

【235】

氏名	林 義 光 はやし よし みつ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第37号
学位授与の日付	昭和41年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	シソ科植物ヤクモソウ <i>Leonurus sibiricus</i> L. の成分研究
論文調査委員	(主査) 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

ヤクモソウ (益母草, 別名メハジキ) *Leonurus sibiricus* L. はシソ科に属する植物で, 本邦および中国に於いて, 古くから民間で婦人薬として用いられてきたものである。また同属の二, 三の植物は欧米でも薬用に供せられている。しかし本植物の成分については, leonurine, rutin, stachydrine などの単離が報告されているにすぎない。このうち leonurine は1930年に久保田, 中島により単離されたアルカロイドであるが, その化学構造は全く不明であった。著者は今回本植物の成分の再検討を行ない, fumaric acid, rutin と共に久保田らの leonurine に一致するアルカロイドを単離し, その構造を明らかにすることができた。以下にその要約をのべる。

(1) 採集時期による成分の消長

開花初期, 開花盛期, 結実期の三期に分けて, 含有成分の検討を行なった結果, 次の様な成分の消長が明らかとなった。開花初期には leonurine の含量は微量で fumaric acid が 0.02~0.03% 存在する。盛期には leonurine は平均 0.01~0.03% (最高 0.04%) 含有される。結実期には leonurine は再び消失し 0.1% の rutin が得られた。

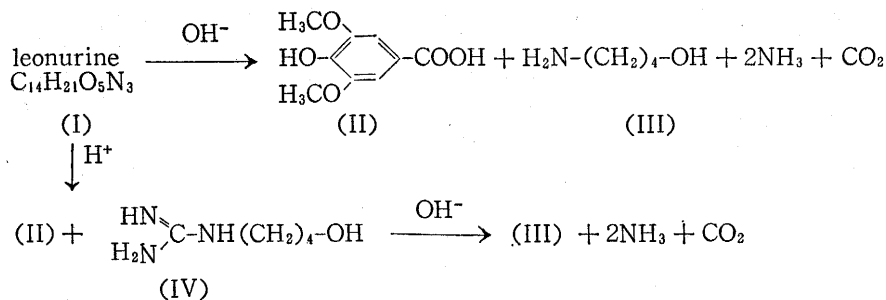
(2) leonurine の性状組成

久保田らは leonurine の遊離塩基は m. p. 238°, 塩酸塩は m. p. 194° を示すこと, leonurine は MeO 基 2 個を有し,  $C_{13}H_{19}O_4N_4$  なる組成を有することを報告している。著者は今回得た塩基の性状が久保田らの記載とよく一致することを認め, 同一物質であることを明らかにした。なおこの leonurine については塩酸塩の他ヨード水素酸塩などの塩類も製し検討した結果, 遊離塩基は久保田らの報告とは異なって分子量 363, 組成  $C_{14}H_{21}O_5N_4H_2O$  であることを明らかにした。著者はまた本塩基が  $FeCl_3$  液反応, Dragendorff 反応, 坂口反応に陽性であること, および UV, IR の結果より本塩基が Guanidyl 基, 遊離 phenol 性水酸基を有することを推定した。また本塩基が  $pK_a$  7.9 を示すことを認めた。

(3) leonurine の加水分解

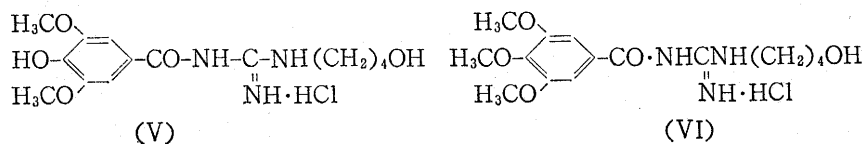
leonurine (I) を NaOH 又は Ba(OH)<sub>2</sub> で加水分解すると、NH<sub>3</sub> と組成 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> の有機酸 (II) が得られる。(II) およびその ethyl ester は別途合成して得た syringic acid およびその ethyl ester と比較したところ、完全に一致したので syringic acid であることが明らかとなった。NH<sub>3</sub> は塩化アンモン白金複塩、benzamide に誘導して同定した。また塩基性物質 (III) は schotten-Baumann 反応により結晶性の benzoate C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N, bis-p-nitrobenzoate C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> に誘導される。本物質は旋光性を示さないことと NMR スペクトルの結果とから 4-amino-1-butanol であることが推定されるので、別途に合成した benzoate, bis-p-nitrobenzoate の標品と比較し、同定した。

一方 leonurine (I) を HCl で加水分解すると上記同様 syringic acid (II) を得る他、塩基性物質として、組成 C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> の picrate として捕捉される guanidyl 化合物 (IV) を得る。本 picrate は別途に合成した 1-(4-hydroxybutyl)guanidine picrate の標品と比較し、同一物質であることを確認した。なおこの物質 (IV) は NaOH で加水分解するとアンモニアと塩基 (III) とを生ずることを認めた。したがって leonurine (I) は (II) と (IV) との結合したものであることが明らかとなった。

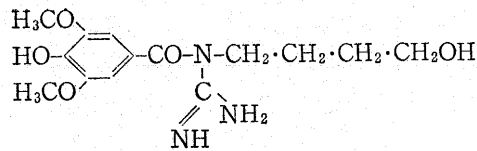


(4) leonurine における syringic acid (II) と 1-(4-hydroxybutyl) guanidine (IV) との結合様式 leonurine (I) の構造に関して残る問題は (II) と (IV) との結合様式である。(I) の UV スペクトルを液性をかえて測定すると他のフェノールカルボン酸誘導体の場合と同様アルカリ性液では明らかに深色移動を示す。このことは (I) が FeCl<sub>3</sub> 液反応陽性であることと共に (I) の分子内で syringic acid (II) の phenol 性水酸基が遊離型で存在すること、すなわち (II) は塩基 (IV) とアミド結合していることを示している。

次に前述のごとく leonurine (I) の pKa' は 7.9 であるが、一方合成した (V), (VI) のような benzoyl guanidine の誘導体が pKa' 7.0 付近を示すことと、alkylguanidine 類がアルキル側鎖の長さ



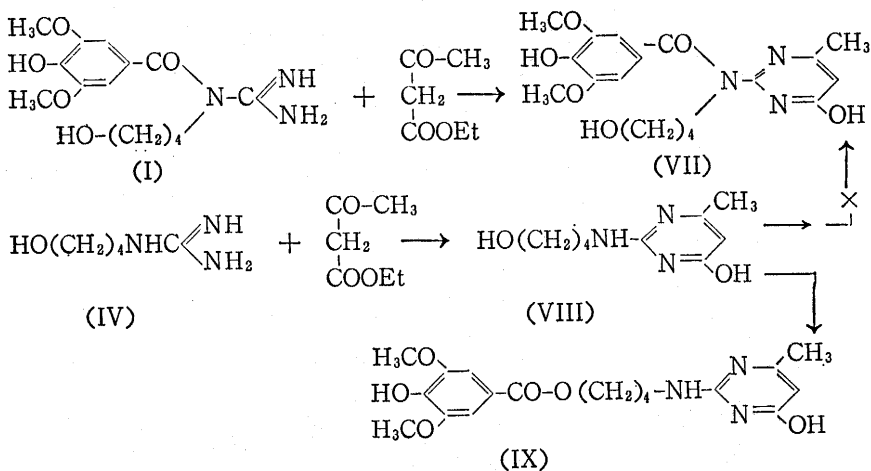
に関係なく pKa' 13~14 付近であるという Angyal 報告とをあわせ考えると、(I) の pKa' 値は (II) と (IV) とが N<sup>1</sup>-アルキル-N<sup>1</sup>-アシル結合しているものとして初めて説明できる。したがって leonurine が次に示す (I) 構造を有することが推定されるにいたった。



(I)

(5) leonurine より pyrimidine 体への誘導

leonurine (I) に NaOEt の存在下アセト酢酸エステルを作用せしめ pyrimidine 体 (VII) を製する一方, 1-(4-hydroxybutyl)-guanidine (IV) についても同様にこれを pyrimidine 体 (VIII) に導き, その syringoyl 化により同一の (VII) を得ることにより leonurine の推定構造を一層確実に証明しようとした。



しかしこの際 (I) より (VII) をうることは成功したが (IV) より (VII) をうる試みは (VIII) → (VII) の段階で成功せず側鎖の OH のみが syringoyl 化された (IX) をうるに止まった。本実験に付随して他の数種の pyrimine 同族体の合成も行なった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文の内容はシソ科植物ヤクモソウより一新塩基 Leonurine を単離しその化学構造の研究を行ったものである。

すなわち Leonurine はまず酸またはアルカリで加水分解することにより syringic acid と guanidine 誘導体の部分に分解されることを知り, ついで guanidine 誘導体部分が 1-(4-hydroxybutyl) guanidine であることを合成的に証明した。さらにこの両部分の結合様式を吟味するために種々の amide 型化合物の合成, あるいは Leonurine の pyrimidine 誘導体への誘導等を試み, その結果 Leonurine に対して構造式を提出したものである。

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。