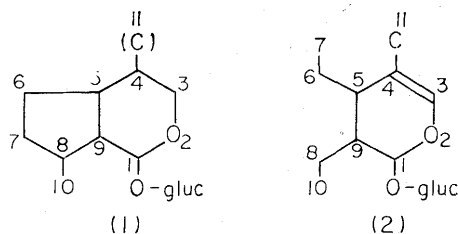


|               |                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------|
| 氏 名           | 武 田 美 雄<br>たけ だ よし お                               |
| 学 位 の 種 類     | 薬 学 博 士                                            |
| 学 位 記 番 号     | 薬 博 第 92 号                                         |
| 学 位 授 与 の 日 付 | 昭 和 47 年 9 月 25 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 種 目   | イリドイド配糖体および関連物質の生合成研究                              |
| 論文調査委員        | (主 査)<br>教 授 井 上 博 之    教 授 藤 田 栄 一    教 授 犬 伏 康 夫 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

イリドイド配糖体(骨格1)およびセコイリドイド配糖体(骨格2)の化学は最近急速に発展し、現在では両者あわせて数十種の物質の構造が明らかになっている。また、MVA, geraniol などの投与実験によりこれらがモノテルペノイドであることは証明されていたがイリドイド骨格形成後の生合成経路はなお不明であった。



著者は、これらの配糖体ならびに関連の深いインドールアルカロイドおよびキナルカロイドの非トリプトファン部、およびセンブリの強苦味配糖体 amarogentin, amaroswerin (いずれもセコイリドイド配糖体と biphenyl carboxylic acid のエステル) の 3, 3', 5-trihydroxybiphenyl-2-carboxylic acid 部分の生合成につき検討を加え以下に述べる結果を得た。

#### 1) イリドイド配糖体生合成における 7-deoxyloganic acid および loganin の役割

種々のイリドイド配糖体の構造を比較検討し loganin (4), asperuloside (5) などの配糖体および C-4 位に置換基をもたない aucubin (6) などの配糖体は、イリドイド骨格形成後、7-deoxyloganic acid (3) を経由して生合成されるものと推定し C-10 位を  $^3\text{H}$  で標識した配糖体(3)をクマツヅラ、スイカズラ、クチナシ、ヘクソカズラ、ユズリハおよびアオキに投与し verbenalin (7), loganin (4), geniposide (8), gardenoside (9), scandoside (10), asperuloside (5) および aucubin (6) に(3)がそれぞれ取り込まれることを証明した。この際分解反応も行ない、それぞれの C-10 位に  $^3\text{H}$  が局在していることを

証明した。

更に loganin (4) がセコイリド配糖体やインドールアルカロイドのみならず酸化段階の更に進んだイリド配糖体の前駆体にもなるのではないかと推定し,  $[10-^3\text{H}]$ -,  $[7-^3\text{H}]$ -loganin (4),  $[10-^3\text{H}]$ -, 7-epiloganin を製し, ユズリハに投与し asperuloside (5) についてこの推定を実証した。

## 2) イリド配糖体相互の酸化生成順序

上述の結果およびイリド配糖体の構造の比較より chart 1 に示す酸化生成順序を推定した。

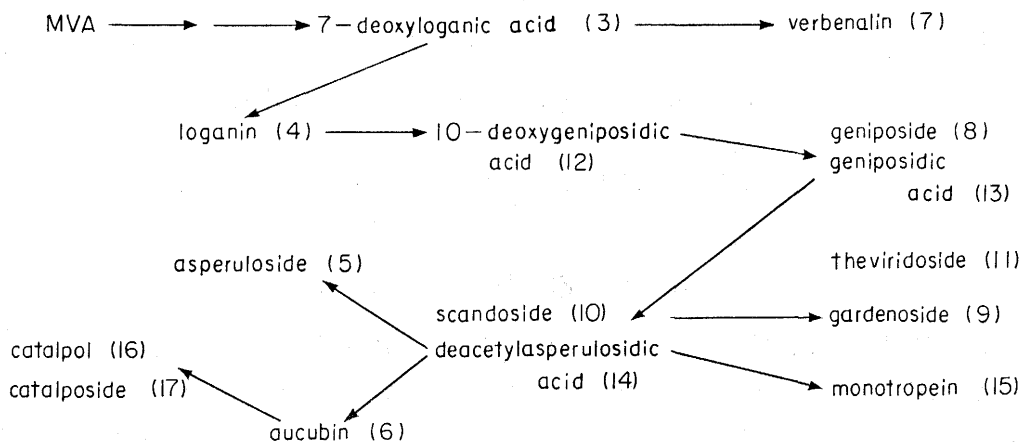


chart 1

そこで各々 C-10 位を  $^3\text{H}$  で標識した配糖体 (6), (8), (10) および (12) を製し種々の植物を用いイリドイ配糖体への取りこみ実験を行ないこの推定経路をほぼ証明した。

## 3) morroniside, oleuropein, jasminin の生合成

morroniside は loganin (4) より secologanin (18) を経て生成し, 更にその hemiacetal が酸化されて kingiside が生成するものと推定されるが,  $[7-^3\text{H}]$ -loganin (4),  $[\text{Carbo-}^{14}\text{C-methoxy}]$ -secologanin (18) のハルリンドウ, サンシュユへの投与実験によりこれらが morroniside に取り込まれることを認めた。更に前者の投与実験に際して得られた morroniside pentaacetate の分解反応の結果から loganin (4) の C-7 位の  $^3\text{H}$  は morroniside の C-7 位にそのまま取り込まれていることを認めこの経路を実証した。

またモクセイ科植物より得られるセコイリド配糖体 oleuropein, jasminin のセコイリド部分(19)の可能な生合成経路として chart 2 に示す2つの経路を推定し,  $[10-^3\text{H}]$ -7-deoxyloganic acid (3),  $[10-^3\text{H}]$ -loganin (4),  $[\text{carbo-}^{14}\text{C-methoxy}]$ -secologanin (18),  $[8-^3\text{H}]$ -kingiside,  $[8-^3\text{H}]$ -8-epikingiside (20),  $[\text{Carbo-}^{14}\text{C-methoxy}]$ -8-epikingiside (20),  $[\text{Carbo-}^3\text{H-methoxy}]$ -kingiside などの oleuropein, jasminin への取り込み実験を行ないその結果 route I の可能性が大きいことを示唆した。

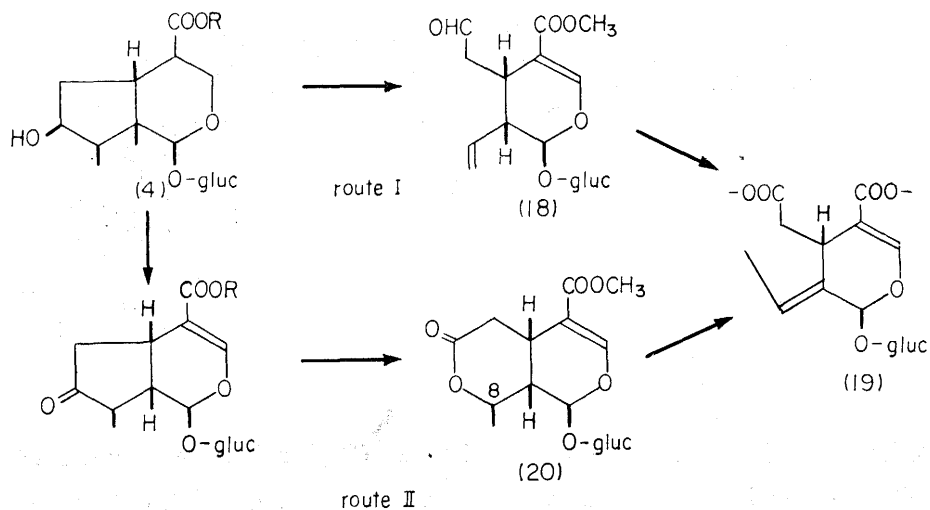


chart 2

#### 4) gentiopicroside の生合成

[10-<sup>14</sup>C]-sweroside および [10-<sup>3</sup>H]-loganin (4) を製し、それらの gentiopicroside への取り込を検討し gentiopicroside が loganin (4), secologanin (18), sweroside, swertiamarin を経由して生成することを証明した。

#### 5) インドールアルカロイドおよびキナアルカロイドの生合成におけるセコイリド配糖体の役割

インドールアルカロイドおよびキナアルカロイドの非トリプトファン部への MVA, geraniol, loganin (4) 等の取り込みは既に実証されこれら両群のアルカロイドの非トリプトファン部がモノテルペノイド系のものでありイリド配糖体と生合成的に関連の深いことが認識されていた。また loganin (4) の次の中間体としては secologanin (18) が想定されていた。著者は secologanin (18) に代るものとして sweroside を選び、[10-<sup>14</sup>C]-sweroside を *Vinca rosea*, *Vinca major* および *Cinchona succirubra* に投与し, aspidosperma 型インドールアルカロイド vindoline, corynanthe 型アルカロイド reserpine およびキナアルカロイド quinine への取りこみを検討し、それがそれぞれのアルカロイドに取り込まれることを認めた。このうちで vindoline については分解反応を行ない標識が C-21 位に局在していることを認めセコイリド骨格がこれらアルカロイドの非トリプトファン部の生合成に関与していることを初めて実証した。

#### 6) センプリの強苦味配糖体 amarogentin, amaroswerin の 3, 3', 5-trihydroxybiphenyl-2-carboxylic acid 部分の生合成

天然物としては特異な骨格を有する両苦味配糖体の 3, 3', 5-tri-hydroxybiphenyl-2-carboxylic acid (21) 部分が chart 3 に示すように m-hydroxybenzoic acid に malonyl-CoA が 3 回縮合して生じる m-hydroxybenzoyltriketide の 1-6 縮合によって生成することを推定した。

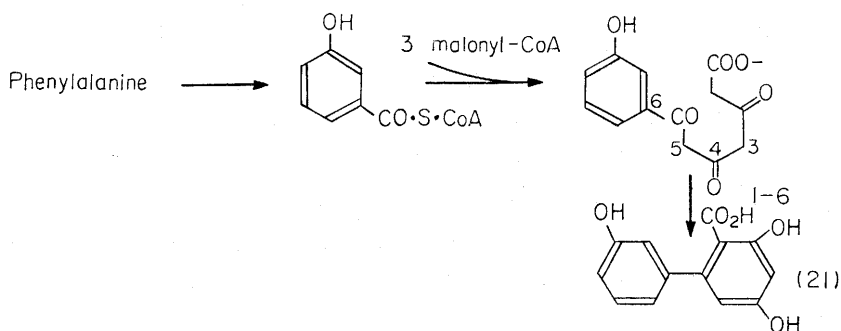


chart3

この推定経路を確認するために DL-[3-<sup>14</sup>C]-, DL-[2-<sup>14</sup>C]-phenylalanine をそれぞれセンプリに投与し、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> 単位が biphenyl-carboxylic acid (21) の生合成に関与していることを証明した。更に acetate-[1-<sup>14</sup>C] を植物に投与して得た両配糖体を更に分解反応に付し、得られた (21) のメチルエステルと脱カルボキシル体の比放射能の比より acetate 3 分子が予想通りに biphenyl-carboxylic acid (21) に取り込まれることを証明した。

### 論文審査の結果の要旨

イリドイド配糖体および関連物質であるセコイリドイド配糖体、インドールアルカロイドなどの化学は最近急速に進展した。また生合成に関する研究もインドールアルカロイドの分野では1960年代のはじめより活潑に行なわれ、数年前よりイリドイド配糖体、セコイリドイド配糖体との関係が明らかにされつつあった。これに対して武田の研究はむしろイリドイド配糖体、セコイリドイド配糖体の生合成に重点をおいたものである。

即ち著者は第一に 7-deoxyloganic acid および loganin がイリドイド配糖体、あるいはセコイリドイド配糖体の生合成において重要な中間物質となることを明らかにした。

次に deoxyloganic acid が順次酸化されて種々のイリドイド配糖体に変化する過程を明らかにした。

また sweroside-gentiopicroside-morroniside 型, oleuropein 型の両セコイリドイド配糖体群の生合成機構について種々の詳細、且重要な知見をあたえと共に, sweroside の投与実験によりセコイリドイド配糖体がインドールアルカロイドおよびキナアルカロイドの生合成において前駆物質となることを始めて証明した。

この他センプリの強苦味セコイリドイド配糖体, amarogentin, amaroswerin の diphenylcarboxylic acid 部分についてもその特異な生合成経路を明らかにした。以上のように本研究はイリドイド系天然物の生合成経路の解明に大きな貢献をなしている。

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。