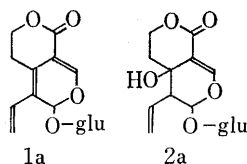


氏名	中 村 有 伸 なか むら ゆう しん
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 83 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 製 薬 化 学 専 攻
学位論文題目	リンドウ科, Gentianaceae 植物の苦味配糖体に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 上 博 之 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

多くのリンドウ科植物は苦味を有し、古来洋の東西を問わず苦味健胃薬として使われている。その苦味成分としては、従来 Amargentin, Gentiopicroside, Swertiamarin などが知られていた。このうち Gentiopicroside に対しては, *Canonica* らが 1a 式を, Swertiamarin に対しては, 久保田らが 2a 式を提出している。



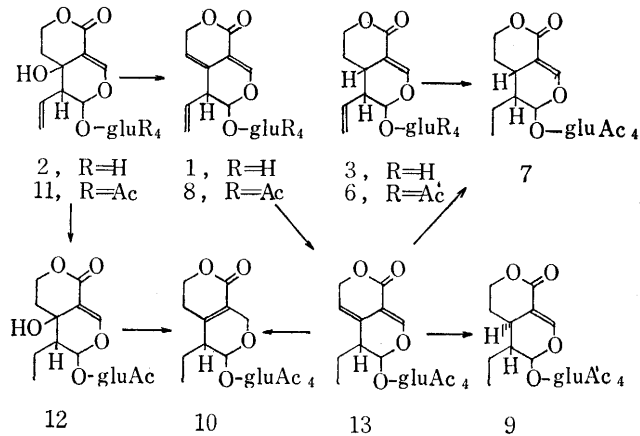
著者は、当初これら配糖体の生合成経路を研究する目的で、センブリ *Swertia japonica* Makino の苦味成分の再検索にとりかかったのであるが、その際本植物の成分として文献に記載されている Swertiamarin (2) の他、微量の Gentiopicroside (1) と、3種の苦味成分 Sweroside (3), Amargentin (4), および Amaroswerin (5) を単離した。そこで著者は、これら苦味成分の構造研究を行なうと共に、他の *Gentiana* 属および *Swertia* 属植物についても苦味成分の検索を行なった。

1) Sweroside, Gentiopicroside および Swertiamarin の絶対構造

Sweroside (3), $C_{16}H_{22}O_9 \cdot H_2O$ はアセチル化により Tetraacetate (6) を与え、これを接触還元すると dihydro 体 (7) が得られる。これら物質のスペクトルデータは、3が Swertiamarin (2) の Desoxy 体 — Dihydrogentiopicroside の立体異性体の一種 — であることを示唆している。

Gentiopicroside (1) の Acetate (8) の還元体としては α -体、 β -体の2種が得られており、それぞれ 9, 10式が(但し平面構造のみ)想定されていた。著者は、8の接触還元を追試し、既知の α -体、 β -体の他新たに γ -体を得、このものが7と一致することを確認した。従って *Canonica* らの提出した 1a,

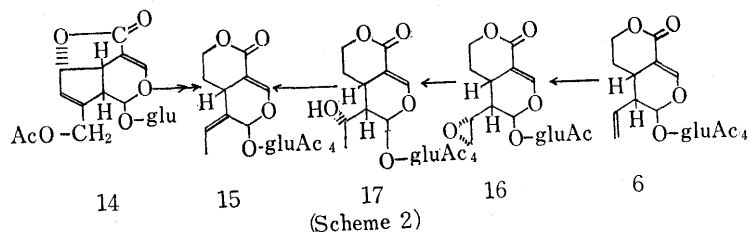
9, 10 式などに基づき 3 の平面構造は一応明らかとなった。



(Scheme 1)

次に 3 の立体配置を明らかにするために、まず 8 の還元機構を考察した。8 を部分的に接触還元すると Dihydrogentiopicroside tetraacetate (13) が得られる。13 は更に接触還元すると、9, 10 および 7 を与える。13 の UV (λ_{\max} 273 nm) は、1 および 8 と全く変らない。またその NMR は、 τ 9.05 に $J=6\text{Hz}$ の triplet を示す。これらのことは、従来の Gentiopicroside の 1a 式では説明しがたく、1 式によって始めてよく説明しうる。1 式の正当性は NMDR によっても確認された。尚 13 は 12 の脱水によっても得られる。このように Gentiopicroside が 1 式を有することが確実になったので、これら配糖体の C-1, C-9 位の立体配置が全て同じであることも明らかになった。

これら配糖体の絶対構造解決の緒は、Sweroside (3) と絶対構造既知の Asperuloside (14) との化学的関連づけにより得られた。即ち 14 から別途に誘導した 15 が 3 の Acetate (6) から誘導出来たので Sweroside (3) の骨格、その C-1, C-5 の配置は、始めて確認された。従って、ここに、



(Scheme 2)

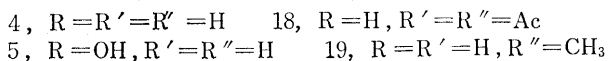
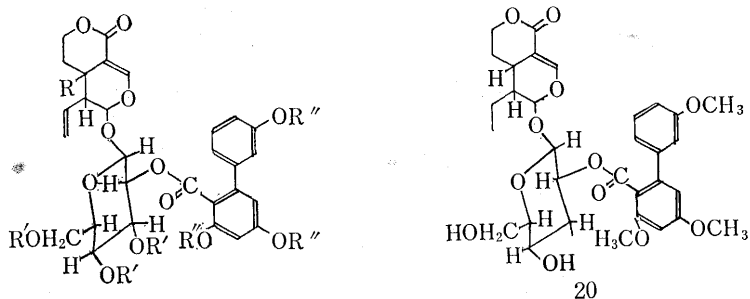
Gentiopicroside (1), Swertiamarin (2) の骨格も証明されたわけである。3 の C-9 位の配置は、スペクトルデータ、あるいは化学反応により証明された。従って Gentiopicroside (1) の立体構造も明らかになった。

Swertiamarin (2) の C-5 位の OH 基の配置は、NMR により β -配置であることが推定された。

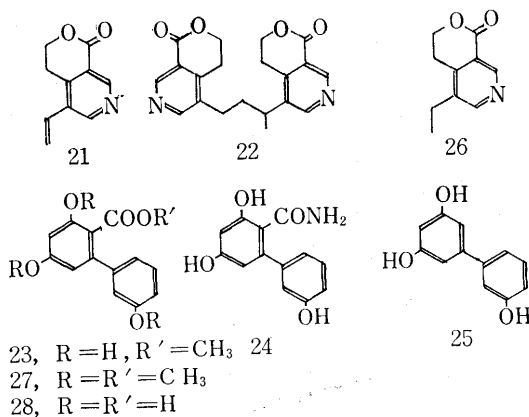
2) Amarogentin および Amaroswerin の構造

Amarogentin (4), $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$ は Hexaacetate (18) ならびに trimethyl ether (19) を与える。

19を接触還元すれば dihydro trimethyl ether (20) が得られる。4が Gibbs 反応陽性であることや上記諸物質のスペクトルデータをふくむ諸知見は Amarogentin (4) が Sweroside 様骨格と, Phenolcarboxylic acid ester 構造を分子内に持つことを示唆している。そこでこれを確かめるため4および20をアンモニア水-塩酸と処理した所, 4からは塩基として Gentianine (21) と Bisgentianine (22) が, 非塩基性物質として, 23, 24, 25の3種が得られた。また20からは Dihydrogentianine (26) と23の Trimethyl ether (27) が得られた。尚, ここで22の構造はスペクトルデータより推定した。また27の構造は合成により確認した。一方6からは21および22が, 7からは26が得られた。従って4が Sweroside の



aglucone 部をその分子内にもつことが明らかとなった。次に19を, Ba(OH)₂により加水分解し, CH₂N₂でメチル化後アセチル化すると, 27と6が得られた。これらのことから4は Sweroside (3) の Glucose 部に 3,5,3'-Trihydroxydiphenyl-2-carboxylic acid (28) が ester 結合した物質であることがわかった。その結合位置は NMR と過ヨード酸化反応により C-2' 位であることが明らかにされた。



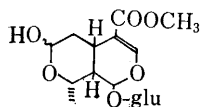
Amaroswerin (5), C₂₀H₃₀O₁₄ · H₂O のスペクトルデータは Amarogentin (4) と極めて類似しているがただその NMR において C-3 proton が τ 2.58 に Singlet として現われている。これは Swertiamarin (2) と同様に C-5 位に水酸基が存在していることを示している。従って Amaroswerin (5) は Amarogentin (4) と同様に Swertiamarin (2) と28との Ester であると推論される。このことは4の場合と

同様にして確認された。

3) 他の *Gentiana* 属および *Swertia* 属植物の苦味成分の検索

Gentiana 属植物, 即ちエゾリンドウからは *Gentiopicroside* (1) および *Swertiamarin* (2) が, アサマリンドウからは, 1, 2 および *Sweroside* (3) が, *G. Kurroo* からは1が, *G. lutea* からは1および *Amarogentin* (4) の他新たに2がそれぞれ検出された。またハルリンドウからは, これらの *Secoiridoid* 配糖体とは異なった *Morroniside* (29) が単離された。この事実は29が, 1, 2, 3 と生合成的に近縁であることを示すものである。

Swertia 属植物のイヌセンブリからは 1, 2 および 3 が検出された。



29

論文審査の結果の要旨

リンドウ科植物の苦味成分については従来幾多の報告があり, 二三のものについては平面構造式も提出されていたが立体構造まで完全に明らかにした報告はなかった。

中村はリンドウ科植物センブリの苦味成分の検索を行ない既知物質として *swertiamarin*, *gentiopicroside*, *amarogentin*, 新物質として *sweroside* と *amaroswerin* を単離した。次いで *sweroside* と絶対構造既知の *asperuloside* との化学的関連づけに成功しその結果に基づいて *sweroside*, *gentiopicroside*, *swertiamarin* の絶対構造を決定した。また強苦味物質 *amarogentin* と *amaroswerin* が各 *sweroside* および *swertiamarin* と一種の *biphenylcarboxylic acid* とのエステルであることを示しそれらの構造も明らかにした。最後にリンドウ属, センブリ属諸植物におけるこれら苦味配糖体の分布状態を調べこれら植物には少くとも一種の苦味配糖体がふくまれていることを認めた。本研究はリンドウ科苦味生薬の苦味の本体を明らかにすると共にこれら苦味配糖体や関連深いインドールアルカロイドの生合成研究に基礎資料を提供したものである。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。