ヘテロ原子を含むプロスタグランジン類縁化合物

黒 住 精 二*・融

健*

Prostaglandin Analogs Containing Hetero Atoms

Seizi KUROZUMI * and Takeshi TORU *

Studies on hetero-prostaglandins containing hetero atoms such as O, S, and N in the carbon skeleton of prostanoic acid are reviewed. The synthetic approaches of these hetero-prostaglandins are presented and their biological activities are also briefly discussed in viewpoint of bio-isomerism.

は し が き

20世紀後半の生命科学の中で最も注目されている分野の一つにプロスタグランジン（以下 PG）の科学がある。PG に関しては化学、薬学、医学、生物学等あらゆる学問分野からの多大な研究が蓄積されており、PG に関する総説および成書は種々の領域の研究者達によって数多く紹介されている^{1,2)}。また 1973 年以来 1976 年に至るまでに新しい PG 群として PG-endoperoxides (PGG₂, PGH₂), thromboxane (TXA₂), prostacyclin (PGI₂) が次々と発見され、それらが従来の primary PG 群に比してさらに強力な生理活性を示すことが知られるようになり、PG 研究はさらに新しい局面を迎えている³⁻⁶⁾。

PG は autacoid として生体において重要な役割を有している。すなわち PG は中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系、泌尿生殖器系等全ての生体組織においてその調節因子として働いているのである。特に最近ではガン^{2a,7)}、免疫⁷⁾、骨代謝⁸⁾ との関係が明らかにされつつあり、PG の重要性がますます注目されている。過去において生体反応の chemical mediator の一つであるヒスタミン、アドレナリン等が発見され、これが抗ヒスタミン剤や β -ブロッカーの如き医薬品の発明に連がり人類に貢献していると同様に、PG においても天然 PG または人工の PG を医薬品として用いる試みがなされている

これには次の二つの試みがある。一つは非特異的な生理活性を有する天然 PG をそのまま生体局所に適用する方法である。これはすでに PGF_{2 α} , PGE₂ の陣痛促進剤としての応用が具体化されているし、最近では PGE₁, PGI₂ の降圧剤、血管拡張剤としての利用も研究されている所である。もう一つの方法は臓器特異的作用を有する人工 PG を用いる方法である。この人工 PG には化学構造上二つのタイプがある。一つは PG 炭素骨格の化学修飾されたものであり、他の一つは PG 炭素骨格原子をヘテロ原子によって置換したものである。前者はたとえば 15-methyl PGF_{2 ω} , 16, 16-dimethyl PGE₂ に代表されるような人工 PG がある。これらの PG もすでに抗潰瘍剤、抗喘息剤、降圧剤としての臨床応用の研究がなされているものがある。また後者は oxa PG, thia PG, aza PG 等があるが、これらヘテロ PG はある場合には PG agonist として autacoid よう PG 活性を示したり、作用持続性のある hormone よう活性を示したり、またある場合には anti-PG として PG 作用に拮抗する antagonist としての活性を示したり、PG 生合成の阻害活性を示したり、その活性は多彩である。

このように人工 PG は全世界の合成化学者により何千何万と合成されてきている。これら PG 類縁体の化学合成法に関する総説は数多く紹介されていることは冒頭に述べたが、人工 PG の一つであるヘテロ PG についてまとめられた総説はない。このヘテロ PG の合成法は従来の PG 合成法を各所に応用できるばかりでなく、ヘテロ原子の持つ特異的な反応を組み入れて新しい方法論で展開されているところに特長がある。またヘテロ PG は Bio-

* 帝人（株）生物医学研究所（XXXXXXXXXX）

* Teijin Institute for Bio-medical Research（XXXXXXXXXX）

isomerism の観点からもその生理活性については興味深いものがあり、PG の医薬への応用という見地からも興味深い。本稿では以上の観点から、現在までに知られるヘテロ PG の分類をし、これらの合成法について合成化学的に興味ある方法論について紹介すると共に、合成されたヘテロ PG について見いだされている生理活性についても付記しながら紹介していきたい。

1. 酸素原子を含む oxa PG 類の合成

PG 骨格炭素原子を酸素原子で置換した oxa PG 類の合成は 1968 年シカゴ大の J. Fried らによって 7-oxa PG が報告されて以来、種々の *n*-oxa PG 類が報告されている。この内のあるものは後述するように医薬として実用段階のものも有り興味深い。

3-oxa PG 類の中では、N.A. Nelson ら⁹⁾ によって報告された *dl*-4, 5, 6-trinor-3, 7-interphenylene-3-oxa PG **1** がある (図 1)。この合成は Upjohn 社独自の PG 合成法を用いて行なわれ、同様の手法で 4-oxa, 5-oxa PG も合成された^{10,11)}。E 型の 3-oxa PGE₁ 体 **1a** は血小板凝集阻害作用で天然の PGE₁ の 30 倍も活性があり、しかも PG の 15 位脱水素酵素に対しては PGE₁ の 10 倍も安定であることがわかった¹²⁾。これは持続性のある

Fig. 1

PG 類縁体と言える。現在この化合物は動物試験を終え、FDA の許可があればヒト試験が予定され、適応症として血栓塞栓症、脳卒中や心臓発作の予防、人工臓器の移植後の血栓防止等が期待されている。また ACC 社の Paletto ら¹³⁾ および Tolman ら¹⁴⁾ によってそれぞれ 2 種の 3-oxa PG **2** および **3** が報告された (図 1)。**2** は天然 PGE が有すると同様の胃液分泌抑制作用があり、**3** は PGE₁ 誘起の平滑筋収縮作用に拮抗する作用がある。

Fried らは 7-oxa PG を報告した¹⁵⁾ (図 2)。この合成法はユニークであり、エポキシド **4** に **5** を反応させて五員環上に天然 PG の持つ置換基の configuration をうまく生成させたアルコール体 **6** を中間体に用いる方法で

Fig. 2

ある。このアルコールに *o*-アルキル化することにより 7-oxa PG の基本骨格 **7** ができる。これを還元と酸化のプロセスを用いて *dl*-7-oxa PGF_{1α} **8** に誘導した。同様の手法により保護基の異なるエポキシド **9** により *dl*-7-oxa PGE₁ を巧みに合成した¹⁶⁾。また光学活性の 7-oxa PGF_{1α} も光学活性 **11** を用いることにより合成に成功した¹⁷⁾。これらの 7-oxa PG は天然 PG に拮抗する物質として初めて報告されたので有名である^{18,19)}、図 3 にあるように左の列の 7-oxa PG は PG 様活性を示すが、右の列の 7-oxa PG は拮抗作用を示し、真中の列の 7-oxa PG は濃度によってその両方の作用を示すことがわかった。このように PG は骨格のヘテロ原子置換によってその生理活性が変化するばかりでなく、この場合特に水酸基の数によってその活性が微妙に変化することは興味深い。

Vlatts らは 9-oxa PG の合成を報告した²⁰⁾ (図 4)。9-cyano-2-nonenate **12** に ethyl sodium glycolate をマイケル付加させ、環化することにより tetrahydrofuranone 体 **13** を得た。これを出発原料にして数工程の処理を経て 9-oxa PGE₁ **14** を得た。インドの化学者達も同様の手法により 9-oxa-13, 14-dihydro PGE₁ を得ている^{21, 22)}。一方 Crabbe らは 11-nor PGE₂ **15** を利用し、これを環拡大反応にかけることにより 9-oxa-10-oxo-11-deoxy PGE₂ **16** の合成を報告している²³⁾ (図 4)。

Fig. 4

Fig. 3

10-oxa PG では Hauser ら²⁴⁾ および Himizu ら²⁵⁾ の報告がある。Hauser らは cyclooctene 体 17 を変換して, lactone 18 を経由して 11-deoxy-10-oxa PGE₁ 19 を得た (図 5)。このものは 20 μg でオキシトシン活性テスト

Fig. 5

トで陽性であり妊娠中絶作用があることが報告された^{24b)}。また最近、近藤ら²⁶⁾は bicyclo[3.1.0]hexan-2-one 体への thiophenoxide の付加反応を bicyclic lactone 体 21 にも応用することにより、立体特異的に中間体 22 を得た。これをアルキル化、脱炭酸、allylic sulfoxide の [2, 3] sigmatropic 転位を経て同様の生成物 23 を得ている (図 5)。

11-oxa PG では Harrison ら²⁷⁾および Vlattas ら²⁸⁾によってそれぞれ 11-oxa PGE₁ 26 と 11-oxa PGE₂ 28 が報告された (図 6)。これらの合成の方法論は 9-oxa PG のところで紹介したようにマイケル付加、Dieckmann 縮合によって得られる生成物 25, 27 を出発原料に用いる方法である。生成物の内 26 には平滑筋収縮作用が報告されている²⁷⁾。このシリーズでもう一つの合成の方法論で chiral な出発原料である糖からの合成法が報告された。Hanessian ら²⁹⁾は chiral な出発原料 29 を巧みに変換して 30 を経て光学活性中間体 31 を誘導し、これより 11-oxa PGF_{2α} 体 32 を合成した (図 7)。一方 Laurens ら³⁰⁾は D-glucose より誘導した chiral な出発原料 33 を用いて 11-oxa PGF_{2α} (32b) の合成を報告した (図 7)。33 のカルボニル基へ酢酸残基を導入し、これをラクトン体 34 に変換した。これはいわゆる天然 PG 合成の重要中間体である Corey lactone の oxa 体である。また彼ら³¹⁾は D-xylose より誘導した chiral な出発原料 35 を利用し、36 を経由して 11-oxa PG 類縁体 37 を合成し

た。また Pfizer 社は Isopropylidene-D-glyceraldehyde 38 より Lourens の中間体 34 の enantiomer である 41 を功みに誘導し、11-oxa PG の enantiomer の合成を報告している³²⁾ (図 7)。このように糖の持つ chiral な官能基を利用することは合成化学上光学分割を避ける一方法として非常に有益な方法である。この方法論は天然 PGF_{2α} の合成にも用いられている^{33, 34)}。

Harrison らは 9, 11-dioxa PG 類の合成を報告している³⁵⁾。彼らは *trans*-オレフィン 42 をジオール体 43 に変換し、これにホルマリンまたはホスゲンを反応させることにより、生成物 44a や 44b を得た (図 8)。生成物 44 は平滑筋収縮作用で PGE₂ の 1/200 の活性を示した。

17-oxa PG 類は I. C. I 社の化学者達によって報告された。Crossley ら³⁶⁾は Corey lactone に alkoxy また aryl-oxy 置換の Wordsworth reagent を反応させて種々の 17-oxa PG 類を合成した。これらの oxa PG の生理活性は Crassely ら³⁷⁾によって詳しく報告された。結果の一部として天然の PGF_{2α} と luteolytic activity について比較したものを図 9 に示した。この内 I. C. I. 81008 は fluprostenol といい、動物における受胎調節剤として実用に供されている。この種の 17-oxa PG 類はさらに小野薬品の研究者ら³⁸⁾や Hess ら⁴⁰⁾や Pullkinen⁴¹⁾により、それぞれ 45 や 46 の如きさらに臓器特異性の高い化合物が報告されている。また 19-oxa PG では犬飼ら

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

⁴²⁾の報告もある。さらに富岡ら⁴²⁾によって報告された 16(*S*)-methyl-20-methoxy PGE₂ (YPG-209) は経口で気管支拡張作用を有することが見いだされた。

2. 硫黄原子を含む thia PG 類の合成

医薬品で硫黄原子を含むものは数多く知られている⁴⁴⁾が、S を含む thia PG は oxa PG の Bio-isomerism の観点から特に興味あるところである。

1-thia PG 類ではプロスタノ酸骨格のカルボン酸残基がスルホン酸になった PG 47 が知られている(図 10)。井口ら⁴⁵⁾は Corey の PG 合成中間体に SO₃Na 基を有するイリドを反応させることにより F_{2α}型 47a, E₂型 47b をはじめ A₂, E₁, F_{1α}型の PG 類縁体を合成した。また林ら⁴⁶⁾は PG の一位のカルボン酸が CH₂SH 基になった PG 類 48 の合成を報告した。これはカルボン酸が

Fig. 10

アルコールになった PG を出発にしてチオール体を得る方法である。このものはアスピリンやインドメサンと同様に PG 生合成阻害作用があることから抗炎症作用が期待されている。

3-thia PG 類は ACC 社のグループによって合成された⁴⁷⁾。これは S を含むエノン体 49 にリチウムアラナートを共役付加させることによって得る方法である。この時主生成物として *dl*-11-deoxy-3-thia PGE₁ 50a とその 15-epi 体 50b が 45 : 55 の混合物で得られる(図 10)。またこれら 3-thia PG 類はアラナートの代りに (*E*)-1-alkenyl lithio cuprate を用いても得ることができる⁴⁸⁾。3-thia PG の生理活性は同社のグループによって気管支拡張作用があることが報告された⁴⁸⁾。たとえば 11-

deoxy-3-thia PGE₁ はモルモットにおけるセロトニン、ヒスタミン、およびアセチルコリン誘起の気管支収縮に対してそれぞれ 1.29, 5.07, 5.14 μg/kg (ED₅₀) で阻止することができ、11-deoxy PGE₁ と大体同等の活性を有することがわかった。

シカゴ大の Fried らは前述したように 7-oxa PG 類について興味ある生理活性を報告したが、彼らはさらに 7-thia PG 51, 52, 53 を episulfonium 中間体を經由する反応を巧みに用いて合成することに成功した⁴⁹⁾。エポキシド 54 に methyl 6-mercaptohexanoate のアニオンを反応させ、加水分解すると 55a が得られる。このアルコール 55a をプロモ体 55b に変換した後、lithio acetylene 体を反応させ、エステル化後、LAH で還元し、脱保護基を行ない、51, 52 の前駆体の tetral が得られる。tetral の一般アルコールの選択的酸化に、彼らは炭酸ソーダ存在下アセトン水溶液中で白金と処理する方法を用い、収率 50% で 7-thia PGF_{1α} 51 およびその diastereo isomer 52 を得た(図 11)。同様の手法で 7-thia-13-prostanoic acid 53 も得た。53 は 7-oxa アナログと同様に gerbil colon の収縮を阻害し PGE₁ によるマウス卵巣中の adenylyl cyclase 刺激を阻害することがわかった。一方 51 は 20 μg でマウス卵巣中の C-AMP 合成を刺激することができるとわかった。ところが非天然型の立体配置を有する 52 はこのような活性を有さない。また 51, 52 は共に PG-15-dehydrogenase の阻害剤である。

一方著者らは Fried らが F 型の 7-thia PG を得たのに対して E 型の 7-thia PG を得た⁵⁰⁾。2,3-epoxycyclopentanone に methyl 6-mercaptohexanoate のアニオンを反応させて 2-alkylthio-2-cyclopentenone 56 を得、これに mixed cuprate を反応させ、脱保護基を行なうことにより、11-deoxy-7-thia PGE₁ methyl ester 57a およびその 8,12-diepi 体や *dl*-15-methyl 体 57b を得た(図 11)。これらの化合物は非ステロイド性抗炎症剤たとえばインドメサシンによって誘起されたラットの潰瘍を強く抑制することがわかった。またこの化合物は E 型 PG にもかかわらず PGF_{2α} 様のモルモット動脈片の収縮作用がある。

9-thia PG 類の合成は数グループがそれぞれ独自の methodology で成功している。最初は Ciba-Geigy 社の Vlattas らの報告である^{51, 52)}。ethyl 9-cyano-2-nonate 58 と ethyl thioglycolate とのマイケル付加、環化縮合反応によりケトエステル体 59 を得た。これを出発原料に数工程を経由してエステル基をアルデヒド基に変換し、これに通常の Wittig 反応、光学分割、還元等

Fig. 11

の数工程を施し、生成物である *dl*-9-desoxo-9-thia P-GE₁ 9,9-dioxide **60** を得た (図 12)。また Vlatts らは 9-cyano-2-nonenal **62** とチオール体 **61** とのマイケル付加体 **63a** より bisdioxolane 体 **64** を得た。これを *p*-TsOH で室温で 48 時間処理すると中間体 **65a**, **65b** が混合物で得られる。(65a) をクロマト分離後、さらに変換すると生成物の *dl*-9-desoxo-9-thia PGE₁ **66a** およびそのオキシド体 **66b**, **66c** が得られた (図 12)。さらに Vlatts らは新しい中間体合成法を報告した⁵³⁾。これは

2-(alkoxy)-1-置換 vinyl lithium の反応性を利用するものであり、合成法としてユニークである。vinyl sulfide **67** より **68** を得、これを *n*-BuLi 処理し、アルデヒドを反応させると **69** が得られる。**69** の vinyl ether をアルデヒド基とし、これにイリドを反応させ **70** とし、環化反応により、中間体 **71** を得た (図 12)。

また Harrison ら⁵⁴⁾ および Huisman ら⁵⁵⁾ は前述の Vlatts らの合成した中間体 **59** と類似の中間体 **72** および **74** を用いて 9-thia PG 類 **73** および **75** をそれぞれ

Fig. 12-1

Fig. 12-2

報告している(図12)。

一方最近興味ある 9-thia PG が Merck Sharp & Dohm 社のグループによって報告された⁵⁶⁾。これは9位にS原子を有する 11, 12-seco PG である。この化合物は従来の PG 類の合成法よりさらに簡単な方法で合成できる(図13)。これらの seco PG 類の生理活性は *in*

側鎖と ω -鎖の合成法を巧みに利用して 11-thia PGE_1 82a および $\text{F}_{1\alpha}$ 体 82b の合成に成功している(図14)。

Fig. 14

Fig. 13

vitro と *in vivo* において検討された。たとえば 77a は C-AMP 濃度を著しく上昇させ、 PGE 型の agonistic な活性を有し、また抗原誘起のリンパ球の transformation を $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ で 88~100% 阻害することがわかった。一方 PGE_1 は $5\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ で 60% の阻害効果を示すにすぎない。

Harrison ら⁵⁷⁾ は 4-*t*-butoxybut-2-enoate 80 に methyl thioglycolate を反応させて tetrahydrothiopenone 体 81 とし、これを出発原料として、PG 合成における α

E- Merck 社の研究者ら⁵⁸⁾ は天然 PG 合成に用いる cyclopentenone 体にチオール体をマイケル付加することにより 13-thia PG 類 84 を得た。これらの化合物は PGE_1 および $\text{PGF}_{1\alpha}$ のような agonistic な生理作用を有するらしい(図15)。

一方著者ら⁵⁹⁾ は 2-alkylthiocyclopentenone 体 86 を中間体とし、チオール化合物をマイケル付加することにより 7, 13-dithia PG 類 87, 88 を合成した。この時 E 型の 7, 13-dithia 体 87 は 86 とチオール体との平衡状態にあることがわかった。これらの 7, 13-dithia PG 類は抗潰瘍作用を有することが認められ、さらに特徴として天然 PG 類に見られる経口投与時の下痢作用が全く

彼らは、11-deoxy-8-aza PGE₂ **99** も合成した(図18)。

このように、8-aza PG類の合成では、pyroglutamateの ester 基をいかに aldehyde 基にするかが一つの key point となるが、最近、Zoretic ら^{63, 64)} は、carboxyl 基を oxazole 誘導体 **100** を経て aldehyde に変換する方法を利用して、11-deoxy-8-aza PGE₁ **96** と E₂ **99** を合成した。11-deoxy-8-aza PGE₁ **96** とその 15-epi 体は、胃液分泌抑制作用を示す⁶⁴⁾。1位の carboxyl 基が methyl 基である 8-aza PG 誘導体 **102** は、弱い血小板凝集阻止作用を示す⁶⁶⁾ (図19)。13,14-dihydro-8-aza

Fig. 19

PG 類 **105** は、C₅H₁₁COCl から 3 ステップで得られる **103** を環化して lactam 体 **104** を経て合成された⁶⁵⁾。**105** は胃液分泌抑制作用を示す。Zoretic ら⁶⁷⁾ は、胃液分泌抑制作用を示す 8-aza-10a-homo PG **107** も合成している (図20)。

Fig. 20

Merck 社の研究者は、11-seco PG 類が PG よう生理作用があることを発見したが、続いて、その 8-aza analog を合成した⁶⁸⁾。8-aza-11,12-seco PG は C-analog に比して立体異性体の数が減り、アミド基の平面性が分子の rigidity を持たせ、そのことが、生理活性にどのような変化をもたらすか興味があった。一つの合成法を図21に示す。PGE シリーズは、細胞の cAMP レ

Fig. 21

ベルを上昇させる作用を有していることは知られている。各種の 8-aza-11,12-seco PG 類をマウス卵巣の cAMP レベルの増加作用について比較した。そのうち、いくつかの結果を図21に示しておく。面白いのは、15-OH 基は、作用を増強させるが、15位に Me 基を導入すると 15-OH に比べて作用は極めて弱くなることである。

Green ら⁶⁹⁾ は、9-oxa PG **16** と同様に、11-nor PGE₂ **15** を regioselective に環拡大して、9-aza PG 誘導体 **114** を得ている (図22)。この他の 9-aza PG 類の合成は、マイケル付加反応を利用した環化反応によるもので

Fig. 22

ある。Huisman らは, dicarboxylate **115** を ethyleneimine とのマイケル付加反応を経て環化して **117** を得る方法⁷⁰⁾ と **119** と **120** をマイケル付加して **121** を得る方法⁷¹⁾ により, それぞれ 9-aza PG 誘導体 **118**, **122** を得た (図 23, 24)。

Fig. 23

Fig. 24

10-aza PG 誘導体の合成は, pyrrolidone 環 carbonyl の α 位が一つしかないことを利用してアルキル化できるのが特徴である。Reuschling ら⁷²⁾ は, lactam 体 **123** をアルキル化して **124** を得, *N*-methyl-10-aza PGE₂ を合成した (図 25)。Zoretic らも *N*-isopropyl-10-aza PGE 類を報告している⁷³⁾。

Fig. 25

Huisman ら⁷⁴⁾ は, **125** と **126** の Michael 付加反応により PG 骨格 **128** を得て, 11-aza PG **129** を合成した。彼らは, Corey-lactone の aza analog **131** を **130** から巧みに合成した⁷⁴⁾ (図 26)。

Fig. 26

Du Pont 社の Scribner⁷⁵⁾ は, アクリル酸メチルに **133** をマイケル付加させ, 環化して **133** を得, 脱カルボキシル基してから N の保護基をはずし, もう一度, マイケル付加して 12-aza PG 類 **135** を合成した。135a, 135b, 135c の rat fundus muscle 収縮作用は PGE₁ 並であった (図 27)。Scribner は, **137** も合成してい

Fig. 27

るが, 面白いのは, **137** が hydrocortisone の約 4% の抗炎症活性を有することである⁷⁶⁾ (図 28)。Armande ら⁷⁷⁾ は, *N*-アルキル化して得られる **138** を anion にしてモノアルキル化して, 12-aza PG 誘導体 **139** を合成している (図 29)。

Fig. 33

Mouse ovary PG assay,
fold increase in cAMP

Fig. 34

性を図 34 に示しておく。154 は、ほぼ、PGE₁ と同程度の cAMP 増強作用がみられた。ところが、154 の enantiomer は、活性は非常に低い、この他、Du Pont 社など特許に出されているものもいくつかあるが、紙面上、割愛させて戴く。

おわりに

1978 年 7 月までに筆者らの目にとまったヘテロ-PG (主として primary PG analogue) について整理してみた。中には、見落としがあると思われるが、これは筆者らの力の足りないところとしてお許し願いたい。

上述してきたようにヘテロ PG 合成研究は近年急増しているが合成研究に比して生理活性についての報告が少ないのは他の人工 PG analogue と同様に、このことは PG 研究の特長であるが、生理活性の詳細な研究が多大の研究時間と費用を要するため合成研究に追いつかない現状を物語っているのであろう。ヘテロ PG は、Bio-isomerism の観点から医薬品としての応用の重要性があるばかりでなく、他の医薬品開発における Bio-isomerism の意義の理解に役立つ。その合成法は、炭素-ヘテロ原子結合に生成法の開発に役立つものと思われる。

これらの整理が、有機合成および PG 研究に携る諸兄の今後の発展に少しでも役に立てば筆者のやりがいのあるところである。

(昭和 53 年 7 月 20 日受理)

文 献

- 1) For some recent reviews see :
- a) W. Bartmann, *Angew. Chem. Internat. Ed.*

- Engl.*, **14**, 337 (1975)
- b) P.H. Bently, *Chem. Soc. Rev. (London)*, **2**, 29 (1973)
- c) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ho, S. Natori, S. Nozoe, "Natural Products Chemistry", Vol. 2, pp 33-48, Acad. Press (1975)
- d) U. Uxen, J.E. Pike, W.P. Schneider, in "The Total Syntheses of Natural Products", Vol. 1, J. ApSimon (Ed.), Wiley-Interscience. N. Y., N. Y., (1973); J.B. Bindra, R. Bindra, "Prostaglandin Synthesis", Academic Press. N. Y., N. Y., (1977); A. Mitra, "The Synthesis of Prostaglandins", John Wiley & Sons Inc. N. Y., (1977)
- 2a) P.W. Ramwell, "The Prostaglandins", Plenum Press. N. Y., Vol. 1, (1973), Vol. 2, (1974), Vol. 3, (1977)
- b) P. Crabbe, "Prostaglandin Research", Academic Press. N. Y., (1977)
- c) 大内和雄, 鶴藤 丞, 化学の領域, **31**, 585 (1977)
- 3) 酒井 浄, 中村紀雄, 有化合, **36**, 93 (1978)
- 4) K.C. Nicolaou, G.P. Gasic, W.E. Barnette, *Angew. Chem.*, 0000 (1978)
- 5) B. Samuelsson, R. Paoletti, "Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research", Ravan Press. N. Y., Vol. 1, (1976), Vol. 2, (1976)
- 日本訳 : 鹿取 信, "プロスタグランジンおよびトロンボキサン研究の進歩" 日本メディカルセンター (1977)
- 6) K.H. Gibson, *Chem. Soc. Rev. (London)*, **6**, 489 (1977)
- 7) L.M. Pelus, H.R. Strausser, *Life Sciences*, **20**, 903 (1977)
- 8) L.G. Raisz, J.W. Dietrich, H.A. Simmos, H.W. Seyberth, W. Hubbard, J.A. Oates, *Nature*, **267**, 532 (1977)
- 9) N.A. Nelson, R.W. Jackson, A.T. Au, D.J. Wynald, E.E. Nishizawa, *Prostaglandins*, **10**, 795 (1975)
- 10) G.L. Bundy, *USP* 3983157 (1976)
- 11) N.A. Nelson, *USP* 3983163 (1976); 3966795 (1976)
- 12) D.R. Morton, N.A. Nelson, A.T. Au, *ACS 172 nd National Meeting* (1976)
- 13) J.F. Poletto, K.F. Bernady, D. Kupfer, R. Partridge, M.J. Weiss, *J. Med. Chem.*, **18**, 359 (1975)
- 14) E.L. Tolman, R. Partridge, E.T. Barris, *Prostaglandins*, **14**, 11 (1977)
- 15) J. Fried, S. Heim, S.J. Etheredge, P.S. Plassmann, T.S. Santhanakrishnan, J. Himizu, C. H. Lin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 634

- 16) J. Eried, M.M. Mehra, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2695
- 17) J. Fried, M.M. Mehra, W.L. Kao, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5594 (1971)
- 18) J. Fried, C. Lin, M. Mehra, W. Rao, P. Dalven, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 38 (1971)
- 19) J. Fried, T.S. Santhanakrishnan, J. H. Lin, S. H. Ford, B. Rubin, E.O. Grigas, *Nature*, **223**, 208 (1969)
- 20) I. Vlattas, L. Dellavecchia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4455
- 21) D.K. Dikshit, R.S. Kapil, N. Anand, *Indian J. Chem.*, **13**, 1359 (1975)
- 22) Idem, *ibid.*, **13**, 1353 (1975)
- 23) A.E. Greene, J.P. Depres, H. Nagano, P. Crabbe, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2365
- 24) F.M. Hauser, R.C. Huffman, *ibid.*, **1974**, 905; F.I. Carroll, F.M. Hauser, R.C. Huffman, M. C. Coleman, *J. Med. Chem.*, **21**, 321 (1978)
- 25) J. Himizu, S. Harigaya, A. Ishida, K. Yoshikawa, M. Sato, *Japan Kokai*, 48-8773
- 26) D. Tunemoto, Y. Takahatake, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1978**, 189
- 27) I.T. Harrison, V.R. Fletcher, J. H. Fried, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2733
- 28) I. Vlattas, A.O. Lee, *ibid.*, **1974**, 4451
- 29) S. Hanessian, P. Dextraze, A. Fougereousse, Y. Guidon, *ibid.*, **1974**, 3983
- 30) G.J. Lourens, J.M. Koekemoer, *ibid.*, **1975**, 3719
- 31) Idem, *ibid.*, **1975**, 3715
- 32) E.J. Corey, J.F. エグラー, *Japan Kokai*, 53-37653
- 33) G. Stork, S. Raucher, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1583 (1976)
- 34) G. Stork, T. Takahashi, *ibid.*, **99**, 1275 (1977)
- 35) I.T. Harrison, V.R. Fletcher, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2729
- 36) D. Binder, J. Bowler, E. D. Brown, N.S. Crossley, J. Hutton, M. Senior, L. Slater, P. Wilkinson, N.C.A. Wright, *Prostaglandins*, **6**, 87 (1974)
- 37) N.S. Crossley, *ibid.*, **10**, 5 (1975)
- 38) J. Bowler, N.S. Crossley, R.I. Dowell, *ibid.*, **9**, 391 (1975)
- 39) 林 正樹, 郡 誠二, 新井義信, 川村雅範, 小西由高, 須賀 久, *Japan Kokai*, 53-37642; 林 正樹, 郡 誠二, 岡田 功, *ibid.*, 53-40742,
- 40) H.J. Hess, J.S. Bindra, J.W. Constantine, W. Elger, O. Loge, E. Schillinger, W. Losert, *Experientia*, **38**, 1076 (1977)
- 41) M.O. Pullkinen, *Prostaglandins*, **15**, 161 (1978)
- 42) 大飼紀喜, 村上増雄, 岩本英徳, 柳沢 勲, 田村隼也, 石井吉雄, *Japan Kokai*, 53-23955
- 43) K. Tomioka, M. Terai, H. Maeno, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **226**, 224 (1977)
- 44) 井出純也, 有合化, **35**, 409 (1977)
- 45) Y. Iguchi, S. Kori, M. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **40**, 521 (1975)
- 46) 林 正樹, 郡 誠二, 井口貞彦, *Japan Kokai*, 53-34747
- 47) K.F. Bernady, J.F. Poletto, M.J. Weiss, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 765
- 48) J.S. Skotnicki, R.E. Schaub, M.J. Weiss, *J. Med. Chem.*, **20**, 1662 (1977)
- 49) J. Fried, M.M. Mehra, Y.Y. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6757 (1974)
- 50) S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, Y. Hashimoto, *Chem. Lett.*, **1977**, 331
- 51) I. Vlattas, L. DellaVecchia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4267
- 52) Idem, *ibid.*, **1974**, 4459
- 53) I. Vlattas, L. DellaVecchia, A.O. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2008 (1976)
- 54) R.J.K. Taylor, I.T. Harrison, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4793
- 55) W.J. Vloon, E.R. Dewaard, H.O. Huisman, *Heterocycles*, **6**, 1097 (1977)
- 56) R.L. Smith, J.B. Bicking, N.P. Gould, T.-J. Lee, C.M. Robb, F.A. Kuehl, Jr., L.R. Mandel, E.J. Cragoe, Jr., *J. Med. Chem.*, **20**, 540 (1977)
- 57) I.T. Harrison, R.J.K. Taylor, J.H. Fried, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1165
- 58) H.E. Radunz, J. Krämer, M. Baumgarth, D. Orth, *USP*, 4080458 (1978)
- 59) S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, Y. Hashimoto, *Synth. Commun.*, **7**, 169 (1977)
- 60) J.J. Plattner, A.H. Gager, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1629
- 61a) G. Bolliger, J.M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2931
- b) P.A. Zoretic, B. Branchaud, N.D. Sinha, *Org. Prep. Proced. Int.*, **9**, 157 (1977)
- 62) J.W. Bruin, H. de Koning, H.O. Huisman, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4599
- 63) P.A. Zoretic, N.D. Sinha, B. Branchaud, *Syn. Commun.*, **7**, 299 (1977)
- 64) P.A. Zoretic, B. Branchaud, N.D. Sinha, *J. Org. Chem.*, **42**, 3201 (1977)
- 65) P.A. Zoretic, J. Chiang, *J. Org. Chem.*, **42**, 2103 (1977)
- 66) P.A. Zoretic, P. Soja, *J. Heterocyc. Chem.*, **14**, 1267 (1977)
- 67) P.A. Zoretic, T. Shiah, *ibid.*, **14**, 1293 (1977)
- 68) J.H. Jones, W.J. Holtz, J.B. Bicking, E.J. Cragoe, Jr., *J. Med. Chem.*, **20**, 1299 (1977)
- 69) A.E. Greene, J.P. Depres, H. Nagano, P. Crabbe, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2365
- 70) G.P. Rozing, T.J.H. Moinat, H. Dekoning, H.

- O. Huisman, *Heterocycles*, **4**, 719 (1976)
- 71) G.P. Rozing, H. Dekoning, H.O. Huisman, *ibid.*, **5**, 325 (1976)
- 72) D. Reuschling, M. Mitzlaff, K. Kuhlein, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4467
- 73) P.A. Zoretic, F. Barcelos, *ibid.*, **1977**, 529
- 74) G.P. Rozing, H. Dekoning, H.O. Huisman, *Heterocycles*, **7**, 123 (1977)
- 75) R.M. Scribner, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3853
- 76) Idem, *Prostaglandins*, **13**, 677 (1977)
- 77) J.C. Lapiere, U.K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 897
- 78) G.B. Bennett, W.J. Houlihan, R.B. Mason, J. B. Rooach, Jr., *J. Med. Chem.*, **19**, 715 (1976)
- 79) M. Pailer, H. Gutwillinger, *Monatsh. Chem.*, **108**, 653 (1977)
- 80) Idem, *ibid.*, **108**, 1059 (1977)
- 81) R.L. Smith, T. Lee, N.P. Gould, E.J. Gragoe, Jr., *J. Med. Chem.*, **20**, 1292 (1977)
- 82) A.D. Bender, C.E. Berkoff, W.G. Groves, L. M. Sofranko, G.R. Wellman, J.-H. Liu, P.P. Begosh, J. W. Horodniak, *J. Med. Chem.*, **18**, 1094 (1975)
- 83) G. Ambrus, I. Barta, *Prostaglandins*, **10**, 661 (1975)
- 84) J.H. Jones, W. J. Holtz, J.B. Bicking, E.J. Cra-
goe, Jr., *J. Med. Chem.*, **20**, 1300 (1977)

書 評

遺 伝 子 操 作

Robert Cooke 著

牧野賢治 訳

発行 東京化学同人；339 ページ；1,600 円

本書は1977年アメリカにおいて出版された *Improving on Nature, The Brave New World of Genetic Engineering* の訳書であり、科学記者として広範な取材活動を基にして極めて広い視野から書かれた、広く専門外の人々にも向けた啓蒙書である。

近年生物化学はめざましい進歩をとげ、ついに試験管内で遺伝子を組み換えることが可能となった。この技術は分子遺伝学そのものの進展に寄与するばかりでなく、医学、農学、応用微生物学等の分野に応用され、人類社会への貢献が期待されている。しかしながら他方で、遺伝子組み換えによって人類にとって全く新しい微生物が出現することから、微生物汚染の危険性が考えられ、これに対する防止策が今日問題となっている。わが国においても安全管理のために実験指針がとりまとめられた。このような時期に本書が出版されたことは時宜を得ている。

本書は全9章からなり、第1章で遺伝子操作が人類にもたらす「大きな約束と危険」について、第2章では遺伝子操作の科学および基本技術について解説している。次いで第3～7章でさまざまな分野、たとえば遺伝病や

ガンの治療、より効率的な食糧生産用植物の創製、発酵工業の生産性の向上、微生物によるホルモンの生産や採鉱等に遺伝子操作が応用される可能性につき述べている。なお、本書が究極的に論じているのは遺伝子組み換えによる遺伝子操作であるが、遺伝子レベルではなく、細胞レベルでの操作による表現形の変化をも含めて論じている。第8章では、微生物汚染の可能性と米国における実験指針設定への経緯とその内容、第9章では倫理上の問題をとり上げている。

遺伝子操作は微生物汚染の問題のみならず、本書でも述べられているように、これまで大自然が長期間を要して作り上げてきた生命の根幹をなす遺伝子セットを人類が自らの手で組み換えることであり、これは自然観、人間観ともかわりのある問題であって、多くの人々に本書の一読をすすめたい。なお、遺伝子操作の基本技術についてなじみのない人は、本書のその面の記述は簡略すぎるくらいがあるので、他の解説（たとえば本誌36巻11月号982ページ）を一読の上本書を読むとよい。

(T.H.)