

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-CH₃基、CH₂OR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。

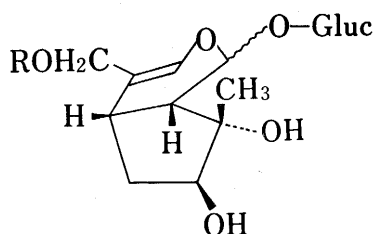
なお、投与実験を行うに先立ち、11-CH₂OR基を有する配糖体の代表者で、いまだ構造の明瞭でなかった valeroside (1) およびこれと構造的に関連の深い dihydrovaltrate (3) の絶対構造の決定を行った。ついで各型の配糖体について生合成実験を進めた。

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

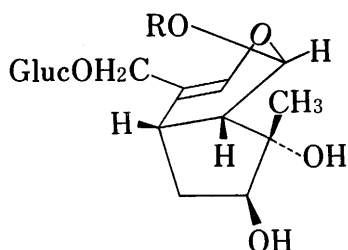
valeroside および、その pentaacetate の BF₃ 処理産物の種々のスペクトルデータを検討した結果、valeroside の構造が従来推定されていた (1a) 式ではなく、実は (1) 式で示されるものであるという結論に達した。ついで valeroside (1) の誘導体を絶対構造既知のイリドイド配糖体 geniposide (2) の誘導体と化学的に関連づけることにより (1) の絶対構造を決定した。(1) は、valepotriate 系化合物である dihydrovaltrate と化学的に関連づけられているので、後者の絶対構造が (3) 式で表わされることも同時に明らかになった。

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

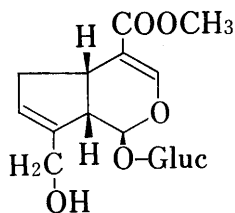
11-CH₃基を持つ lamioside (10)、11-COOCH₃基を持つ ipolamiide (14) と lamiide (15) を含有するホトケ



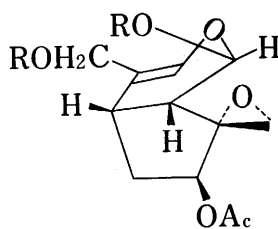
(1a) $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



(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- CH_3 基を持つ deutzioside (7) と scabroside (8) を含有するウギについて $[2-^{14}\text{C}]$ -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- CH_2OR 基を持つ patrinoside (9) を含有するマルバキンレイカと, 11- 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, ウギ, 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

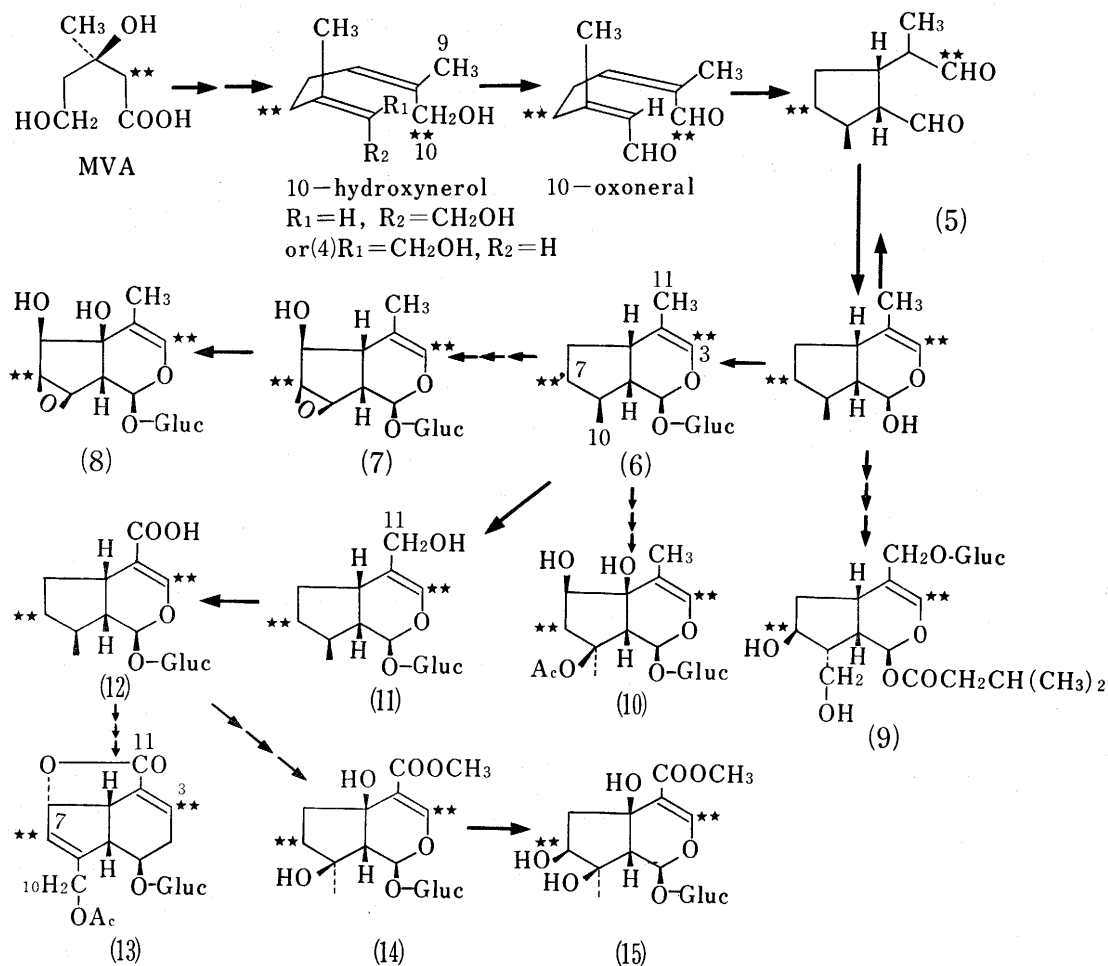


Chart-2

glucoside (6) の $[\text{}^3\text{H}]$ - 標識化合物を製造し、表記の 4 種の植物についてそれぞれの投与実験を行い、この推定経路をほぼ証明することが出来た。

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、確実に証明はされていなかった lamioside (10), lamiide (15) および deutzioside (7) の絶対構造を生合成的に証明することにも成功した。

本研究で明らかにしたような生合成経路が他の多数の植物においても普遍的なものかどうかは今後の検討に待たなければならない。

論文審査の結果の要旨

イリドイド配糖体の生合成過程は近年急速に解明されて来たが、それにもかかわらずまだ不明な部分も多い。その一つにイリダン骨格形成の機構がある。著者はこの問題の解明のために、各々 11 位に CH_3

基, CH_2OH 基, 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-CH_3 型の *lamioside*, 11-COOCH_3 型の *ipolamiide* などをもつ *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 *patrinioside* を含有する *マルバキンレイカ*, 同位に 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。