ハスノハギリ (*Hernandia ovigera* L.) の種子成分研究

山口秀夫, 有本正生, 山本起巳子, 沼田 敦

大阪薬科大学¹⁾

Studies on the Constituents of the Seeds of *Hernandia ovigera* L.

HIDEO YAMAGUCHI, MASAO ARIMOTO, KIMIKO YAMAMOTO, and ATSUSHI NUMATA

Osaka College of Pharmacy¹⁾

(Received December 22, 1978)

Four kinds of lignans were isolated from the seeds of *Hernandia ovigera* L. collected in Okinawa besides the previously reported desoxypodophyllotoxin (I). Oily substance II, named bursehernin, $C_{21}H_{22}O_6$, was confirmed to be lignan-2 isolated from *Bursera schlechtendalii*. III, mp 171—173°, and IV, mp 125—126°, were determined as desoxypicropodophyllin and podorhizol obtained from *Podophyllum emodi* WALL. respectively. V, mp 270—275°, could not be clarified due to its small amount.

Keywords—*Hernandia ovigera* L.; desoxypodophyllotoxin; desoxypicropodophyllin; bursehernin; (—)-*trans*-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)- γ -butyrolactone; podorhizol; bisbenzylbutyrolactone

ハスノハギリ (*Hernandia ovigera* L.) はハスノハギリ科 (Hernandiaceae) に属する海岸生常緑高木で、熱帯、亜熱帯に広く分布し、我が国では沖縄諸島、小笠原諸島に広く自生し、沖縄地方では民間薬として、止血、湿疹に効ありとされている。

Chart 1

本植物の成分研究としては、最初畑²⁾ が台湾産本植物の種子から mp 167—168°, $[\alpha]_D -112^\circ$ ($CHCl_3$) を示す物質を単離し、hernandion と命名したが、この物質はシャク (*Anthricus sylvestris* Hoffm.) から単離された anthricin³⁾ と同一物質であることが確認された。その後 Hartwell 等⁴⁾ により podophyllotoxin の脱水酸基によって得られる desoxypodophyllotoxin も本物質と同一物質であることが確認された。以後本物質の名称については混乱をさけるため、Hartwell の提案⁵⁾ に従い podophyllotoxin との構造的関連を考慮し、desoxypodophyllotoxin (以下 DPT と略記) と呼称することとする。

また本植物のアルカロイドに関しては富田、楊、古川等⁶⁾ および Cava 等⁷⁾ により hernovine, thalicarpine をはじめ多数の aporphine 型, biscoclaurine 型塩基が単離され、構造決定が行われた。一方非塩基成分としては西野、三井⁸⁾ により、その葉部から二種のリグナン epiaschanthin, epimagnolin が単離され、構造が明らかにされている。

上述の如く本植物の成分に関しては、すでに多数の報告があるが、その種子成分に関しては古く前記畑²⁾ により DPT のみが単離報告されているに止まっている。今回著者等は種子成分の精査により DPT 以外の他の成分

- 1) Location: 2-10-65, Kawai, Matsubara City, Osaka, 580 Japan.
- 2) 畑 忠太, 日化, **63**, 1540 (1942).
- 3) 野口敬身, 河南 実, 薬誌, **60**, 629 (1940).
- 4) J. L. Hartwell, A.W. Schrecker, J.M. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2138 (1953).
- 5) J.L. Hartwell, A.W. Schrecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4034 (1954).
- 6) 富田真雄, 盧 盛徳, 陳 月英, 薬誌, **86**, 763 (1966); 古川 宏, 盧 盛徳, 薬誌, **86**, 1143 (1966); 古川 宏, 植田文子, 伊藤みな子, 伊藤一男, 石井 永, 萩庭丈寿, 薬誌, **92**, 150 (1972).
- 7) M.P. Cava, K. Bessho, B. Douglas, S. Markey, R.F. Raffauf, J.A. Weisbach, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1577.
- 8) C. Nishino, T. Mitsui, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 335.

Chart 2

を単離確認し得ることを期待し本研究に着手した。

使用した原料は沖縄産ハスノハギリの種子を用い、実験の部に示す方法に従い抽出分離を行なった。本種子の DPT 含有量はきわめて高く、その収量は原料 1.0 kg から 24 g (2.4%) である。大部分の DPT を再結晶法により可及的に除去した母液から残留する DPT (I) 以外に、油状物質 II と結晶 III, IV, V を単離した。

油状物質 II は $[\alpha]_D -28.7^\circ$ (CHCl₃), C₂₁H₂₂O₆ の組成を有する物質で実験の部記載の諸データから bi-sbenzyl- γ -butyrolactone 型構造を有するリグナンであることが推定される。C₂₁H₂₂O₆ の組成を有する天然の γ -butyrolactone 型リグナンとしては Cole 等⁹⁾ により *Bursera schlechtendalii* から単離された lignan-2(IIa) があり、IIa は構造的に Corrie 等¹⁰⁾ により *Zanthoxylum pluviale* から単離された pluviatolide の methyl ether に相当するが、著者等の得た物質 II の性状ならびに諸スペクトルデータは IIa ときわめてよく一致する。なお IIa の異性体として *Heliopsis scabra* のリグナン helianthoidin から合成的に誘導された lactone-XI(IIb) (2,3-*cis*) およびその epimer (2,3-*trans*)¹¹⁾ が報告されているが、質量スペクトル (以下 MS と略記) のフラグメントにおいて *m/e* 208 の 3,4-dimethoxyphenyl propene ion¹²⁾ (IIc) が確認され、3,4-methylenedioxyphenyl propene ion (IId) に相当する *m/e* 192 のフラグメントが認められないことから、IIb の構造は否定される。確認のため Cole 教授に lignan-2(IIa) の標本の分与を要請したが、同教授の手許に残存試料がなかったため、pulviatolide methyl ether の赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略記)、核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略記)、MS の各チャートを実日本学園大学西部三省教授から送付を受け、¹³⁾ 比較検討した結果、両者は完全に一致し、ここに著者等の単離した油状物質 II は IIa すなわち (-)-*trans*-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)- γ -butyrolactone であることが確認された。なお本物質が天然に単離されたのは *Bursera schlechtendalii* からと、今回の *Hernandia ovigera* からの二例であるので Cole 教授と相談の結果、IIa を bursehernin と命名した。

III は mp 171—173° の結晶で、 $[\alpha]_D +35^\circ$ (CHCl₃) を示し、その元素分析値ならびにスペクトルデータから、DPT (I) (2,3-*trans*) の異性体である desoxypicropodophyllin¹⁴⁾ (2,3-*cis*) (以下 DPP と略記) であることを確認した。DPP は DPT のアルカリ処理により容易に得られる異性体であるが、著者等の抽出分離法から考えて、今回単離した III は抽出過程において異性化により生じたものではなく、本来原料種子中に存在していたものと考えられる。

IV は mp 125—126°, $[\alpha]_D -47.4^\circ$ (CHCl₃), C₂₂H₂₄O₈ の分子式に相当し、諸データはさきに Kuhn 等¹⁵⁾ により *Podophyllum emodi* WALL., Podo-

Chart 3

- 9) P.B.McDoniel, J.R. Cole, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1992 (1972).
- 10) J.E. Corrie, G.H. Green, E. Ritchie, W.C. Taylor, *Australian J. Chem.*, **23**, 133 (1970).
- 11) R.S. Burden, L. Crombie, D.A. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1969**(C), 694.
- 12) A.M. Duffield, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 16 (1967).
- 13) 西部教授はシドニー大学 Corrie 博士より、pulviatolide の供与を受け、それをメチル化して IIa を得た旨通知を受けた。
- 14) A.W. Schrecker, J.L. Hartwell *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5916 (1953).

phyllum peltatum L. の根から単離された配糖体の加水分解により得られ、その構造が決定された podorhizol (IV) のデータときわめてよく一致する。確認のため Kuhn 博士から podorhizol の試料送付を受け、¹⁵⁾ 混融ならびに IR, NMR による比較同定を行なったところ、両者は完全に一致し、ここに IV は podorhizol であることが確認された。

V は IV の溶出後に得られる mp 270—275° の結晶であるが、微量につきそれ以上精査し得なかった。

実験の部¹⁶⁾

抽出と分離 材料は沖縄県名護市付近の海岸に自生するハスノハギリの種子 1 kg を粉碎し、MeOH で熱時 3 回抽出、MeOH エキス 120 g を得。このエキスを石油エーテルで温浸し、可溶部 (55.2 g) と不溶部 (64.8 g) に分け、ついで不溶部をベンゼンで 3 回温浸、ベンゼンエキス 30 g を得。このエキスを EtOH に溶解し放置して、mp 167—168° の DPT 18 g を得。母液は濃縮後、ベンゼン—アセトン (97:3) 混液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、5 分画 Fr. 1—5 を得た。さらにこれらにつき CHCl₃—アセトン (97:3) 混液を用い、再クロマトを行い精製した結果、Fr. 1 より $[\alpha]_D^{25} - 28.7^\circ$ (CHCl₃) の油状物質 (II) 1.2 g, Fr. 2 より DPT (I) 3.5 g, Fr. 3 より mp 171—173° の結晶 (III) 450 mg, Fr. 4 より mp 125—126° の結晶 (IV) 500 mg, Fr. 5 より mp 270—275° の結晶 (V) 微量を得た。それぞれの性状は下記のとおりである。

(—)-**trans-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)- γ -butyrolactone (II) (bursehernin)** 無色油状物質。Anal. Calcd. C₂₁H₂₂O₆: C, 68.08; H, 6.03. Found: C, 68.09; H, 5.99. $[\alpha]_D^{25} - 28.7^\circ$ ($c=2$ in CHCl₃) (lit.⁹⁾ $[\alpha]_{546}^{25} - 45.26^\circ$). MS m/e : 370 (82%, M⁺), 234 (9%), 208 (7%), 162 (6%), 151 (100%, base peak), 135 (28%). UV $^{95\%EtOH}_{max}$ nm (ϵ): 232 (11999), 286 (6080). IR cm⁻¹ (CHCl₃): 1765 (C=O), 1609, 1585, 1500 (arom. ring), 935 (methylenedioxy). NMR (CDCl₃) δ : 6.20—6.90 (6H, m, arom.H), 5.86 (2H, s, -O-CH₂-O-), 3.90—4.30 (2H, m, C₄-H), 3.81 (6H, s, -OCH₃×2), 2.80—3.00 (2H, br., C_{2,3}-H), 2.51 (4H, br.s, C_{5,6}-H). II の MS, IR, NMR は西部らの pulvitolide methyl ether のそれに一致。

Desoxypodophyllotoxin (I) EtOH より再結晶。無色針状晶, mp 167—168°. Anal. Calcd. C₂₂H₂₂O₇: C, 66.03; H, 5.65. Found: C, 66.32; H, 5.57. $[\alpha]_D^{25} - 116^\circ$ ($c=2$ in CHCl₃). MS m/e : 398 (100%, M⁺, base peak), 283 (5%), 230 (8%), 185 (10%), 181 (17%), 173 (14%). UV $^{95\%EtOH}_{max}$ nm (ϵ): 294 (4776). IR cm⁻¹ (KBr): 1765 (C=O), 1580, 1501, 1498 (arom. ring), 935 (methylenedioxy). NMR (CDCl₃) δ : 6.70 (1H, s, arom. H), 6.54 (1H, s, arom.H), 6.38 (2H, s, arom.H), 5.95 (2H, s, -O-CH₂-O-), 4.33—4.70 (2H, m, $\left[\begin{smallmatrix} CH_2 \\ CO \end{smallmatrix} \right] O$), 3.86—4.10 (1H, m, C₁-H), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.76 (6H, s, -OCH₃×2), 2.60—3.36 (4H, m, C_{2,3,4}-H).

Desoxypicropodophyllin (III) EtOH より再結晶。無色絹糸状晶, mp 171—173° (lit.⁵⁾ mp 170.5—172°. Anal. Calcd. C₂₂H₂₂O₇: C, 66.47; H, 5.36. Found: C, 66.32; H, 5.57. $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$ ($c=2$ in CHCl₃). UV $^{95\%EtOH}_{max}$ nm (ϵ): 246 (15601), 294 (6989). IR cm⁻¹ (KBr): 1775 (C=O), 1590, 1510, 1482 (arom. ring), 930 (methylenedioxy). NMR (CDCl₃) δ : 6.60 (1H, s, arom. H), 6.50 (1H, m, arom.H), 6.36 (2H, s, arom.H), 5.93 (2H, s, -O-CH₂-O-), 4.30—4.60 (2H, m, $\left[\begin{smallmatrix} CH_2 \\ CO \end{smallmatrix} \right] O$), 3.90—4.10 (1H, m, C₁-H), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 3.79 (6H, s, -OCH₃×2), 2.30—3.46 (4H, m, C_{2,3,4}-H). III は I を EtOH 中無水酢酸ナトリウムで処理して異性化を行い、得た DPP と $[\alpha]_D$, IR, NMR の比較および混融により同定。

Podorhizol (IV) ベンゼン—ヘキサンより再結晶。無色綿状晶, mp 125—126° (lit.¹⁵⁾ mp 125—126°. Anal. Calcd. C₂₂H₂₄O₈: C, 63.27; H, 5.58. Found: C, 63.45; H, 5.81. $[\alpha]_D^{25} - 47.4^\circ$ ($c=1$ in CHCl₃). MS m/e : 416 (7%, M⁺), 220 (25%), 197 (42%), 196 (59%), 169 (15%), 136 (27%), 135 (100%, base peak), 125 (11%). UV $^{95\%EtOH}_{max}$ nm (ϵ): 232 (11274), 287 (4082). IR cm⁻¹ (CHCl₃): 3590, 3500 (OH), 1760 (C=O), 1582, 1495, 1480 (arom. ring), 930 (methylenedioxy). NMR (CDCl₃) δ : 6.16—6.65 (5H, m, arom.H), 5.86 (2H, m, -O-CH₂-O-), 5.24 (1H, br., >CHOH), 3.90—4.50 (2H, m, C₄-H), 3.80 (9H, s, -OCH₃×3), 2.90—3.00 (1H, m, -OH, D₂O 消失), 2.10—2.90 (4H, m, C_{2,3,5}-H). IV は標本の podorhizol と IR, NMR の比較および混融により同定。

結晶 (V) MeOH より再結晶。mp 270—275° の結晶であるが、微量につき確認し得ず。

謝辞 本研究に際し、原料のハスノハギリ種子採集に多大の御助力を賜った那覇市在住、本学卒業生 津波高德学士に深謝する。また pulvitolide methyl ether の各種スペクトルチャートを送付いただいた東日本学園

15) M. Kuhn, A. von Warburg, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1546 (1967).

16) 融点は未補正。IR は日本分光 IRA-1 型, UV は日立ダブルビーム分光光度計 200-10 型, 旋光度は日本分光 DIP-18 型, MS は日立 RMU-6D で測定した。NMR は日立 R-40 型を用い、TMS を内部基準として測定した。カラムクロマトグラフィーは Merck kieselgel 60 を用いた。TLC は Merck kieselgel G を用い、展開剤として CHCl₃—アセトン混液を用い、I₂ にて検出。

大学薬学部西部教授、貴重な podorhizol の試料を分与いただいた Sandoz 社の Kuhn, Warburg 両博士に深く感謝する。またマスペクトルの測定に御好意を賜わった 武田薬品工業株式会社ならびに同社中央研究所 朝川博之博士に感謝する。また NMR 測定、元素分析の労をとられた本学 大谷淳子、辻坊洋子両助手に謝意を表す。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
99 (6) 677-682 (1979)

UDC 547.869.2.03.08 : 541.13.08

フェノチアジン・二塩酸塩水溶液の導電率¹⁾

岡田敏史,^{2a)} 中垣正幸^{2b)}

国立衛生試験所大阪支所,^{2a)} 京都大学薬学部^{2b)}

Electric Conductivity of Phenothiazine Dihydrochlorides in Aqueous Solution¹⁾

SATOSHI OKADA^{2a)} and MASAYUKI NAKAGAKI^{2b)}

National Institute of Hygienic Sciences, Osaka^{2a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{2b)}

(Received January 20, 1979)

Electric conductivity in aqueous solutions of two phenothiazine (PTZ) dihydrochlorides, which are fluphenazine (FPZ)·2HCl and perphenazine (PPZ)·2HCl, and of hydroxyzine (HXZ)·2HCl, which is not phenothiazine (Table IV), was measured at various temperatures in order to elucidate the aggregation of diprotonated phenothiazine (PTZH₂²⁺).

The plots of $A/(I)^{1/2}$ showed upper shifts from the estimated value. From the concentration dependence of pH for their salt (B·2HCl) solutions, it was observed that this upper shift was the result of acid dissociation of BH₂²⁺ ion. By the determination of the first acid dissociation constant (pK_a), concentration of each ionic species at a salt concentration was calculated, and limiting equivalent conductivity, λ_i° , of BH⁺ and BH₂²⁺ ion was estimated by Stokes' law. Total specific conductivity, κ , of the solutions were estimated by Eq. (6), assuming that the present salt solutions were composed of 3 kinds of strong electrolytes, B·2HCl, B·HCl, and HCl. The concentration dependence of κ for FPZ·2HCl solutions at various temperatures agreed well with the calculated ones, if $\lambda_{FPZH_2}^\circ$ were estimated to be 2 times of λ_{FPZH}° .

On aqueous FPZ·2HCl and PPZ·2HCl solutions, apparent critical micelle concentration (cmc') was determined by a break point in the pH-concentration plots. Based on the assumption that each aggregate was composed of monoprotonated phenothiazine (PTZH⁺) alone, cmc of each PTZH⁺ was estimated. It was suggested that the estimated cmc was reasonable in comparison with that of chlorpromazine and trifluorpromazine.

Keywords—phenothiazine dihydrochloride (PTZ·2HCl); electric conductivity; acid dissociation of PTZH₂²⁺ ion; estimation of specific conductivity; aggregation

クロルプロマジン (CPZ) を始めとするいくつかの塩酸フェノチアジン (PTZ·HCl) について PTZH⁺ イオンの水溶液中における会合体の形成とその性質を導電率法,³⁾ CPZH⁺ イオンの活量測定⁴⁾ また対イオンである塩素イオンの活量測定⁵⁾ などにより検討してきた。

1) 第28回日本薬学会近畿支部総会で発表, 西宮, 1978年10月。

2) Location: a) Hoenzaka-cho, Higashi-ku, Osaka; b) Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

3) 中垣正幸, 岡田敏史, 薬誌, **97**, 495 (1977).

4) 中垣正幸, 岡田敏史, 薬誌, **98**, 82 (1978).

5) 中垣正幸, 岡田敏史, 薬誌, **98**, 744 (1978).