

氏 名	橋 本 眞 志 はし もと まさ し
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 121 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 1 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	Eritadenine 並びに関連化合物に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 井 上 博 之 教 授 藤 田 栄 一

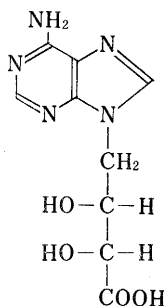
論 文 内 容 の 要 旨

シイタケ (*Lentinus edodes* (Berk.) Sing.)はその特有の「味」と「匂い」により古くから賞味されてきた食用菌であるが、近年このシイタケにラット及び人の血中コレステロールを低下させる作用のあることが指摘された。

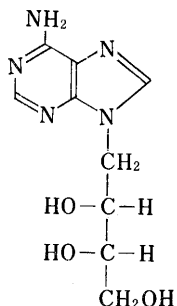
著者はこの薬理作用に着目し、その有効成分を分離することから本研究を開始し、主要成分として **eritadenine** を単離することに成功した。次いで本物質の構造研究を行ない(1)式で示される **adenine** 誘導体であることを明らかにし、最終的には合成によってその様造を確定した。さらに本物質の簡便な合成法を開拓すると共に、構造と薬理活性との相関性を明らかにするために一連の関連化合物の合成を行なった。

1. Eritadenineの構造決定

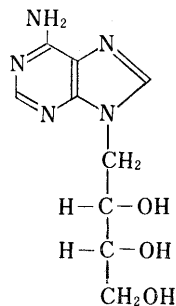
eritadenine (1) の各種スペクトルデータの解析から(1)は **adenine** 誘導体であることを推定し、種々の化学反応及び得られた誘導体のスペクトルデータより(1)の平面構造式を推定した。立体構造については(1)を(2)に導びき、既知物質(3)との比較により絶対配置を含めて **eritadenine** は(1)式で示されることを明らかにした。



(1)



(2)

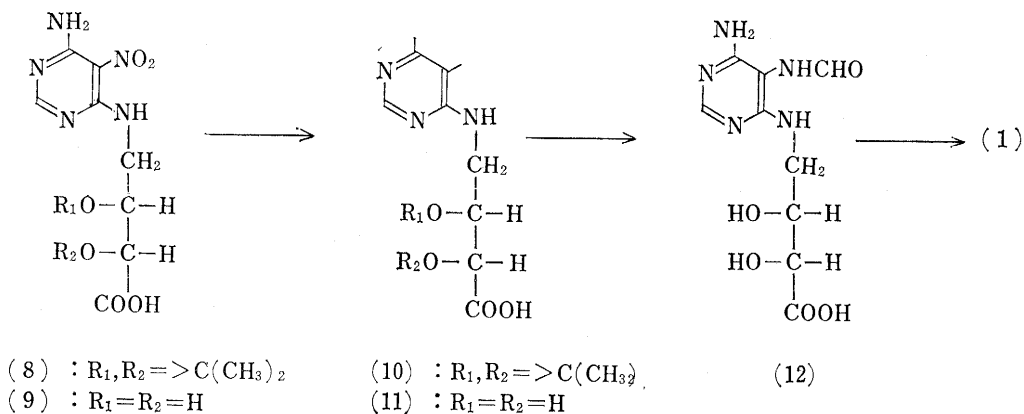
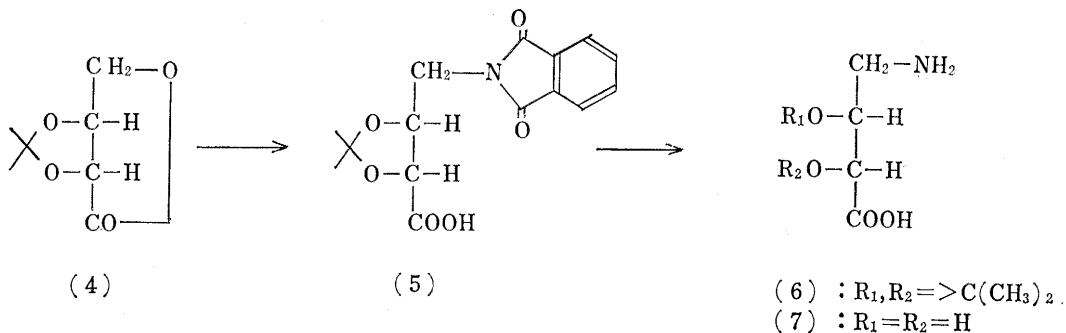


(3)

2. Eritadenine の合成

eritadenine (1) の構造をさらに合成的に証明するために光学的に活性な (4) を出発原料として以下の如く合成を行なった。

(4) に potassium phthalimide を作用させ (5) を得、これを hydrazine で分解して (6) を、また HCl で分解して (7) をそれぞれ得た。次いで (6) を用いて 4-amino-6-chloro-5-nitropyrimidine との縮合反応を

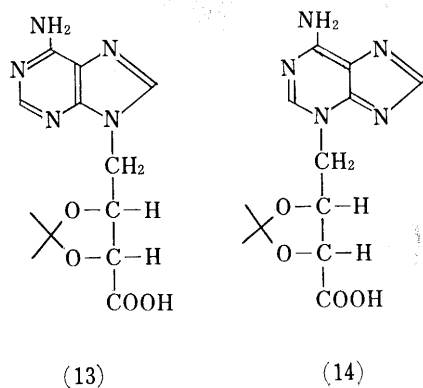


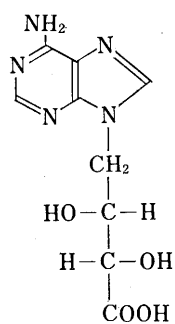
行ない、得られた (8) を接触還元で付して (10) とし、さらにこれをホルミル化して (12) となし、最後にアルカリで閉環を行なって (1) を合成した。同様にして (7) から (9) 及び (11) を経て (1) を合成することができた。以上の結果により (1) の構造を確定することができた。

3. Eritadenine の新合成法

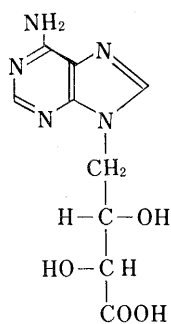
上記の如く eritadenine (1) を合成的に得ることが可能となったが、より簡便な合成法を開拓すべく adenine より出発する方法について検討を行なった。

sodium adenide と (4) とを縮合させ、一工程で (13) を得る反応について種々検討した結果、DMF 中還流下に反応を行なうことにより好収率で (13) を得ることに成功した。(13) は次いで酸で処理して保護基を除くことにより (1) に導びくことができた。なお本反応

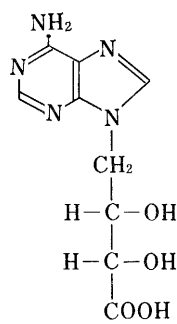




(15)



(16)



(17)

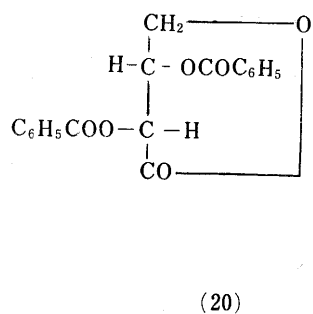
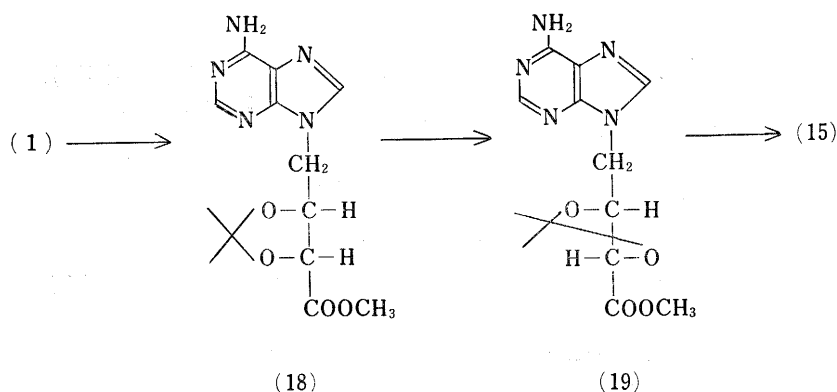
の際、少量の副生物(14)が生成することを認めた。

4. 立体異性の合成

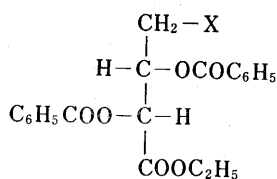
eritadenine (1) には三個の立体異性体(15), (16)及び(17)が存在するが、立体構造と薬理活性との相関性を明らかにするためにこれら化合物の合成を行なった。

まず(15)は、(1)より誘導される(18)を NaOMe で処理し、methoxycarbonyl 基による異性化を利用して(19)に導びき、これをアルカリ次いで酸で処理して保護基を除くことにより得ることができた。

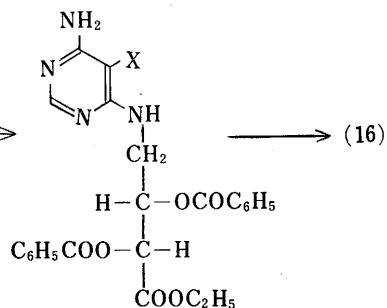
次に(16)は(20)より出発して次の如く合成した。即



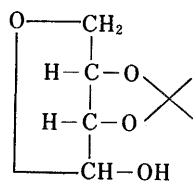
(20)



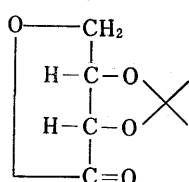
- (21) : X=OH
(22) : X=OTs
(23) : X=N₃
(24) : X=NH



- (25) : X=NO₂
(26) : X=NHCHO



(27)



(28)

ち(20)より数工程を経て(24)に導びき、これを4-amino-6-chloro-5-nitropyrimidine と縮合させて(25)とし、次いで還元的にホルミル化を行なって(26)とした後、アルカリ処理により閉環と同時に保護基を除去して(16)を得た。

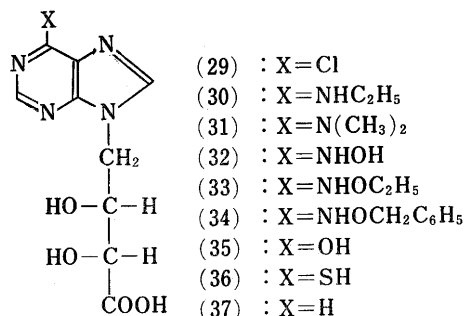
一方(17)は、(27)を酸化して(28)とし、(1)の新合成法に従って adenine と反応させることにより合成した。

(15), (16) 及び (17) は (1) に比べいずれも作用は弱く、薬理活性に対して側鎖の立体構造が関係していることが明らかとなった。

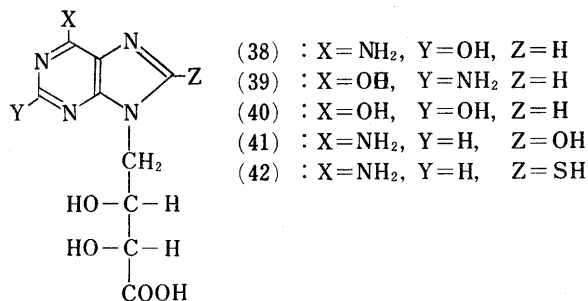
5. 関連化合物の合成

最後に eritadenine (1) の母核構造と薬理活性との相関性を明らかにするために adenine 核の構造変換を行ない各種関連化合物を合成した。

purine 核の 6 位に種々の置換基を有する誘導体を得るために (7) と 5-amino-4,6-dichloropyrimidine とを縮合し、次いで ethyl orthoformate によって閉環を行なって 6-chloropurine 体 (29) を得、本物質を中間原料として amine あるいは hydroxylamine 等との置換反応を行ない (30) ~ (37) 等を合成した。



また purine 核の 6 位の他に 2 位あるいは 8 位に置換基を有する誘導体を得るために、相当する 4-chloro-5-nitropyrimidine 類と (6) とを縮合し、次いで nitro 基を還元した後、種々の閉環剤で閉環を行なって (38) ~ (42) 等を得た。



これら化合物のうち (32), (33) 及び (34) 等の物質は (1) と同等あるいはそれ以上の作用を示し、薬理活性によって purine 核の 6 位に弱塩基性置換基の存在が必要であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

シイタケにはラット及び人の血中コレステロールを低下させる作用のあることが指摘されていたが、本論文はその有効成分であるエリタデニンの単離、構造決定、合成並びに関連化合物の合成に関する研究である。

まず、シイタケから単離された降コレステロール作用物質であるエリタデニンの構造を各種スペクトルの解析より決定し、さらに最終的にその構造の妥当性を合成により証明した。さらに本物質の医薬品としての用途の開拓にはより簡便な合成法の開発が望まれたが種々の検討をへてその方法を確立した。ついで、より生物活性の大きい、またより特異性をもつ優れた化合物をうる目的でエリタデニンの種々の立体異性体および関連化合物の合成も行なった。

以上本論文はシイタケの降ステロール作用成分の医薬品としての応用に関して化学的な検討を加えたものであり、降ステロール医薬品の開発研究の分野で寄与するところが大きい。

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。