核酸関連化合物の合成

水野 義久
(Yoshihisa MIZUNO)
北海道大学薬学部

プリン環やピリミジン環をもった抗生物質⁽¹⁾, 細胞分裂促進物質⁽²⁾, ビタミン, アルカロイド, 毒素などが多数発見されている. bacimethrin **1**⁽³⁾, convicine **2**⁽⁴⁾, cytokinins **3**^(2,5), divicine **4**^(6,20), saxotoxin⁽⁷⁾, tetrodotoxin **5**, thiamin **6**, triacanthine **7**⁽⁸⁾, willardine **8**⁽⁹⁾, kinetin **9** がその例である.

ピリミジンやプリンの化学が, これらの物質の構造研究や合成によって発達した部分のあることを否定するわけではないが, その進歩の原動力は何といってもピリミジンやプリンが核酸と関係があるからである.

核酸構成塩基には, プリン系に属するアデニン, グアニンとピリミジン系に属するユラシル, チトシンまたはチミン, 5-メチルチトシン, 5-ハイドロキシメチルチトシンなどがある. この外に, いわゆる odd bases が主

として転移核酸の中に見いだされている⁽¹⁰⁾. 4-アミノイミダゾール-5-カーボキシアミドやヒポキサンチンや 5,6-ジヒドロユラシル, オロチン酸などが, 核酸合成の過程で見いだされる. ピリミジンおよびプリン誘導体の合成が天然物を原料として行なわれることはもちろんあるが, 多くの場合, 化学的手法によって核合成が行なわれる. この点は, 石炭タールから豊富に得られるベンゼン, ピリジンなどを合成原料とする芳香族化学とは趣を異にしている.

6員環化合物であるピリミジン核の合成は, その2位の炭素がどのようなソースからくるか, また6個の構成原子が何個と何個の組合せによってできるかによって, 次の4つの型に分類できる. ただし, この4組のどれにも属しない例もある.

第I型	第II型	第III型	第IV型
a) 1+5 b) 5+1	a) 2+4 b) 4+2	3+3	6+0

第I型に属する合成例として, マロンジアミドと蟻酸エチルとから 4,6-ジオキシピリミジンの合成がある⁽¹¹⁾. 収率 70~75%.

第II型に属する合成例として, 4-ハイドロキシピリミジン-5-カルボン酸の合成がある⁽¹²⁾.

第III型の例として **10 a**⁽¹³⁾, 第IV型に属する合成とし

て Shaw ら⁽¹⁴⁾の 2-チオユラシル **10b** の合成があるが、後者は I 型の **b** にも分類できる。

ユラシル **11**⁽¹⁵⁾

ユラシルは、リンゴ酸に発煙硫酸を反応させて得られるマロン酸半アルデヒドに、尿素を反応させてつくる。用いる発煙硫酸の濃度は収率と密接な関係があり、22%のものが最もよい。収率 45~50%。

チトシン **12**

チトシンは、イソオキサゾールをジエチル硫酸でエチル化して得られる β -エトキシアクリロニトリルを、尿素と反応させるとできる⁽¹⁶⁾。適当な反応の組合せによって、ユラシルをチトシンに変換できる。また、チトシンは亜硝酸またはニトロシルクロリドによってユラシルとなる。

チミン **13**

チミンは、尿素に 2-ホルミルプロピオン酸を発煙硫酸存在下に反応させると得られる⁽¹⁷⁾。第 IV 型合成によってもできる。

ユラシル、チトシン、およびチミンは、尿素(3単位)にマロン酸半アルデヒド(3単位)、 β -エトキシアクリロニトリル(3単位)または 2-ホルミルプロピオン酸

(3単位)を反応させて 6 員環を形成させながら合成されていて、上記分類では第 III 型に属する。反応(5)と(7)とは酸触媒反応で、反応(6)は、ベース触媒反応である点が異なる。X-CH₂-Y(XとYは強力なエレクトロンアトラクティングな基)と表わされる活性メチレンの一翼、たとえばXがアルデヒドか、または潜在的アルデヒドである β -エトキシビニールが用いられる反応では(反応(5)~(7))、6 位(4 位)に置換基のないピリミジンが得られる。反応(6)においては、Yがニトリルなので 4 位(6 位)アミノ体となる。マロンジアルデヒド(X, Y ともにアルデヒド)を用いると、4, 6 位ともに置換基のないピリミジンが得られる(反応(8)⁽¹⁸⁾)。マロンニトリルのように X, Y ともにニトリルの場合は、4,6-ジアミノピリミジンが得られる⁽²³⁾。反応(6)のようなベース触媒の 3+3 のピリミジン合成反応をトラウベ合成とよぶ。

ピリミジン **14**

まったく置換基をもたないピリミジンは、次のようにして合成された。

また、ピリミジンの合成に関して Bredereck の報文がある^(19b)。

上記 III 型反応において、尿素のかわりにチオ尿素⁽¹⁸⁾、グアニジン^(18,20,29)、アミジン⁽²¹⁾を用いると、対応して 2-チオ-、2-アミノ-、2-アルキル-(ホルムアミジンを用いた場合は 2 位に置換基のない)ピリミジンが得られる⁽²²⁾。3 単位出発物質としてマロンニトリル⁽²³⁾、チアン酢酸エステル⁽²⁴⁾、マロン酸エステル、アセト酢酸エステル⁽¹³⁾、アセチルアセトン(濃塩酸触媒)⁽²⁵⁾を用いると、それぞれ 4,6-ジアミノ-、4-ケト-6-アミノ-、4,6-ジケト-、および 4,6-ジメチル体が得られる。

また、あらかじめ活性メチレンの水素を適当な置換基でおきかえておけば、閉環によって直ちに 5-置換ピリミジンが得られる。ただし、5-置換体のあるものは、既製ピリミジン体の求電子置換反応で得られる場合は、そ

のほうが一般には（ラベル化合物合成におけるように手早く収率よく行なう必要が必ずしもないとき）得策である。

イソチトシン 15

ホルミル酢酸にグアニジンを作用させると、イソチトシンが得られる⁽²⁹⁾。

5,6-ジヒドロウラシル 16

エチレングリコール溶媒中、アクリル酸に尿素をヒドロキノン存在下に作用させると、5,6-ジヒドロウラシル 16 が得られる。このものは、5-ブロム体經由ウラシルその他に変換可能である⁽³⁰⁾。

また、16 の合成に関連して Lieser⁽³¹⁾ らと Glasser⁽³²⁾ らの報文がある。

5-ヒドロキシメチルウラシル 17, 5-ヒドロキシメチルトシン 18

プリン誘導体

4,6-ジアミノ体、4-ケト-アミノ体をニトロ化⁽³⁶⁾、ニトロソ化⁽³⁷⁾、ジアゾ化⁽³⁸⁾し、引き続き還元して得られる4,5-ジアミノ体をイミダツォール閉環すると、プリン誘導体となる。閉環剤については文献⁽³⁹⁾を参照のこと。

ヒポキサンチン 19

一例として、ヒポキサンチンの合成を引用する⁽⁴⁰⁾。

アデニン 20, グアニン 21

アデニンは、上記一連の反応において、チアン酢酸エチルをマロンニトリルに代えて行なえば得られるが、この外いろいろの方法が考案されている⁽⁴¹⁾。20 は工業的には、青酸と液体アンモニアから非常に安価に合成される。生命の起源に関連して、アデニン合成研究も行なわれている。

上記反応において、チオ尿素に代わるにグアニジンを用いると、グアニン **21** ができる。

プリン 22

プリンは、次の方法のいずれかにより合成することができる。

アデニンのメチル誘導体

アデニンの N-メチル誘導体には、N⁶-メチル、1-メチル、3-メチル、7メチル、9メチルの 5 種があって、すべて合成されている。

3-置換プリン

ブリン誘導体のアルキル化の成績体は、溶媒⁽⁴⁷⁾、置換基⁽⁴⁸⁾、プロトン受容体の有無⁽⁴⁹⁾、アルキルハライドの種類⁽⁵⁰⁾により異なるが、DMA 中メチルトシレート、

ベンジルブロマイド⁽⁴⁸⁾, アリルブロマイド, β , β -ジメチルアリルブロマイド⁽⁸⁾で, アデニンまたは 6-メチルチオプリンをアルキル化すると 3 置換体を得る. **23** は主として **7** に閉環し, **24** に閉環したものは単離されていない. 炭酸カリなどのようなプロトンアクセプターがあると, 9 置換体が主成績体となる^(48b). また, 炭酸カリなど塩基のない場合も, まず 3 置換体ができ, 続いて 9 位に転位することがあるので注意を要する^(54d). とくに, N^6 がアシル化されている場合, この傾向が大きい.

(R=アシルまたはH)

N⁶-置換アデニン

カイネチン **9** がこの型に属するので、比較的良好に調べられており、概して次の 6 つの方法がある。**27** から **28** への反応はジムロス転位⁽⁵⁸⁾ とよばれ、アデニンから **28** への反応はアミン交換 (exchange amination) とよばれている。**29** をいわゆるカイネチン型にイミダツオール閉環させるには、無水酢酸中、正燐酸エチルを用いる

とよい⁽⁵⁹⁾。蟻酸アミドなどを用いると、9置換体となるよう閉環する⁽³⁹⁾。

6置換に閉環したか、9置換体に閉環したかは、後者が大体 260 mμ に吸収極大をもちアルカリ側でのシフトが見られないのに対して、前者の場合は比較的長波長極大をもち、かつアルカリ側で長波長シフトすることから容易に決定できる。

7-置換プリン

プソイドアデノシンがこの型に属する。合成法は概して次の4つの方法に分類できる。(i)ピリミジン閉環により7-置換プリン誘導体とする^(30→31)⁽⁶¹⁾；(ii)イミダツォール閉環により7-置換プリン誘導体とする^(32→31)⁽⁵²⁾；(iii)3-ベンジル-7-アルキルプリン誘導体(3-ベンジルプリンをアルキル化すると7-アルキル体が得られる)の脱ベンジル反応による方法⁽⁶²⁾；(iv)プリン誘導体のアルキル化によって得られる7と9置換

体を分離して得る⁽⁶³⁾。ただし、第4の方法は主成績体が9体であることが多いので、あまりよい結果が得られないことが多い。

9-置換プリン

アデニン、2'-デオキシアデノシン、イノシン、ネプタリン、グアノシン、デオキシングアノシンなどのプリン系ヌクレオシドは、多くが9置換体なので、合成法はよく研究されている。概して次の5つの方式がある。アデ

ニンのアルキル化による対応9置換体の合成は、とくによく調べられている。33から34への閉環には、ホルムアミド、ジチオ蟻酸が適当である⁽³⁹⁾。

6-メルカプトプリン (35, 6 MP), 6-アルキルチオ体

6 MP (35) や 6-アルキルチオプリンは顕著な抗白血病作用があり、またチオール基とくにアルキルチオ基は種々の求核置換反応を受けるので、重要な合成中間体でもある。臓器移植免疫反応抑制剤アザチオプリンも、6-メルカプトプリン誘導体である。6 MP の合成法には、

アザチオプリン

6-クロロプリンを水硫化ソーダかチオ尿素と処理するか⁽⁶⁹⁾、または五硫化磷により⁽⁷⁰⁾対応酸素化合物ヒポキサンチンの酸素をイオウに置きかえることによって行なわれる。

アザアナログ

天然の核酸構成塩基の $-\text{CH}=\text{N}-$ を $-\text{N}=\text{N}-$ に置きかえた、いわゆるアザアナログが合成されていて、中には顕著

な生物活性を示すものがある。6-アザユラシルは次のようにして合成され⁽⁷¹⁾、このものを大腸菌と培養すると、培養液中に 6-アザウリジンが産生される。

8-アザグアニンなどを得るには、ジアミノプリンに亜硝酸を反応させるか⁽⁷³⁾、炭素-炭素三重結合にアチド基を反応させるか、いずれかの方法⁽⁷⁴⁾によることができる。

デアザプリン類

プリンには4個の窒素があるが、そのうち1個だけが -CH= に置換したアデニンアナログに次の4種が考えられ、すべて合成されている^(28,75)。とくに、7-デアザアデニンと呼ばれる **36** は、ヌクレオシド系抗生物質ツベルシジンのアグリコンである。

R=H 7-デアザアデニン (**36**)

R=リボフラノシル ツベルシジン

ヌクレオシド

上述の各種環状塩基の N-グルコシドは、ヌクレオシドと呼ばれる。天然、とくに核酸構成ヌクレオシドは、β-D-リボフラノシドである。アナログとしては、糖部は β-D-リボフラノシドでアグリコン部のみが変わったもの、6-メルカプトプリンリボサイド、5-フルオロウリジンなどがあり、糖部のみ変わったアナログもある。これらのアナログのうち、いわゆる抗生物質とよばれるものは、文献^(10,39)に記載されている。

その他の 2, 3 の生物活性のうえから興味のある合成アナログについて述べてみる。たとえば、シチジンを還元して得られる **37** はデアミナーゼの強力な阻害剤である⁽⁷²⁾。8-アミノアデノシンは *Streptococcus faecalis* やザルコーマ S 180 の強力な阻害剤である⁽⁷⁶⁾。2-フルオロアデノシンは DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害剤であり⁽⁷⁷⁾、アデノシンデアミナーゼの基質となりにくいが、アデノシンホスホリラーゼ⁽⁷⁸⁾ やアデノシンカイネースのよい基質である⁽⁷⁹⁾。

37

また、ヌクレオチド生合成を negative pseudo feedback 機構により阻害する⁽⁸⁰⁾。4'-チオアデノシンは 4.5×10^{-7} モル溶液中で *Streptococcus faecalis* の成長を 50% 阻害する⁽⁸¹⁾。38 (X=NH) も合成されてい

38

X=S 4'-チオアデノミン

る⁽⁸²⁾。なお、米国化学会機関誌 Chem. Eng. News 4 月 15 日号によると、ラドノールの Wyeth 研究所の化学者 (H. E. Alburn, W. Dvornich) は、アデノシンを過

沃度酸化に付し、引続き得られるジアルデヒドにイソニコチン酸ヒドラチドを作用させて得られる化合物は、実験動物における白血病、および EAE (experimental allergic encephalomyelitis) に著効を現わすという。

ヌクレオシドを人工的に変換して得られるアナログの中から生物活性上興味ある物質を求めようとする研究は、ここ十数年来きわめて活発に行なわれ、徐々にではあるが一步一步確実な成果を収めている。最も大きな関心事は、このようなアプローチによる制癌剤の探究である。この領域はますます速度を増しながら発展してゆくものと予想される。

なお、ヌクレオシドの化学合成については、誌面の都合上割愛した。たとえば文献^(10,39)をみられたい。

文 献

- 1) 橋爪斌：化学，22 (3)，317 (1967)。
- 2) 橋爪斌：化学，23 (3)，285 (1968)。
- 3) N. Tanabe, Y. Sumiki and H. Umezawa : *J. Antibiotics*, Ser. A, 14, 161 (1961); H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins and C. C. Cheng : *J. Org. Chem.*, 27, 1492 (1962)。
- 4) S. Bien, G. Salemnik and L. Zamir : *J. Chem. Soc.*, 1968, 496。
- 5) K. Koshimizu, T. Kusaki, T. Mitsui and S. Matsubara : *Tetrahedron Letters*, No. 14, 1317 (1967); N. J. Leonard and S. M. Hecht : *Chem. Comm.*, 1967, 973。
- 6) A. Bendich and G. C. Clements : *Biochim. Biophys. Acta*, 12, 462 (1953); J. Davoll and D. H. Lancy : *J. Chem. Soc.*, 1956, 2124。
- 7) W. Schuet and H. Rapoport : *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2265 (1962)。
- 8) N. J. Leonard and J. A. Deyrup : *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2148 (1962)。
- 9) F. Lambein and R. Van Parijs : *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 32 (13), 474; J. H. Dewar and G. Shaw : *J. Chem. Soc.*, 1962, 583。
- 10) 水野義久：生物化学実験法 X, 1968, p. 4。
- 11) R. Hull : *J. Chem. Soc.*, 1951, 2214; L. Marchal, R. Promel, R. H. Martin and A. Cardon : *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 69, 188 (1960); C. R. Denayer : *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 1358。
- 12) H. Bredereck, F. Effenberg and E. H. Schwizer : *Chem. Ber.*, 95, 803 (1962)。
- 13) R. T. Arnold and P. E. Throckmorton : *Org. Syn.*

- Col., Vol. IV, p. 638 (1962).
- 14) G. Shaw and R. N. Warrener : *J. Chem. Soc.*, 1958, 153.
 - 15) D. Davidson and O. Baudisch : *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 2379 (1926).
 - 16) P. J. Tarsio and L. Nicoll : *J. Org. Chem.*, 22, 192 (1957).
 - 17) R. B. Henderson : *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6381 (1955).
 - 18) R. W. Price and A. Moos : *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 207 (1945); D. J. Brown : *Nature*, 165, 1010 (1950).
 - 19) (a) H. Brederick, R. Gompper and H. Seitz : *Chem. Ber.*, 90, 942 (1957); (b) H. Brederick, F. Effenberger and G. Rainer : *Angew. Chem.*, 73, 63 (1961).
 - 20) J. H. Chesterfield, D. T. Hurst and J. F. W. McOmie : *J. Chem. Soc.*, 1964, 1001.
 - 21) E. C. Taylor, O. Vogl and C. C. Cheng : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2442 (1959).
 - 22) G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd and A. Thomas : *J. Chem. Soc.*, 1943, 388.
 - 23) A. Bendich and J. Tinker : *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3111 (1948); D. J. Brown : *J. Soc. Chem. Ind.*, 69, 353 (1950).
 - 24) P. Bitterli and H. Erlenmyer : *Helv.*, 34, 836 (1951).
 - 25) R. R. Hunt, J. F. W. McOmie and E. R. Sayer : *J. Chem. Soc.*, 1959, 525.
 - 26) E. A. West : *J. Org. Chem.*, 26, 4959 (1961).
 - 27) L. F. Cavalier, J. F. Tinker and A. Bendich : *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 533 (1949).
 - 28) J. Davoll : *J. Chem. Soc.*, 1960, 131.
 - 29) W. T. Caldwell and H. B. Kime : *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2365 (1940).
 - 30) K.-Y. Zee-Cheng, R. R. Robins and C. C. Cheng : *J. Org. Chem.*, 26, 1877 (1961).
 - 31) T. Lieser and K. Kemmer : *Chem. Ber.*, 84, 4 (1951).
 - 32) A. C. Glasser and R. M. Doughty : *J. Med. Chem.*, 9, 351 (1966).
 - 33) K. H. Scheit : *Chem. Ber.*, 99, 3884 (1967).
 - 34) C. O. Miller : *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 752 (1955); F. Weygand and O. P. Swoboda : *Z. Naturforsch.*, 11b, 369 (1956).
 - 35) T. Okuda and C. C. Price : *J. Org. Chem.*, 23, 1738 (1958).
 - 36) J. Clark and G. R. Ramage : *J. Chem. Soc.*, 1958, 2821; R. Hull : *J. Chem. Soc.*, 1958, 2746; P. Bitterli and H. Erlenmyer : *Helv.*, 34, 836 (1951).
 - 37) E. L. Bennett : *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2420 (1952); J. P. Joseph, R. E. Schaub and B. R. Baker : *J. Org. Chem.*, 19, 634 (1954).
 - 38) L. F. Cavalieri, J. F. Tinker and A. Bendich : *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 533 (1949).
 - 39) 水野義久 : 蛋白質 核酸 酵素, 別冊 生物化学実験法 X, スクレオシドの化学, 1968, p. 23.
 - 40) 水野義久, 上田享, 清水諒, 小林道子, 村上俊夫 : 薬誌, 77, 686 (1957).
 - 41) M. Ochiai, R. Marumoto, S. Kobayashi, H. Shimizu and K. Morita : *Tetrahedron*, 24 (17), 5731 (1968); J. Oro and A. P. Kimball : *Arch. Biophys. Biochim.*, 94, 217 (1961); 96, 293 (1962); Y. Yamada, I. Kumashiro and T. Takenishi : 日本化学会第 18 年会抄録, 1965, p. 243.
 - 42) A. Beaman : *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5634 (1954).
 - 43) A. Albert and D. J. Brown : *J. Chem. Soc.*, 1954, 2061.
 - 44) H. Brederick, F. Effenberger, G. Rainer and H. Schosser : *Ann.*, 659, 133 (1962).
 - 45) A. Bendich, P. J. Russel and J. J. Fox : *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6073 (1954); H. Brederick and H. Herlinger : *Chem. Ber.*, 95, 54 (1962).
 - 46) H. Brederick and F. Effenberger : *Angew. Chem.*, 73, 63 (1961).
 - 47) L. B. Townsend and R. K. Robins : *J. Org. Chem.*, 27, 990 (1962).
 - 48) (a) J. W. Daly and B. E. Christensen : *J. Org. Chem.*, 21, 177 (1956); (b) J. A. Montgomery and H. J. Thomas : *J. Heterocyclic Chem.*, 1, 115 (1964); J. A. Montgomery and H. J. Thomas : *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2672 (1963).
 - 49) J. A. Montgomery and H. J. Thomas : *J. Heterocyclic Chem.*, 1, 115 (1964).
 - 50) J. W. Jones and R. K. Robins : *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1914 (1962); 85, 193 (1963).
 - 51) Z. Neiman and F. Bergman : *Israel J. Chem.*, 3, 85 (1965).
 - 52) R. Denayer : *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 1358.
 - 53) (a) G. B. Elion, E. Burgi and H. G. Hitchings : *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 411 (1952); (b) C. J. Abshire and L. Beringnet : *Can. J. Chem.*, 42, 1599 (1964).
 - 54) (a) H. J. Thomas and J. A. Montgomery : *J. Org. Chem.*, 31, 1413 (1966); (b) N. J. Leonard and J. A. Deyrup : *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2148 (1962); (c) H. J. Thomas and J. A. Montgomery : *J. Org. Chem.*, 31, 1413 (1966); (d) C. J. Abshire and L. Beringnet : *Can. J. Chem.*, 42, 1599 (1964).
 - 55) C. O. Miller, F. Skoog, F. S. Okumura, M. H. von Saltza and F. M. Strong : *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2662 (1955).
 - 56) J. W. Daly and B. E. Christensen : *J. Org. Chem.*, 21, 177 (1956).
 - 57) M. M. Baizer, J. R. Clark, M. Dub and A. Loter : *J. Org. Chem.*, 21, 1276 (1956).
 - 58) G. B. Elion : *J. Org. Chem.*, 27, 2478 (1962).
 - 59) R. Hully : *J. Chem. Soc.*, 1958, 2746.
 - 60) C. W. Whitehead and J. J. Traverso : *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3971 (1960).
 - 61) R. K. Robins : *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6402 (1957).
 - 62) J. A. Montgomery and H. J. Thomas : *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2672 (1963); 87, 5442 (1965).
 - 63) Y. Mizuno, N. Ikekawa, T. Itoh and K. Saito : *J. Org. Chem.*, 30, 4066 (1965); B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub and J. H. Williams : *J. Org. Chem.*, 19, 1780 (1954); B. R. Baker, R. E. Schaub and J. P. Joseph : *J. Org. Chem.*, 19, 638 (1954); J. A. Montgomery and C. Temple : *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 630 (1961); H. J. Schaeffer and R. D. Weinmar : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 197 (1957).
 - 64) H. C. Koppel, D. E. O'Brien and R. K. Robins : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3046 (1959); S. M. Greenberg, L. O. Ross and R. K. Robins : *J. Org. Chem.*, 24, 1314 (1959); R. K. Robins and H. H. Linn : *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 490 (1957).
 - 65) H. Biltz, K. Stufe, E. Topp, M. Heyn and R. Robl : *Ann.*, 423, 200 (1921); F. F. Blicke and R. L. Schaefer : *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5857 (1956); H. C. Koppel and R. K. Robins : *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2751 (1958).
 - 66) (a) H. J. Schaeffer and R. D. Weinmar, Jr. : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 197 (1959); (b) J. A. Montgomery and C. Temple : *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 630 (1961); (c) H. J. Schaeffer and R. Vince : *J. Med.*

- Chem., 8, 710 (1965); (d) J. A. Montgomery and H. J. Thomas : *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 303 (1968); (e) N. J. Leonard and J. A. Deyrup : *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2148 (1962).
- 67) R. J. Rousseau, R. K. Robins and L. B. Townsend : *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 2661 (1968).
- 68) B. Shimizu and M. Miyaki : *Tetrahedron Letters*, 2059 (1965).
- 69) G. B. Elion and G. H. Hitchings : *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4027 (1954).
- 70) A. Bendich, P. J. Russel and J. J. Fox : *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6073 (1954).
- 71) Y. Mizuno, M. Ikehara and K. A. Watanabe : *Chem. Pharm. Bull.*, 10, 647 (1962).
- 72) A. R. Hanze : *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 6720 (1967).
- 73) F. Bergmann, G. Levin, H. Keitmy-Govrin and H. Ungar : *Biochim. Biophys. Acta*, 47, 1 (1961); C. T. Bahner, D. L. Bilancia, E. B. Senter, S. Hampshire, R. Nations and W. Porch, J. Wilson : *J. Org. Chem.*, 22, 558 (1957); R. O. Roblin, J. O. Lampen, J. P. English, Q. P. Cole and J. R. Vaughan : *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 290 (1945); P. Bitterli and H. Erlenmeyer : *Helv. Chim. Acta*, 35, 835 (1951).
- 74) J. Baddiley, J. G. Buchanan and G. O. Osborne : *J. Chem. Soc.*, 1651 (1958); J. Baddiley, J. G. Buchanan and G. O. Osborne : *J. Chem. Soc.*, 1958, 3606.
- 75) F. Kogle, G. H. Vander Want and C. A. Salemink : *Rec. trav. chim. Pay-Bas*, 67, 29 (1948); Y. Mizuno, T. Itoh and S. Saito : *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 866 (1964); P. C. Jains, S. K. Chatterjee and N. Anand : *Indian J. Chem.*, 4, 403 (1966).
- 76) A. Bloch, E. Michich, C. A. Nichol, R. K. Robins and R. H. Whistler : *Progr. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 7, 7 (1966).
- 77) H. T. Shigeura, G. E. Boxer, S. D. Sampson and M. L. Meloni : *Arch. Biophys. Biochim.*, 111, 713 (1965).
- 78) A. Bloch and C. A. Nichol : *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1964, 530 (1965); L. L. Benett, H. P. Schnebli, M. H. Vail, P. W. Allan and J. A. Montgomery : *Mol. Pharmacology*, 2, 369 (1966).
- 79) B. Lindberg, H. Klenow and K. Hansen : *J. Biol. Chem.*, 242, 1997 (1967).
- 80) L. L. Bennett and D. Smithers : *Biochem. Pharmacol.*, 13, 1331 (1964).
- 81) A. Bloch : *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 6, 6 (1965).
- 82) E. J. Reist, D. E. Gueffroy, R. W. Bladiford and L. Goodman : *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 6, 6 (1965).

今日の話題

シイタケほだ木害菌としての拮抗菌群

—*Trichoderma*, *Pachybasium* および *Gliocladium* 属菌—

今日のシイタケ栽培は人工接種によって生産技術は確かに向上したが、害菌の防除策は今後に残された大きな問題となっている。近年とくに被害が目目されてきた害菌は、*Trichoderma*, *Pachybasium* および *Gliocladium* 属の拮抗菌群であろう（橋岡・小松ら, 1961; 小松・橋岡, 1964, 1966; 小松, 1968）。*Trichoderma* 菌は植物病理学の分野では土壌菌として扱われ、Weindling (1932) が *Rhizoctonia solani* KÜHN, その他に対する拮抗作用を認めて以来、植物病原菌の拮抗菌としての研究が多くなされ、カビ類、キノコ類を含めて 30 数種について拮抗作用が認められており、タバコ白絹病菌 (*Corticium rolfsii* CURZI) に対しては生物的防除に応用されている（大島, 1966）。しかし、前記拮抗菌群がシイタケほだ木に侵入すると、シイタケ菌糸体は漸次侵害されて死滅し、ほだ木として不能になるか、シイタケ子実体の発生を阻害し、生産量を減少させている。

シイタケほだ木上で問題になる拮抗菌群は主として前述の 3 属の諸種であるが、これらの数種は子囊胞子時代として *Hypocrea* 属の小形キノコをほだ木上で形成する。しかし、種および系統によっては、子囊胞子時代の認められないもの、または子囊胞子時代のみで分生胞子時代の認められない sterile form も存在する。現在までにはほだ木上で認められた *Hypocrea* 属の種は 10 数種もあるが、種名のわかっているのはわずかに数種であり、今後、分生胞子時代も含めて分類面の研究が期待されている。

上記拮抗菌群は種および系統も多く、生理、生態的性質の違いから発生環境も発生季も異なり、シイタケ菌糸