (I) は上記の *m*-hydroxybenzoic acid がマロニル-CoA と縮合することなく直接 sweroside の糖部の 2' 位と結合したものであるが、このようにリンドウ科植物から *m*-hydroxybenzoic acid を基核とする一連のエステルが見出されることは興味深い。

実験の部

融点は未補正, 柳本微量融点測定装置で測定, IR は島津 IR-400, UV は Hitachi-124, 旋光度は日本分光 DIP-180, NMR は日本電子 JNM-PS-100 (100 MHz) を使用し tetramethylsilane (TMS) を内部基準とした。略語: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br=broad. Thin-layer chromatography (TLC) は Kiesel gel G-F₂₅₄, preparative-TLC は Kiesel gel PF₂₅₄ を使用。

抽出・分離

Centapicrin (I) の単離 開花期に採集したセンタウリウム (草) 全草の乾燥品 1 kg を MeOH 各 8 liter で 2 昼夜づつ 2 回冷浸。抽出液を約 1 liter まで減圧濃縮し, これに水 1 liter を加え減圧濃縮し水溶液 1 liter を得た。これを benzene 計 2 liter で 3 回, AcOEt 計 2 liter で 3 回順次抽出。

AcOEt 層を減圧下濃縮し残渣 12.5 g を得, セライト 30 g にまぶし, benzene を用いて調製したシリカゲル (700 g) カラムに層積し, benzene 2 liter, 次いで CHCl₃, 1% MeOH, 3% MeOH, 5% MeOH, 10% MeOH, 20% MeOH, 50% MeOH を含む MeOH-CHCl₃ 混液, MeOH, 各 1 liter づつで溶出した。10% MeOH 溶出液を減圧下濃縮して得た粗結晶 (200 mg) を希エタノールから再結晶して centapicrin (I) 160 mg の無色針状晶を得た。mp 234—237°. $[\alpha]_D^{25} -213^\circ$ ($c=0.5$, pyridine). Anal. Calcd. C₂₅H₂₈O₁₂: C, 57.69; H, 5.42. Found: C, 57.83; H, 5.36. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 237 (4.32), 303 (3.55). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3500—3300 (OH), 1750, 1725 (ester), 1705, 1620 (conjugated C=O), 1460, 995, 905 (arom. C=C). NMR (pyridine-*d*₅): Table I.

Swertiamarin, Sweroside の同定 上記の AcOEt 抽出後の水層を減圧下濃縮。活性炭 (精製白鷺) 300 g, セライト 300 g からなるカラムを用いてクロマトグラフィーに付し, 水, 5% EtOH, 10% EtOH, 20% EtOH, 50% EtOH, 70% EtOH, EtOH, 各 2 liter づつ使用して溶出した。50% EtOH で溶出するフラクションを減圧下濃縮し残渣 9.5 g を得, その中 2.0 g を常法により Ac₂O, ピリジンでアセチル化, 得られるアセチル体をシリカゲル (150 g) を用いてクロマトグラフィーに付した。CHCl₃ で溶出するフラクションを減圧下濃縮, 再度シリカゲル (50 g) クロマトグラフィーに付し, CHCl₃ で溶出し各フラクション 100 ml づつ分取。フラクション No. 11—13 を濃縮, 残渣を EtOH から再結晶し sweroside tetraacetate (mp 169—170°) 180 mg を得た。またフラクション No. 16—18 を濃縮, 残渣を EtOH から再結晶し swertiamarin tetraacetate (mp 192—193°, $[\alpha]_D^{25} -103^\circ$ ($c=0.5$, CHCl₃)) 280 mg を得た。これらはそれぞれ, sweroside tetraacetate, swertiamarin tetraacetate の標品と混融しても融点降下を示さず, また IR, NMR も一致した。

I のアセチル化, Centapicrin Triacetate (II) の生成 I 60 mg を常法により Ac₂O, ピリジンでアセチル化, 生成物をシリカゲル (10 g) を用いてクロマトグラフィーに付す。CHCl₃ で溶出し TLC (溶媒, CHCl₃: AcOEt=5:1) で *R_f* 0.35 を示す部分を集め無色無晶型の triacetate (II) 60 mg を得た。 $[\alpha]_D^{25} -135^\circ$ ($c=3.05$, CHCl₃). Anal. Calcd. C₃₁H₃₄O₁₅: C, 57.58; H, 5.30. Found: C, 57.46; H, 5.78. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 231 (4.23), 280 (shoulder) (3.31). IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1750 (ester), 1715, 1620 (conjugated C=O), 1440, 990, 905 (arom. C=C). NMR (CDCl₃), δ : 1.40—1.80 (2H, m, 6-H). 1.94, 2.03, 2.09 (each 3 H, s, -OCOCH₃), 2.29 (3H, s, Ar-OCOCH₃), 2.44—2.76 (2H, m, 5-H and 9-H), 5.24 (1H, br.-s, 1-H), 7.30—7.90 (4H, arom. H), 7.36 (1H, d, *J*=2 Hz, 3-H).

I の完全加水分解 I 100 mg に EtOH 10 ml, 2% KOH 水溶液 12 ml を加え 1 時間室温にて攪拌, 1N HCl で pH 1 に調整し CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 層は水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後減圧下濃縮, 残渣はシリカゲル (5 g) を用いてクロマトグラフィーに付す。CHCl₃ で溶出し, 得た粗結晶を CHCl₃ から再結晶, mp 70—71° の無色針状晶 (III) 15 mg を得た。Anal. Calcd. C₉H₁₀O₃: C, 65.05; H, 6.07. Found: C, 65.02; H, 6.03. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 236 (3.81), 298 (3.41). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720, 1700 (Ar-CO-O-), 1600, 1450 (C=C), 1285

(-O-). NMR. (CCl₄), δ : 1.41 (3H, t, *J*=7 Hz, -CH₂-CH₃), 4.37 (2H, q, *J*=7 Hz, -CH₂-CH₃), 6.98 (1H,

diffused-*d*, *J*=8 Hz, Et-OOC- , 7.20 (1H, t, *J*=8 Hz, Et-OOC- , 7.48 (1H, diffused-*d*, *J*=8 Hz, Et-OOC- , ca. 7.63 (1H, br.-s, Et-OOC-). 本品は *m*-hydroxybenzoic acid ethyl ester の標品と混融しても融点降下を示さず, また IR, NMR も一致した。

先に CHCl₃ 抽出した残りの水層は減圧下濃縮し, 残渣に CHCl₃, MeOH 各 10 ml を加え不溶物をろ別し, 可溶部を減圧下濃縮後シリカゲル (15 g) クロマトグラフィーに付した。CHCl₃-MeOH (4:1) で溶出し TLC

(溶媒, CHCl_3 : MeOH =4:1) で R_f 0.3 を示す部分を集め白色粉末 (IV) 54 mg を得た. $[\alpha]_D^{25} -218^\circ$ ($c=2.45$, MeOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 245 (3.90). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 3500—3300 (OH), 1680, 1605 (conjugated C=O). NMR (CD_3OD), δ : 1.65—2.00 (2H, m, 6-H), 2.60—3.00 (2H, m, 5-H and 9-H), 7.62 (1H, d, $J=2$ Hz, 3-H).

IV のアセチル化, Sweroside Tetraacetate (V) の生成 IV 30 mg を常法により Ac_2O , ピリジンでアセチル化, 生成物をシリカゲル (10 g) クロマトグラフィーに付し CHCl_3 - AcOEt (4:1) で溶出. 溶出液を濃縮. 残渣を EtOH から再結晶し mp 170 — 171° の無色針状晶 (V) 25 mg を得た. $[\alpha]_D^{25} -168^\circ$ ($c=0.75$, CHCl_3). Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$: C, 54.75; H, 5.74. Found: C, 54.86; H, 5.81. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 241 (3.93). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750 (ester), 1705, 1620 (conjugated C=O). NMR (CDCl_3), δ : 1.52—1.90 (2H, m, 6-H) 2.11, 2.05, 2.02, 1.98 (each 3H, s, $-\text{OCOCH}_3$), 2.56—3.04 (2H, m, 5-H and 9-H), 3.67—3.90 (1H, m, 5'-H), 4.00—4.60 (4H, 7-H and 6'-H), 5.32 (1H, br.-s, 1-H), 7.54 (1H, d, $J=2$ Hz, 3-H). 本品は sweroside tetraacetate の標品と混融しても融点降下を示さず, また IR, NMR も一致した.

I の部分加水分解, Deacetyl Centapicrin (VI) の生成 I 200 mg に EtOH 10 ml, 1% KOH 水溶液 3 ml を加え 30 分間室温にて攪拌. H_2O 20 ml を加え, 1N HCl で pH 1 に調整後 AcOEt で抽出. AcOEt 層は水洗, Na_2SO_4 で乾燥後減圧下濃縮, 残渣をシリカゲル (20 g) クロマトグラフィーに付し CHCl_3 - MeOH (9:1) で溶出. TLC (溶媒, AcOEt) で R_f 0.4 を示す部分を集め減圧下濃縮, 残渣を preparative-TLC (溶媒, AcOEt) に付し白色粉末 (VI) 43 mg を得た. $[\alpha]_D^{25} -145^\circ$ ($c=1.0$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$: C, 57.74; H, 5.48. Found: C, 57.41; H, 5.27. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm ($\log \epsilon$): 238 (4.13), 300 (3.41). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3500—3300 (OH), 1720 (Ar-COO-), 1680, 1610 (conjugated C=O), 1450, 980, 895 (arom, C=C). NMR (pyridine- d_5): Table I.

I, VI の過ヨウ素酸酸化 Fleury-Lange の方法¹²⁾ で行ない, I, VI が水に難溶性のため実験は MeOH - H_2O (1:1) の溶液で行なった. I: 理論値 0 モル, 実験値 0.02 モル. VI: 理論値 1 モル, 実験値 1.11 モル.

VI のアセチル化, Centapicrin Triacetate (II) の生成 VI 40 mg を常法により Ac_2O , ピリジンでアセチル化, 生成物をシリカゲル (8 g) クロマトグラフィーに付し CHCl_3 で溶出. TLC (溶媒, CHCl_3 : AcOEt =5:1) で R_f 0.35 を示す部分を集め無色無晶型の triacetate 38 mg を得た. このものは UV, IR, NMR で centapicrin triacetate (II) と一致した.

VI の加水分解 VI 80 mg に EtOH 10 ml, 2% KOH 水溶液 12 ml を加え 1 時間室温にて攪拌, 1N HCl で pH 1 に調整後 CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層は水洗, 乾燥後溶媒留去. 残渣をシリカゲル (8 g) クロマトグラフィーに付し精製, CHCl_3 から再結晶し無色針状晶 (III) 11 mg を得た. 本品は *m*-hydroxybenzoic acid ethyl ester の標品と混融しても融点降下を示さず, また IR も一致した.

水層は減圧下濃縮し, 残渣に CHCl_3 , MeOH 各 10 ml を加え不溶物をろ別し, 可溶部を減圧下濃縮. 残渣を常法により Ac_2O , ピリジンでアセチル化, 生成物をシリカゲル (10 g) カラム上 CHCl_3 を展開溶媒としてクロマトグラフィーに付し精製. EtOH から再結晶し無色針状晶 (V) 22 mg を得た. 本品は sweroside tetraacetate の標品と混融しても融点降下を示さず, また IR も一致した.

謝辞 本研究にあたり, 標品を恵与された京都大学 井上博之教授, 元素分析を測定していただいた東北大学薬学部中央分析室, NMR を測定していただいた当社中央研究所の方々, ならびに実験に協力された三浦 治氏に深謝いたします.

12) 阿武喜美子, 瀬野信子, “実験化学講座 23 巻 生物化学 I,” 日本化学会編, 丸善, 東京, 1957, p. 450.