

氏名	上 里 新 一 うえ さと しん いち
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第155号
学位授与の日付	昭和52年9月24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	合弁花類の数属の植物の含有するイリドイド配糖体の構造並びに生合成に関する研究
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

イリドイド配糖体の生合成研究は近年急速に進展したが、その生合成過程には現在なお不明瞭な部分も多い。例えば、イリダン骨格形成後の生合成経路はよく研究され、かなり詳しい経路が分かっているが、イリダン骨格形成機構に関しては、いまだ充分明らかにはされていない。

著者は、11-CH<sub>3</sub>基、CH<sub>2</sub>OR基あるいはCOOR基を有するイリドイド配糖体を含有する数種の植物に対し、標識前駆物質の投与実験を行い、これらの型の配糖体の生合成経路、特に閉環機構を明らかにすることを試みた。

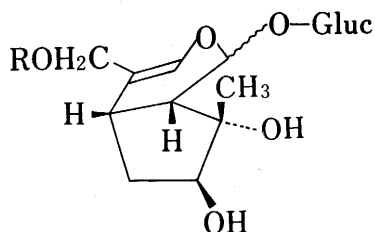
なお、投与実験を行うに先立ち、11-CH<sub>2</sub>OR基を有する配糖体の代表者で、いまだ構造の明瞭でなかった valerosidate (1) およびこれと構造的に関連の深い dihydrovaltrate (3) の絶対構造の決定を行った。ついで各型の配糖体について生合成実験を進めた。

1) Valeriana属植物 *Valeriana wallichii* D. C. のイリドイド valerosidate および dihydrovaltrate の絶対構造

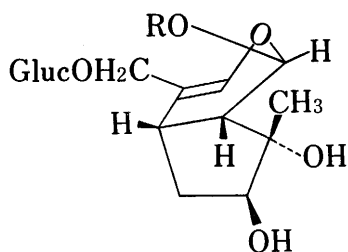
valerosidate および、その pentaacetate の BF<sub>3</sub> 処理産物の種々のスペクトルデータを検討した結果、valerosidate の構造が従来推定されていた (1a) 式ではなく、実は (1) 式で示されるものであるという結論に達した。ついで valerosidate (1) の誘導体を絶対構造既知のイリドイド配糖体 geniposide (2) の誘導体と化学的に関連づけることにより (1) の絶対構造を決定した。(1) は、valepotriate 系化合物である dihydrovaltrate と化学的に関連づけられているので、後者の絶対構造が(3)式で表わされることも同時に明らかになった。

2) *Lamium* 属植物ホトケノザ、*Deutzia* 属植物ウツギ、*Patrinia* 属植物マルバキンレイカおよび *Galium* 属植物ヤエムグラの含有するイリドイド配糖体の生合成におけるイリダン骨格形成機構に関する考察

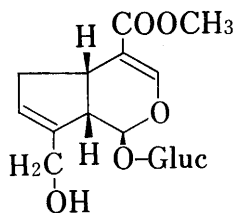
11-CH<sub>3</sub>基を持つ lamioside (10)、11-COOCH<sub>3</sub>基を持つ ipolamiide (14) と lamiide (15) を含有するホトケ



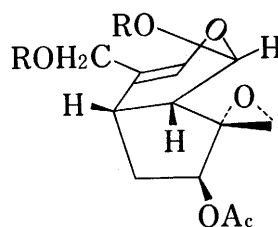
(1a)  $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



(1)  $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



(2)



(3)  $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

### Chart-1

ノザ, 11- $\text{CH}_3$  基を持つ deutzioside (7) と scabroside (8) を含有するウッキについて  $[2-^{14}\text{C}]$ -mevalonic acid (MVA) の投与実験を行い, radioactive MVA がこれら配糖体に取り込まれること, しかもこれらの配糖体においては放射活性は3位と7位に集中して取り込まれ, 11位と10位への randomization はほとんど起こっていないことを証明した。さらにホトケノザに対しては  $[10-^3\text{H}]$ -7-deoxyloganic acid (12) およびこれに対応する  $[10-^3\text{H}]$ -11-alcohol 体 (11) の投与実験も行い, この植物のイリドイド配糖体の生合成に際し methylcyclopentane 環形成後, 11位においては,  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{COOH}$  という酸化過程が支配であり, 逆の還元過程は存在しないことを認めた。次に 11- $\text{CH}_2\text{OR}$  基を持つ patrinioside (9) を含有するマルバキンレイカと, 11- $\text{COOR}$  基を持つ asperuloside (13) を含有するヤエムグラに対しても  $[2-^{14}\text{C}]$ -MVA の投与実験を行い, 両配糖体においても活性は3位と7位に集中して取り込まれることを明らかにした。

以上の諸実験の結果, これら4種の植物の含有するイリドイド配糖体は閉環段階において3位, 11位炭素が非等価になるような経路で生合成されるという結論に達した。従って, これらの配糖体は, セコイリドイド配糖体やインドールアルカロイドの場合とは異なり, iridodial (5) およびその配糖体 (6) を key intermediates とする経路によって生合成されるものと考え, これらに対して chart-2 に示す生合成経路を推定した。

3) ホトケノザ, ウッキ, マルバキンレイカおよびヤエムグラの含有するイリドイド配糖体の geraniol 以後の想定生合成中間体についての検討

前述の推定生合成経路の存在を証明するため, 10-hydroxygeraniol (4), iridodial (5) および iridodial



基,  $\text{CH}_2\text{OH}$ 基,  $\text{COOR}$ 基を持つイリドイド配糖体を含有する植物について標識前駆物質の投与実験を行いそれら配糖体の生合成経路, 特に閉環機構を明らかにすることを試みた。

著者は, 投与実験に先立ち  $11\text{-CH}_2\text{OR}$ 型配糖体の代表者で *Valeriana wallichii* に含有される *valerosidate* を, *asperuloside* と化学的に関連づけることによりその絶対構造を決定した。またそれに伴い *valepotriate* 系物質の一つ, *dihydrovaltrate* の絶対構造も決定した。ただしこの間, *valerosidate* は取扱いが困難であることがわかったので  $11\text{-CH}_2\text{OR}$ 型配糖体の生合成考察に際しては後述するように別の配糖体を用いた。

次に  $11\text{-CH}_3$ 型の *lamioside*,  $11\text{-COOCH}_3$ 型の *ipolamiide*などをふくむホトケノザ, 同じ型の *deutzioside*などを含むウギに  $[2\text{-}^{14}\text{C}]\text{-MVA}$ を投与しこれら配糖体のイリダン骨格形成に際し標識は C-3位と C-7位に集中して取りこまれることを認めた。またホトケノザにつき  $[10\text{-}^3\text{H}]\text{-}11\text{-hydroxyiridodial}$ 配糖体,  $[10\text{-}^3\text{H}]\text{-}7\text{-deoxyloganic acid}$ などの投与実験を行い, この植物の配糖体の生合成ではイリダン骨格形成後11位においては  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{COOH}$ という酸化過程が支配的であることを認めた。

さらに  $11\text{-CH}_2\text{OR}$ 基をもつ *patrinoside*を含有するマルバキンレイカ, 同位に  $\text{COOR}$ 基をもつ *asperuloside*をもつヤエムグラにも  $[2\text{-}^{14}\text{C}]\text{-MVA}$ を投与し, ここでも活性は配糖体の3位と7位に局在すること, したがってこれらの配糖体も上記の物質と同様の閉環経路で生成することを認め *iridodial*を *key intermediate*とする生合成経路を提出した。この推定経路の存在を証明するため, 次に上記の諸植物につき *10-hydroxygeraniol*, *iridodial*および *iridodial*配糖体の標識物の投与実験を行い, この経路をほぼ証明した。なおこの実験過程で, 従来絶対構造が推定されるに止まり, 確実に証明されていなかった *lamioside*, *lamiide*および *deutzioside*の絶対構造を生合成的に証明することにも成功した。

以上の研究は, イリドイドの生合成経路においてなお詳細が不明であったイリダン骨格への閉環段階について新たな経路を見出したものであって, この系統の物質の生合成について重要な知見をつけ加えたものである。

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。