細菌細胞表層複合糖質の合成と生物活性

長谷川 明*・木 曾 真*

Synthesis and Biological Activities of Bacterial Cell-wall and Cell-surface Complex Carbohydrates.

Akira HASEGAWA* and Makoto KISO*

Recent studies on the chemistry and structure-activity relationships of *N*-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-isoglutamine, which is the minimal, immunoadjuvantactive structure of (a) replacing whole bacterial cell in complete Freund's adjuvant for increasing levels of antibodies against a given antigen, and (b) inducing a delayed-type of hypersensitivity, and its analogs, and of lipid A component of the endotoxic, bacterial lipopolysaccharide (LPS), will be reviewed.

1. はじめに

細菌細胞壁の骨格を形成しているペプチドグリカン部(特にヒトをはじめとする哺乳動物に寄生する細菌のペプチドグリカン)に多彩な生物活性(免疫調節作用, 発熱原性等)が存在していることは古くから知られている¹⁾。一方グラム陰性菌の細胞壁外膜に局在するリポ多糖(LPS)は内毒素(エンドトキシン)の主成分として知られ, 抗腫瘍活性を含む様々な生理活性を有している²⁾。これらの活性の多くがごく微量で生体の持つ免疫反応を調節するという興味ある性質のために近年その活性中心を生化学的, 有機合成化学的に追求する研究が世界各国において活発に行われてきた。その結果ペプチドグリカンの有する免疫増強活性の最少単位は1974~1975年フランスの Lederer ら³⁾, および大阪大の小谷, 芝ら⁴⁾のグループにより *N*-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン (MDP) (図1) であることが明らかにされた。

一方リポ多糖の活性中心を追求する研究は西ドイツの Westphal 一派ら^{5a,b)}により, その本体と考えられるサルモネラ菌の Lipid A の構造(図2)が推定された。また MIT の Khorana ら^{5c)}も大腸菌 Lipid A の構造についてほぼ同様の結論を与えた。その後有機合成化学的にその構造を確認する研究が数グループによって行われ

てきた。ところが1982年のアメリカ化学会において, Rietschel ら^{6a)}は新しい構造式(図3)を提唱し, ²D-NMR 法によりスペクトルの証明を与えた^{6b)}。以上のように複雑な構造を有する生体高分子であるペプチドグリ

Fig. 1 *N*-Acetylmuramoyl-L-alanyl-D-isoglutamine. (MDP)

Fig. 2 Chemical structure of lipid A of salmonella.

* 岐阜大学農学部農芸化学科 ()
* Department of Agricultural Chemistry, Gifu University ()

Fig. 3 Postulated structure of lipid A of *E. coli*.

カンヤリボ多糖の生物活性の本体が解明されようとしており、その構造と多彩な活性とを関連づける基礎的研究およびこれらの活性を有効利用しようとする応用研究が活発に進められている現状である。

2. 細菌細胞壁ペプチドグリカン成分の合成と生物活性

1942年 Freund⁷⁾ は結核菌の死菌体を鉱物油と混合し、これをウマの血清(抗原)とともにモルモットに投与すると血清単独では発現しなかった体液性および細胞性免疫応答反応が著しく増強されることを見出した。この発見が契機となり、その本体を追求する研究が開始され、先に述べたように MDP に辿り着くことができた。ところが MDP にはペプチドグリカンが持つ免疫アジュバント活性、発熱原性、アジュバント関節炎惹起作用等は保持しているが、制がん作用は消失しており、非特異的感染防御活性も充分ではない。このような観点から、構造活性相関に関する研究、医薬への応用を目ざし、より活性が強く毒性の少ない化合物の創製を目的とする研究が活発に行われ多数の誘導体および類縁体が合成された。これらの結果はいくつかの総説⁸⁾ にまとめられているが、ここでは主に 1980 年以降に発表された知見について有機合成的側面に触れつつ構造活性相関の立場より紹介する。

2.1. MDP およびその糖異性体の合成

2.1.1. MDP の合成 MDP は基本的にはほぼ同様な方法^{3b,4,9)} により合成される(図4)。N-アセチル-D-グルコサミン(4)をベンジルアルコール中塩酸あるいは強酸性イオン交換樹脂を用いてα-ベンジルグリコシドとする。この場合後者を使用した方が良好である。または4の1-ハロゲン誘導体を経てβ-グリコシドを合成する。C-4,6位の水酸基をベンジリデン基あるいはイソプロピリデン基で保護する。溶解性や脱保護の容易さ

等からその後の反応を考慮するとイソプロピリデン基の保護が有利である。6のC-3位水酸基をジオキサン中NaHで活性化し、(S)-2-クロロプロピオン酸を縮合すると(R)-乳酸基が導入された7が定量的に得られる。7のカルボキシル基を活性エステルとしたのち、保護ジペプチドと縮合し、最後に全ての保護基を除去すると目的とするMDPが合成される。

Fig. 4

2.1.2. MDP における糖構造と免疫アジュバント活性 MDP における糖部分の存在がその活性発現に不可欠であることは、MDP の $NaBH_4$ 還元により得られるムラミシトール誘導体¹⁰⁾、アミノサイクリトール誘導体¹¹⁾、および糖部分を欠いたラクチルジペプチド¹⁰⁾には活性が全く存在しないことより明らかになった。そこで糖部分の構造と生物活性との相関が系統的に追求された。この場合モルモットにおける遅延型過敏症誘導に対するアジュバント活性^{11b)}(細胞性免疫反応増強作用)を生物活性の指標とした。

2.1.2.1. ラクチルジペプチドの縮合位置異性体 N-アセチルグルコサミンのC-4位およびC-6位にラクチルジペプチド鎖が結合した位置異性体11および14が合成された¹²⁾。図5に示すごとく6をベンジル化後4,6-O-イソプロピリデン基を除去すると、定量的に9が得られる。9の選択的ベンジル化¹³⁾、ないし段階的ベンジル化により11および13とし、常法に従って11と14が合成された。両化合物に活性が認められなかったことより^{11b)}、ラクチルジペプチド鎖の結合位置はC-3位に限定されることが判明した。

2.1.2.2. MDP の糖立体異性体 ラクチルジペプチド鎖が糖部分のC-3位に固定されたN-アセチル-D-マンノサミン(18)^{9,12b)}、N-アセチル-D-ガラクトサミン(25)^{12,14)}、N-アセチル-D-アロサミン(26)^{12,14)}、N-ア

Fig. 5

Fig. 6

セチル-D-グロサミン (27)¹²⁾, および *N*-アセチル-L-イドサミン (24)^{12b)} MDP 類縁体が合成された。MDP-マンノ体は図 6 の経路に従って得られた。すなわち 15 をベンジルアルコール中強酸性イオン交換樹脂と加熱すると、ベンジルフラノシド体となる。2,2-ジメトキシプロパンの作用にて 16 としたのち、常法に従ってラクチルジペプチドを導入し目的化合物 (18) へ導いた。24 は図 7 の経路により合成された。4 をジメチルホルムアミド中 α -トルエンスルホン酸存在下 2,2-ジメトキシプロパンと 80°C で反応すると 1 段階で 5,6-O-イソプロピリデン- β -D-ベンジルフラノシド誘導体 (19) が合成される¹⁵⁾。19 のベンゾイル化、イソプロピリデン基の除去にて 20 に導き、選択的ベンゾイル化、メシル基の導入により 21 としたのち、NaOMe を -20°C で反応させ、つづいて THP 化すると、5,6-アンヒドロ-L-イドシド (22) が好収率で得られる。22 のアルカリ処理、THP の除去、イソプロピリデン化にて得られた C-3 位に遊離水酸基を持つ L-フラノシド体に常法に従ってラクチルジペプチドを導入 (23) し、保護基を順次除去すると目

Fig. 7

的化合物 (24) が得られる。その他の糖異性体 (25~27) の合成経路については省略する。アジュバント活性は 100 μ g 投与において、マンノ-MDP (18), ガラクト-MDP (25) に MDP と同等の強い活性が認められたが、他の異性体は殆んど活性を示さなかった。しかし 10 μ g 投与では 18, 25 の活性は MDP と比較して減少した^{11b)}。重水中での ¹H-NMR スペクトル (400 MHz) の結果^{16,17)}より、活性を有する MDP, 18 および 25 ではラクチルジペプチド鎖がエクアトリアルに、一方 26, 27 ではアキシアルの立体配座を有しており、いずれも糖骨格は ⁴C₁-配座を保持していた。なお 26 の糖骨格は約 25% がフラノース型で存在していた。最近 ¹³C-NMR による構造解析も報告^{18,19)}されている。以上の事実より活性発現には糖骨格の立体構造およびラクチルジペプチド部分の立体配座が重要な要因であることが示唆される。

2.1.2.3. MDP 糖置換基の化学修飾と生物活性 アジュバント活性発現に要求される糖骨格における構造因子をさらに詳細に解明するために、C-1, 2, 3, 4, 5, および 6 位の置換基の化学修飾が行われた。

(1) C-1 位置置換基: アノメリック位の水酸基を *O*-ベンジル, SH^{20,21)}, SA^{20,21)}, SM²²⁾, NHAc²²⁾, および水素原子^{23,24)}に置換された化合物が合成された。1-S-

および1-デオキシ-MDPは図8に示す経路で合成された。28⁹⁾のC-1位のベンジル基を無水クロム酸-ピリジン複合体でジクロロメタン中無水酢酸存在下酸化²⁵⁾すると、ほぼ定量的に α -ベンズイル体(29)が得られる。29の加水分解により得られる30にジクロロメタン中-50°CでP(NMe₂)₃と四塩化炭素を作用²⁶⁾させると、数分間にて30はアルコキシトリシジメチルアミノホスホラスクロライド(31)に移行する。31を30°Cに加温すると32, 33, 34の混合物となるが除々に安定な α -クロライド(34)となる。34にKSAcを作用させるとS_N2反応により β -チオアセテート(35)が84%の収率(30より)で

Fig. 8

合成される。一方31からハライド体を経ずに、直接KSAcを用いた場合も87%の収率にて35が得られた。この反応は酸に非常に不安定なイソプロピリデン基を保持したまま各種の置換基をC-1位に導入することが可能と考えられる。35のSAcおよびメチルエステルを加水分解したのちメタノール中NEt₃存在下無水酢酸により1-SA-c-ムラミン酸誘導体(36)に導き、常法にて目的とする1-チオ-MDP(38, 39, 40)が合成された。1-デオキシおよびその誘導体(35 b, c)は35をラネ-Ni触媒下水素添加にてSAc基を除去し35 aとしたのち、常法に従って合成された。

MDPのベンジルグリコシド、1-チオ-(38~40)、1-デオキシ-(35 b, c)、1-SMe-, および1-NHAc-体のアジュバント活性^{11 b, 20-24)}は100 μg 投与において、ベンジルグリコシド、1-チオ体(38~40)、および1-デオキシ体(35 b, c)に強い活性が発現し、10 μg 投与でも1-チオおよび1-デオキシ体は依然として強い活性を示した。また35 b^{23, 24)}および35 c²⁴⁾はMDPの副作用である発熱原性を全く示さなかった。一方39, 40はMDPの新たな副作用と考えられているネクロシス反応²⁷⁾を発現しなかった。これらの事実はMDPの糖構造を化学変換することにより、強いアジュバント活性を保持しつつ、MDPの生体に不利な反応を除去できる可能性を示唆している。また1-チオおよび1-デオキシ体は糖のもつヘミアセタール環の開閉は存在せず一定の環構造を保持する。このことは活性発現に対する糖の役割はある限定された環構造が必要であり、先に述べた生物活性における選択性発現とも関連して、むしろ不安定なヘミアセタール結合を除去したほうが有利と考えられる。

(2) C-2位置換基: MDP糖骨格のC-2位のアセトアミド基をアミノ基(43)^{28, 29)}、メチルアミノ基(46)^{28, 29)}、アセチルメチルアミノ基(47)^{28, 29)}、水酸基(48)²⁸⁻³⁰⁾、および水素原子(49)²⁸⁻³⁰⁾で置換した誘導体が合成されている。さらに糖部分がL-グルコースのMDP類縁体(50)^{12 b)}も合成された。このうち43, 46および47は図9に示す経路で得られた。41をDMF中、酸触媒存在下2,2-ジベンジルオキシプロパンによる反応³¹⁾にて42とし、ラクチルジペプチドを導入後、酸加水分解、接触還元により43が合成された。46および47は42をメチル化し44とし、以後は常法に従って得られた。活性はC-2位がデオキシ化された49およびL-グルコース体(50)には全くなく、その他は強い活性を保持した。10 μg 投与でも43の活性は減少しなかった。このことはC-2位の置換基はNHAcに限定されず、化学修飾が可能であること、および49, 50に活性が消失したことより、

Fig. 9

C-2 位の置換基の存在は活性発現に不可欠であり、この置換基が活性発現に必要な分子全体の立体配座の保持に関与していると考えられる。さらに糖部分は D-体が要求されることを示している。

(3) C-3 および C-5 位置換基: N-アセチルムラミン酸の C-3 位あるいは C-5 位の酸素原子を硫黄原子で置換した類縁体 (56, 62) はそれぞれ図 10, 11 の経路で合成された。まず C-3 チオ体 (56)³²⁾ はアリルグリコシド (51) の 3 位の水酸基を反転させたのち、メシル化し、DMF 中 KSAc と反応させ 52 とした。SNa 塩としたのち、(S)-2-クロロプロピオン酸と反応させる。この場合は室温で定量的に反応が進行し、3-S-ムラミン酸誘導体 (54) が得られる。54 のメチルエステルのアリル基を $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ を用いてプロペニル基に異性化

Fig. 10

(55) し、ペプチド導入後酸加水分解にて目的物を得ている。4 をジオキサン中酸触媒存在下 2,2-ジメトキシプロパンと 70℃ に加熱して得られる 57³³⁾ を用いて、2-アセトアミド-5-チオ-D-グルコース (58)³⁴⁾ を調製した。58 より 59 を経て C-3 位に乳酸基を導入 (60) したのちアセトリシスにて好収率で 61 を合成した。常法により保護ジペプチドと縮合したのち、加水分解にて 5-チオ-MDP (62)³⁵⁾ が合成された。56, 62 のアジュバント活性が MDP と比較して著しく減少したことは糖骨格のわずかなコンホーメーションの変化³⁶⁾(62) や硫黄原子の存在が活性に影響を与えることを示している。

Fig. 11

(4) C-4 および C-6 位置換基: C-4 位の水酸基を水素原子あるいは塩素原子で置換した誘導体³⁹⁾ が合成されたがいずれも活性は発現せず C-4 位水酸基の必要性が示された。また C-6 位水酸基の必要性を検討する目的で、D-キシロ-MDP (66)³⁸⁾ が図 12 の経路で合成されたが全く活性がなかった。ついで C-6 位水酸基の化学修飾が検討された。すなわち C-6 位水酸基がアミノ (71)^{38,39)}、アセトアミド (72)³⁸⁻⁴⁰⁾、メトキシ (74)⁴¹⁾、メシル (75)⁴¹⁾、リン酸エステル (76)⁴²⁾、ハロゲン原子 (77, 78)^{37,41)}、水素原子 (79)^{38,39)} 等に置換された誘導体

Fig. 12

Fig. 13

が合成された。6-ブromo-MDP (78) は図13の経路で合成された。67を選択的にメシル化し68としたのち、接触還元によりベンジル基を除き、ジヒドロ-4-メトキシピランで α -グリコシド(69)に導く、ついでベンゼン中 Bu_4NBr と反応させ好収率にて70を得た。常法に従ってジペプチドのメチルエステルを縮合し、つづいて保護基を順次加水分解して78に導いた。アジュバント活性は図14に示すように、79以外は全て活性を発現し、

R	Adjuvant Activity
71 NH_2	++
72 NHAc	++
73 N_3	+
74 OMe	+
75 OMs	++
76 $\text{O}(\text{OH})_2$	++
77 Cl	+
78 Br	++
79 H	-
MDP OH	++

Fig. 14

R ¹	R ²	R ³	Adjuvant Activity
80 H	H	H	-
81 H	H	NH_2	-
82 Cl	H	Cl	-
83 H	OMe	OMe	-
MDP H	OH	OH	++

Fig. 15

71, 72, 75, 76 および 78 は MDP とほぼ同等の強い活性を示した。このことは C-6 位置換基の存在は活性発現に必須であるがその存在形態にはあまり影響されないことがわかる。つぎに C-4, C-6 位の置換基を同時に化学変換した場合(図15)の80~83^{11b, 37, 41)}の活性は消失したことから C-4 位水酸基の必要性がさらに明確となった。

2.2. ペプチドグリカンの繰り返しMDP-二糖体およびその類縁体の合成 細菌細胞壁ペプチドグリカン

Fig. 16 Partial structure of peptidoglycan.

Fig. 17

の基本的な繰返し構造は図 16 より, β -GlcNAc-(1 $\rightarrow$ 4)-MDP と β -MDP-(1 $\rightarrow$ 4)-GlcNAc から成り立っているといえる。この両ユニットの合成は最近三グループにより相ついで発表された⁴²⁻⁴⁷⁾。両ユニット (89, 91)^{46,47)} およびその類縁体 (93)⁴⁷⁾ は図 17 に示すように, 出発物質に 10, および 6 のクロチル化, イソプロピリデンの除去 (84), 選択的ベンジル化により容易に合成された 85 を用い, これらにオキサゾリン誘導体 (86) を縮合する方法で有利に合成された。すなわち 89 は酸触媒存在下ジクロロエタン中 85 と 86 を縮合し, アセチル基の除去, イソプロピリデン化にて 87 とし, C-3 位ベンジル化, *t*-BuOK によるクロチル基の除去により 88 としたのち, 常法に従ってラクチルジペプチドを導入し, 加水分解, 接触還元による保護基の脱離により合成された。また 91 は 89 の場合と同様に 10 と 86 を縮合し, アセチル基の除去, イソプロピリデン化により 90 とし, 常法に従って合成された。一方ラクチルジペプチドを 2 個有する 93 は 87 のクロチル基を除去し 92 としたのち上述の方法に従い合成された。89 の糖残基が D-グルコースおよび 6-アセトアミド-D-グルコースに置き換った誘導体 (94, 95)^{9,47)} も合成された (図 18)。

さらに一方の繰返し単位 91 におけるグリコシド位置異性体 (100)⁴⁶⁾ は図 19 の経路にて合成された。96⁴⁹⁾ のベンジル基を還元的に除去し, AcCl で α -クロル体

Fig. 18

Fig. 19

としたのち酢酸水銀と処理すると β -アセチル体 (97) が得られる。97 を塩化第二鉄と反応しオキサゾリン (98) に定量的に導く。9 と 98 を *p*-TsOH 存在下ジクロロエタン中で 50 $\sim$ 60 $^{\circ}\text{C}$ に加熱すると 86% の収率で 99 が得られる。常法に従って 100 が合成された。

両ユニット (89, 91), 93 および 100 は MDP と同等の強い活性が存在したが, 糖残基の異なる 94, 95 の活性は激減した。このことは糖残基に GlcNAc の存在が活性発現に有意義であること, その結合位置は活性に影響しないこと, さらにペプチドグリカンのアジュバント活性発現の最小単位は MDP であること等を示している。

2.3. MDP におけるペプチド部分の変換 MDP におけるアミノ酸残基は糖部分である *N*-アセチルムラミン酸に *L*-アラニル-D-イソグルタミンがペプチド結合している (図 1)。その結合方法^{29,49,50)} は一般に糖部分のカルボキシル基を *N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド (HONB)-*N*, *N'*-ジシクロヘキシルカルボジド (DCC), あるいは *N*-ヒドロキシサクシンイミド (HOSu)-DCC 法にて活性化エステルとし, 保護ジペプチド (たとえば *L*-Ala-D-isoGln のメチルあるいはベンジルエステル) と反応させる方法がとられている。MDP におけるアミノ酸を他の天然および非天然アミノ酸に変換し, ペプチド部分の構造と活性との関連についての研究は主に 1980 年以前に行われたので, ここでは簡単に紹介するとともに詳細は総説^{9a,c,d)} を参照されたい。ペプチド部分の *L*-アラニンを各種の天然 *L*-アミノ酸と交換したところ, セリン, バリン, スレオニン, ロイシン, イソロイシン, グルタミン酸およびグルタミン等の場合は MDP と同等の活性を示した⁵¹⁾。しかし D-アミノ酸, グリシンの場合はその活性は消失した^{10,52)}。また D-イソグルタミンを他のアミノ酸と交換した場合は活性は発現しなかったが, α および γ 位の置換基の化学修飾は可能であることが示された^{51b,53)}。

2.4. Lipophilic 誘導体の合成と生物活性 細菌細胞壁ペプチドグリカンには先にも触れたように, その主な生理活性として免疫アジュバント活性, 抗腫瘍作用, 非特異的感染防御作用, 発熱作用, アジュバント関節炎惹起作用, ネクロシス反応等生体に有利な活性と不利な作用が知られている。一方その活性の最少単位とみなされている MDP にはほぼ同様な活性が見出されているが, 制がん作用は全くなく, 感染防御活性も充分ではない。このような観点より, 生体に有利な活性を助長し, 不利な性質を排除しようとする試みが研究されてきた。その一環として, MDP 自体および MDP の毒性が除去され,

かつ強いアジュバント活性を保持している類縁体に lipophilicity を導入することが検討され、初期の目的が達成されつつある現状である。

2.4.1. MDP 糖部分への親油性基の導入 各種の高級脂肪酸がエステル結合にて C-1 あるいは C-6 位水酸基に導入された化合物^{40,54-56)} (図 20, 21) および C-6 位水酸基に各種アミノ酸あるいはりん酸をエステル結合させ、さらに脂肪酸を導入した誘導体^{42,57)} (図 22) が合成された。6-O-アシル体 (103) は図 20 に従って得られた。C-6 位水酸基に収率よく選択的にアシル基を導入

Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

するために、6-O-トシル体 (101) をベンゼン中 18-Crown-6 存在下 RCOOK と加熱した。得られた 102 のジフェニルメチル基は CF₃COOH にて除去し、常法により目的物を得ている。いずれの誘導体もアジュバント活性は残存したが、結核菌細胞壁成分である超高級脂肪酸 (ミコール酸) を導入した化合物の活性は減少した。しかしながら免疫増強反応に基づくがん細胞の生着阻止作用が観察された⁵⁸⁾。また C₁₈-脂肪酸エステルを中心とした 6-O-アシル体は強い感染防御活性⁵⁹⁾ を発現したが発熱原性を除くことはできなかった。6-O-キノイル体⁵⁶⁾ にはとくに強い制がん作用が認められている。

一方 MDP 糖部分の C-2 位のアセトアミド基の代りに各種のアシルアミノ基を導入した化合物^{60,61)} が図 23

Fig. 23

の経路に従って合成された。全ての化合物に強いアジュバント活性が存在し、ミコール酸を導入した場合でも活性は減少せず、制がん作用も発現した。しかしこれらの化合物は感染防御作用は全くなく、発熱作用も弱い等興味ある現象が観察された。このように親油性基の導入位置の相違により、活性に選択性が出現することが示された。

2.4.2. MDP 糖類縁体への親油性基の導入 2.1.2.3. で述べたように、MDP の糖骨格を化学変換した 1-チオ-MDP (38), 1-デオキシ-MDP (35c) および 6-アミノ-MDP (71) は強いアジュバント活性を有する。また 38, 71 はネクロシス反応陰性、35c は発熱作用を全く惹起しない等 MDP の持つ生体上不利益な活性の一部がすでに欠除している。これらの化合物に親油性基を導入することが検討された。

37 の S-アセチル基あるいは S-アセチル基およびメチルエステルを加水分解すると 114, 115 が得られる。これらに各種のアシル基を導入後イソプロピリデン基を除くと、1-S-アシル体 (116, 117) が得られる。一方 114 のナトリウム塩にアルキルブロマイドを作用させたのち、保護基を脱離すると 1-S-アルキル体が合成される (図

Fig. 24

Fig. 25

Fig. 26

24)^{20,21)}。全ての 1-*S*-アシル体は強いアジュバント活性とともに感染防御活性、制がん作用を発現した⁶²⁾。しかしながら 1-*S*-アルキル体には何らの活性も認められなかった。このことは作用機作を考察する立場から興味ある点と思われる。1-デオキシ-MDP (35 b, c) の 6 位水酸基にアシル基を導入した化合物^{23,63)}は強いアジュバント活性を発現するが、発熱原性は全く示さなかった。6-

アミノ体 (71) のアミノ基にアシル基を導入した化合物^{3a, 61 b, 64, 65)}が合成された。68 を THP 化、アジド化 (118) し、常法にてペプチドを導入 (119) する。ついでアジド基をアミノ基に還元し、脂肪酸を導入 (120) したのち、保護基を脱離して目的物を得ている。また超親油性誘導体 (125) が合成された⁶⁶⁾。122 を常法にて 6-*O*-トシル体 (123) としたのち、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンとクロロホルム中封管下 80~90°C で加熱すると 55% の収率で 124 が得られる。*p*-ニトロベンジル基を還元的に除き、通常の方法に従って 125 が合成された。

6-*N*-アシル体 (121) の生物活性⁶⁷⁾は 6-*O*-アシル体と同様の活性を示したが、ネクロシス反応は陰性であった。

2-*N*-および 6-*N*-アシル体に新たな活性が認められたので、さらに親油性を高める目的で 2,6-ジアシルアミノ体が図 27 の経路で合成された⁶⁸⁾。しかしながら 130

Fig. 27

は MDP の有する全ての活性を失った⁶⁷⁾。以上の事実は親油性基の種類、その導入位置の相違が活性に微妙な選択性を与えたり、また活性の強弱を左右することを示しており、作用機作解明にあたって興味ある問題点を提起していると言えよう。

2.4.3. MDP のペプチド部分への親油性基の導入
MDP のジペプチド部分すなわち L-Ala-D-isoGln のイソグルタミンの γ -カルボキシル基のエステル^{69,70)} (131) およびアミド⁶⁹⁾ (132) が合成され、131 に感染防御活性が発現したと報告されている^{69a)}。一方イソグルタミンの代りにグルタミンを導入し、 α -カルボキシル基をエステル化した 133 が合成された⁷¹⁾。その中で *n*-

ブチルエステルはとくに感染防御活性が強く、発熱作用を示さないことから⁷³⁾新しいタイプの医薬としての開発が進められている。またペプチド末端のカルボキシル基にL-アラニンやL-リジンを介して各種の親油性基が導入された化合物¹³⁴⁷⁰⁾, ¹³⁵⁶⁹⁾はいずれも強いアジュバント活性と感染防御作用が発現した。その中でアミノ基がL-リジンで末端アミノ基にステアリン酸がペプチド結合した化合物(MDP-Lys(L-18))^{69a,73)}は強い感染防御活性とともに発熱原性を示さない点から注目されている。また最近 MDP-L-Ala の末端カルボキシル基にジパルミトイル-ホスファチジルエタノールアミンが結合した化合物(¹³⁶)が合成され、感染防御活性、制がん作用を有し、発熱原性を示さないと報告⁷⁴⁾されている。

Fig. 28

3. 細菌リポ多糖の Lipid A 成分および関連化合物の合成と生物活性

細菌内毒素研究のはじまりは約1世紀前にさかのぼるが、特にがんの出血壊死を招来させる性質⁷⁵⁾は今日もなお多くの研究者の強い関心を集めている。その多彩な生物活性^{2,5a,7b)}(発熱性, 致死毒性, 各種ショック, アジ

ュバント活性, 抗腫瘍性, 感染防御作用等)の多くを担うリポ多糖は、外に向って親水性多糖部(O-抗原鎖, コア多糖), 内側に疎水性糖脂質(Lipid A)を有する複雑な高分子である(図29)。活性発現に必要な化学的自体に関する国際的な論争が長く続いたが、近年 Westphal 一派の精力的な研究^{5a,b)}により Lipid A 活性中心説が有力となった。

1978~9年頃より日本を中心に Lipid A の有機合成化学的研究が開始され、内毒素研究は急速な進展を見た。しかし最初に述べたように Lipid A の推定構造が2(図2)から3(図3)に変化した経緯^{6,77,78)}もあり、化学構造と生物活性の相関についての明確な結論を得るまでには至っていない。ここでは合成研究を中心に最近の知見を紹介する。

Fig. 29 General structure of salmonella lipopolysaccharide.

3.1. Lipid A subunit 構造およびその類縁体の合成と生物活性 現在では、サルモネラや大腸菌 Lipid A の基本構造は3(図3)と推定され^{77,78)}, β -1,6-結合したグルコサミン糖骨格のアミノ基およびC-3,3'位水酸基に(R)-3-ヒドロキシミリシチン酸(一部はダブルアシル化されている)がアミドおよびエステル結合し、さらにC-1位(一般に α -型⁷⁹⁾)とC-4'位にはリン酸を

Fig. 30 Postulated structure of lipid X⁷⁸⁾ and a possible structure of lipid Y.

有するそれ自身両親媒性のユニークな分子構造をとる。各置換基は2つのグルコサミン糖骨格にほぼ均等に配分され、極めて類似した subunit 構造が形成されている。最近、大腸菌 Lipid A の生合成中間体として単離された⁸⁰⁾ Lipid X および Y (図30) の構造解析が進み、新構造式3 (図3) の妥当性を強く裏づける結果となった⁷⁸⁾。

3.1.1. Dephospho 類縁体の合成 合成研究が開始された当時、のちに不斉合成⁸¹⁾により得られるようになった光学活性3-ヒドロキシ酸の入手は難しく、まず3-ケトまたは (*R,S*)-3-ヒドロキシミリスチン酸誘導体 137a,b を調製し、1段階グリコシデーション法⁸²⁾を応用して 138a,b とした。MEM 化、脱アセチル化、6-O-トリチル化によりジアステレオマー 139 (*R*) と 139 (*S*) がはじめて純粋に合成された (図31)⁸³⁾。またのちに誘導体 141 も合成された⁸⁴⁾。

Fig. 31

3.1.2. 1-Phospho 類縁体の合成 化合物 137a~c に無水 FeCl₃ を作用させオキサザリン 142, 145 とし⁸⁵⁾, Khorlin らの方法⁸⁶⁾を応用することにより 143, 144 へと導かれた。しかし 145 を同様の条件で反応させると 146 のみが生成する (図32) ため新しいりん酸化法が検討された。まず化合物 147 に Et₄NBr 存在下スズ化試薬を反応させ 1-phospho 誘導体 148, 149 が得られた。148 から 150 を経て subunit 基本骨格 151 が合成され

Fig. 32

Fig. 33

Fig. 34

た(図33)⁸⁷⁾。

このスズ化法を用いると153や154も好収率で得られる(図34)⁸⁸⁾。また155からBuLiによる活性化法を用いても150が主生成物として得られ⁸⁹⁾、ごく最近この方法によりLipid Xが化学合成された(図35)。

Fig. 35

3.1.3. 4-Phospho 体の合成 非還元末端側の subunit 構造はまだ天然界には見出されていない。合成の容易さからまず138bを出発物質として図36に従い159が収率よく合成された⁹⁰⁾。りん酸化は定量的に進行し、138cからは160が合成された。また159の de-phospho 体として156が調製された。一方3,6-ジ-O-アシル誘導体166も図37に従って合成された⁹¹⁾。

Fig. 36

Fig. 37

3.1.4. Subunit およびその類縁体の生物活性 Subunit 基本骨格140, 151および類縁体144ははっきりした活性を示さなかったが^{84,92)}, 141には有意のB-cellマイトゲン活性やPBA (polyclonal B-cell activation) 活性が出現した⁸⁴⁾。天然のLipid X(図30)は明

白人 B-cell マイトゲン活性を有し、活性発現の最少構造と推定された⁹³⁾。このものはまたマクロファージを活性化することも示されたが⁹⁴⁾、合成品による実験ではまだ明確な結論は得られていない。一方、4-Phospho 体のうち **159** (図 36) は発熱性を示さないにもかかわらず最も強い明確な Lipid A 類似の生物活性 (マイトゲン活性, インターフェロンおよび TNF (tumor necrosis factor) 誘導活性, リムルス活性等) を発現した⁹⁵⁾。**160** はリムルス反応が陽性であるにもかかわらず他の活性は

なく、逆に **156** ではリムルス陰性となった。現在これら subunit 構造に関する系統的な構造-活性相関の研究が急ピッチで進められている。

3.2. Lipid A 誘導体および類縁体の合成と生物活性

1982 年代までは構造 2 (図 2) をターゲットとして Lipid A の化学合成が活発に進められた。それらの内容については文献 88, 96~98 に詳述されており、また生物活性の結果は文献 99~101 に報告されている。ここでは新構造式 3 が提唱された 1983 年以降の合成研究を中心に述べる。

3.2.1. Lehman's Precursor およびその誘導体の合成

天然から得られる Lipid A は N, O-アシル基の水酸基の一部がさらにアシル化されたきわめて不均一性の高い物質である。従ってまず最も基本的な構造と考えられる Lehman's Precursor (**176**) の合成が進められた¹⁰²⁾。図 38 に示すように、オキサザリン法により得られた **167** から脱 N-アセチル化, N-アシル化を行うことにより **168** が得られる。脱 O-アシル化, 4,6-O-イソプロピリデン化の後 C-3, 3' 位水酸基をエステル化し **169** とした。脱保護して **170** が、また **171** を経て **172** が合成された。つぎに **171** の C-4' 位をりん酸化し、保護基を除去して **174** に導くと同時に **175** を経て低収率ながら目的化合物が合成された。一方 3.1.4. で述べたように subunit 類縁体 (**159**) が強い生物活性を発現したことから、その二糖類縁体の合成が進められた (図 39)¹⁰³⁾。アミノ基を Z 基で保護したハロゲノ体 (**177**) とそれより誘導した **178** を縮合して **179** が得られた。THP 化, 脱 O-アシル化, イソプロピリデン化を経て **180** とし, Z 基を還元脱離後 N-アシル化, ついで O-アシル基が導入された。保護基を脱離して **182** が、また **183** の C-4' 位をりん酸化して **185** が収率よく合成された。**181** および **184** より 1-phospho, 1,4-diphospho 誘導体の合成も行われている。

3.2.2. Lipid A およびその類縁体の生物活性

天然より得られた Lipid A およびその誘導体の生物活性については文献 5a, b および 76 にまとめられている。最近 Lipid A の毒性と抗腫瘍活性を分離し得る可能性が示唆され¹⁰⁴⁾、アノメリック位のりん酸基を除去したとされる無毒化 Lipid A の構造が推定された^{105, 106)}。構造 2 に基づく合成 Lipid A 類縁体の内毒素活性は天然品の 1/1000 程度と弱く、この結果は 2 の推定構造式に疑問を抱かせる契機ともなった。現在新構造 3 に基づいて合成された Lipid A 誘導体および類縁体の生物活性が詳細に検討されているので、その全貌が明らかにされる日も近いと考えられる。

Fig. 38

Fig. 39

4. おわりに

文 献

以上、細菌細胞壁のペプチドグリカン成分ムラミルジペプチド (MDP) ならびにリポ多糖構成成分 Lipid A の合成研究と生物活性について最近の知見を概説した。いくつかの MDP 誘導体についてはすでに実用化のための研究がさかんに行われており、臨床応用の可能性が多方面で検討されている。また最近 MDP 類似の物質が睡眠物質として哺乳動物から単離され新しい展開もはじまっている。

一方 Lipid A の研究にもやっと見通しがついてきた。Lipid A が真に内毒素の活性中心や否や、そしてまたその毒性と多くの有用な生物活性は本質的に分離しうるものなのかどうか、現在その成り行きに多くの研究者の関心が集っている。(昭和 58 年 12 月 12 日受理)

- 1) E. Lederer, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 135 (1971)
- 2) 加藤 巖編: 細菌毒素研究 p.184 (1976) (別冊蛋白質核酸酵素 "76-11)
- 3a) F. Ellouz, A. Adam, R. Ciorbaru, E. Lederer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**, 1317 (1974)
- b) C. Merseur, P. Sinaÿ, A. Adam, *ibid.*, **66**, 1316 (1975)
- 4) S. Kotani, Y. Watanabe, F. Kinoshita, T. Shimono, I. Morisaki, T. Shiba, S. Kusumoto, Y. Tarumi, K. Ikenaka, *Biken. J.*, **18**, 105 (1975)
- 5a) C. Galanos, O. Lüderitz, E. T. Rietschel, O. Westphal, *Int. Rev. Biochem.*, **14**, 239 (1977)
- b) O. Lüderitz, C. Galanos, V. Lehmann, H.

- Mayer, E. T. Rietschel, J. Weckesser, *Naturwissenschaften*, **65**, 578 (1978)
- c) M. R. Rosner, J.-Y. Tang, I. Barzilay, H. G. Khorana, *J. Biol. Chem.*, **254**, 5906 (1979)
- 6a) Z. Sidorczyk, U. Zähringer, E. T. Rietschel, *Eur. J. Biochem.*, **173**, 15 (1983)
- b) M. Imoto, S. Kusumoto, T. Shiba, H. Naoki, T. Iwashita, E. T. Rietschel, H. W. Wollenweber, C. Galanos, O. Lüderitz, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4017 (1983)
- 7) J. Freund, K. McDermott, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **49**, 548 (1942)
- 8a) E. Lederer, *J. Med. Chem.*, **23**, 819 (1980)
- b) 東 市郎, 山村雄一: ファルマシアレビュー, **3**, 83 (1980)
- c) P. Lefrancier, E. Lederer, *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, **40**, 1 (1981)
- d) 小林 榮, 藤野政彦, 有合化, **39**, 395 (1981)
- e) 小谷尚三, 高田春比古, 薬学雑誌, **103**, 1 (1983)
- 9) A. Hasegawa, Y. Kaneda, M. Amano, M. Kiso, I. Azuma, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 2187 (1978)
- 10) A. Adam, M. Devys, V. Souvannavong, P. Lefrancier, J. Choay, E. Lederer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **72**, 339 (1976)
- 11a) 長谷川 明, 奥村広之, 木曾 真, 岐阜大学農学部研究報告, **42**, 169 (1979)
- b) I. Azuma, H. Okumura, I. Saiki, M. Kiso, A. Hasegawa, Y. Tanio, Y. Yamamura, *Infect. Immun.*, **33**, 834 (1981)
- 12a) M. Kiso, Y. Kaneda, Y. Goh, A. Hasegawa, I. Azuma, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 1971 (1980)
- b) A. Hasegawa, Y. Kaneda, Y. Goh, K. Nishihori, M. Kiso, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **94**, 143 (1981)
- 13) J.-J. Jacquinot, P. Sinaÿ, *ibid.*, **46**, 138 (1976)
- 14) M. Zaoral, J. Jezek, J. Rotta, *Collect. Czech. Commun.*, **47**, 2989 (1982)
- 15) A. Hasegawa, T. Sakurai, N. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **45**, 19 (1975)
- 16) B. E. Chapman, M. Batley, J. W. Redmond, *Aust. J. Chem.*, **35**, 489 (1982)
- 17) H. Okumura, I. Azuma, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **117**, 298 (1983)
- 18) T. D. J. Halls, M. S. Raju, E. Wenkert, M. Zuber, P. Lefrancier, E. Lederer, *ibid.*, **81**, 173 (1980)
- 19) B. Klaić, *ibid.*, **110**, 320 (1982)
- 20) A. Hasegawa, Y. Hioki, M. Kiso, H. Okumura, I. Azuma, *J. Carbohydr. Chem.*, **1**, 317 (1983)
- 21) A. Hasegawa, Y. Hioki, M. Kiso, H. Okumura, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **123**, 183 (1983)
- 22) P. L. Durette, E. P. Meitzner, T. Y. Shen, Unpublished results
- 23) P. L. Durette, C. P. Dorn, Jr., T. Y. Shen, A. Friedman, *Carbohydr. Res.*, **108**, 139 (1982)
- 24) A. Hasegawa, Y. Hioki, M. Kiso, Unpublished results
- 25) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Carbohydr. Res.*, **67**, 267 (1978)
- 26) F. Chretien, Y. Chapleur, B. Castro, B. Gross, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1980**, 381
- 27) S. Nagano, Y. Iwata, A. Tanaka, *Immunomodulation by microbial products and related synthetic compounds*, Ed. by Y. Yamamura, et al., Excerpta Medica, Amsterdam, p. 189 (1982)
- 28) M. Kiso, Y. Kaneda, H. Okumura, A. Hasegawa, I. Azuma, Y. Yamamura, *Carbohydr. Res.*, **79**, c17 (1980)
- 29) A. Hasegawa, H. Okumura, K. Nishihori, Y. Kaneda, M. Kiso, I. Azuma, *ibid.*, **97**, 337 (1981)
- 30) P. Lefrancier et al., Unpublished results
- 31) A. Hasegawa, N. Aritake, M. Kiso, *Carbohydr. Res.*, **52**, 137 (1976)
- 32) A. Hasegawa, M. Ozaki, M. Kiso, I. Azuma, *J. Carbohydr. Chem.*, **4** (2), (1984) in press
- 33) A. Hasegawa, M. Kiso, *Carbohydr. Res.*, **79**, 265 (1980)
- 34a) A. Hasegawa, Y. Kawai, H. Kasugai, M. Kiso, *ibid.*, **63**, 131 (1978)
- b) R. Boghar, P. Herczegh, R. L. Whistler, E. B. Madumelu, *ibid.*, **90**, 138 (1981)
- c) R. D. Guthrie, K. Oshen, *Aust. J. Chem.*, **34**, 2225 (1981)
- 35) A. Hasegawa, M. Kiso, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **122**, 99 (1983)
- 36) J. B. Lambert, S. M. Wharry, *J. Org. Chem.*, **46**, 3193 (1981)
- 37) A. Hasegawa, E. Tanahashi, Y. Goh, M. Kiso, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **92**, 75 (1981)
- 38) A. Hasegawa, H. Okumura, M. Kiso, I. Azuma, Y. Yamamura, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 1301 (1980)
- 39) A. Hasegawa, H. Okumura, M. Kiso, I. Azuma, Y. Yamamura, *Carbohydr. Res.*, **79**, c20 (1980)
- 40) P. L. Durette, C. P. Dorn, Jr., A. Friedman, A. Schlabach, *J. Med. Chem.*, **25**, 1028 (1982)
- 41) H. Okumura, Y. Tokushima, I. Saiki, I. Azuma, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **122**, 87 (1983)
- 42) S. Kusumoto, M. Imoto, M. Inage, T. Ogiku, T. Shiba, *Immunomodulation by microbial products and related synthetic compounds*, Ed. by Y. Yamamura et al., Excerpta Medica, Amsterdam, p. 151 (1982)

- 43) S. Kusumoto, K. Yamamoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4407
- 44) P. L. Durette, E. P. Meitzner, T. Y. Shen, *ibid.*, **1979**, 4013
- 45) P. L. Durette, E. P. Meitzner, T. Y. Shen, *Carbohydr. Res.*, **77**, c1 (1979)
- 46) M. Kiso, Y. Kaneda, R. Shimizu, A. Hasegawa, *ibid.*, **83**, c8 (1980)
- 47) M. Kiso, Y. Kaneda, R. Shimizu, A. Hasegawa, I. Azuma, *ibid.*, **104**, 253 (1982)
- 48) A. Hasegawa, M. Ozaki, Y. Goh, M. Kiso, I. Azuma, *ibid.*, **100**, 235 (1982)
- 49) S. Kusumoto, Y. Tarumi, K. Ikenaka, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 533 (1976)
- 50) P. Lefrancier, J. Choay, M. Derrien, I. Lederman, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **9**, 249 (1977)
- 51a) S. Kobayashi, T. Fukuta, H. Yukimasa, M. Fujino, I. Azuma, Y. Yamamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2570 (1980)
- b) P. Dukor, L. Tarcsay, G. Baschang, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **14**, 146 (1979)
- c) C. A. McLaughlin, S. M. Schwartzman, B. L. Horner, G. H. Jones, J. G. Moffatt, J. J. Nestor, Jr., D. Tegg, *Science*, **208**, 415 (1980)
- d) S. Kotani, Y. Watanabe, T. Kinoshita, I. Morisaki, K. Kato, T. Shiba, S. Kusumoto, Y. Tarumi, K. Ikenaka, *Biken J.*, **20**, 39 (1977)
- 52) L. Chedid, F. Audibert, P. Lefrancier, J. Choay, E. Lederer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2472 (1976)
- 53) M. Parant, *Springer Semin. Immunopathol.*, **2**, 101 (1979)
- 54a) S. Kusumoto, O. Okada, K. Yamamoto, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2122 (1978)
- b) S. Kusumoto, M. Inage, T. Shiba, I. Azuma, Y. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4899
- 55) A. Hasegawa, Y. Hioki, M. Kiso, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **123**, 63 (1983)
- 56a) S. Kobayashi, T. Fukuda, I. Imada, M. Fujino, I. Azuma, Y. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 3193 (1979)
- b) I. Azuma, M. Yamawaki, M. Uemiyu, I. Saiki, Y. Tanio, S. Kobayashi, T. Fukuda, I. Imada, Y. Yamamura, *Gann*, **70**, 847 (1979)
- 57) S. Kobayashi, T. Fukuda, H. Yukimasa, I. Imada, M. Fujino, I. Azuma, Y. Yamamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2917 (1980)
- 58) Y. Yamamura, I. Azuma, K. Sugimura, M. Yamakawa, M. Uemiyu, S. Kusumoto, S. Okada, T. Shiba, *Proc. Jpn. Acad.*, **53**, 63 (1977)
- 59a) K. Matsumoto, H. Ogawa, T. Kusano, O. Nagase, N. Sawaki, M. Inage, S. Kusumoto, T. Shiba, I. Azuma, *Infect. Immun.*, **32**, 748 (1981)
- b) Y. Osada, M. Mitsuyama, T. Une, K. Matsumoto, T. Otani, M. Satoh, H. Ogawa, K. Nomoto, *Infect. Immun.*, **37**, 292 (1982)
- 60) M. Kiso, Y. Goh, E. Tanahashi, A. Hasegawa, H. Okumura, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **90**, c8 (1981)
- 61a) H. Okumura, I. Azuma, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 847 (1983)
- b) H. Okumura, K. Kamisango, I. Saiki, Y. Tanio, I. Azuma, M. Kiso, A. Hasegawa, Y. Yamamura *ibid.*, **46**, 507 (1982)
- 62) I. Azuma, et al., Unpublished results
- 63) A. Hasegawa, et al., Unpublished results
- 64) A. Hasegawa, H. Okumura, M. Kiso, I. Azuma, Y. Yamamura, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 1309 (1980)
- 65) T. Fukuda, H. Yukimasa, S. Kobayashi, I. Azuma, Y. Yamamura, *J. Takeda Res. Lab.*, **41**, 41 (1982)
- 66) R. K. Jain, C. M. Gupta, N. Anand, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 2317
- 67) I. Azuma, H. Okumura, I. Saiki, Y. Tanio, M. Kiso, A. Hasegawa, Y. Yamamura, *Infect. Immun.*, **32**, 1305 (1981)
- 68) A. Hasegawa, E. Tanahashi, M. Kiso, *Carbohydr. Res.*, **103**, 251 (1982)
- 69a) K. Matsumoto, T. Otani, T. Une, Y. Osaka, H. Ogawa, I. Azuma, *Infect. Immun.*, **39**, 1029 (1983)
- b) T. Kusada, O. Nagase, Unpublished results
- 70) P. Lefrancier, M. Petiton, M. Level, M. Derrien, J. Choay, E. Lederer, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **14**, 437 (1979)
- 71) P. Lefrancier, M. Derrien, X. Jamet, J. Choay, E. Lederer, F. Audibert, M. Parant, F. Parant, L. Chedid, *J. Med. Chem.*, **25**, 87 (1982)
- 72a) L. Chedid, M. Parant, F. Audibert, G. Riveau, F. Parant, E. Lederer, J. Choay, P. Lefrancier, *Infect. Immun.*, **35**, 417 (1982)
- b) A. Morin, L. Chedid, "International Symposium on Immunomodulation by Chemically-defined Adjuvants, Aug. 1983, Sapporo, Japan, Abstract p. 44 (1983)"
- 73a) Y. Osada, T. Otani, M. Sato, T. Une, K. Matsumoto, H. Ogawa, *Infect. Immun.*, **38**, 848 (1982)
- b) K. Matsumoto, T. Otani, Y. Osada, H. Ogawa, "International Symposium on Immunomodulation by Chemically-defined Adjuvants, Aug. 1983, Sapporo, Japan, Abstract p. 44 (1983)"
- 74a) R. H. Gisler, G. Schumann, W. Sackmann, C. Pericin, L. Tarcsay, F. M. Dietrich, "Immunomodulation by microbial products and related synthetic compounds" Ed. by Y.

- Yamamura et al., *Excerpta Medica*, Amsterdam, p.167 (1982)
- b) G. Schumann, A. Brownbill, "International Symposium on Immunomodulation by Chemically-defined Adjuvants, Aug. 1983, Sapporo, Japan, Abstract p.42 (1983)"
- c) J. Schroit, E. Galligioni, J. Fidler, *Biol. Cell.*, **47**, 87 (1983)
- 75) W.B. Coley, *Am. J. Med. Sci.*, **105**, 487 (1893)
- 76) E. T. Rietschel, C. Galanos, O. Lüderitz, O. Westphal, in "*Immunopharmacology and Regulation of Leukocyte Function*" (D.R. Webb ed.), p.183 (1982) Marcel Dekker, New York
- 77) E. T. Rietschel, Z. Sidorczyk, U. Zähringer, H.-W. Wollenweber, O. Lüderitz, "Analysis of the Primary Structure of Lipid A" in "*Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Synthesis, and Biological Activities*" (L. Anderson and F.M. Unger eds.), ACS Symposium Series Vol 231, p.195 (1983), ACS, Washington, DC
- 78) K. Takayama, N. Qureshi, P. Mascagni, M. A. Nashed, L. Anderson, C. R. H. Raetz, *J. Biol. Chem.*, **258**, 7379 (1983)
- 79) M. Batley, N. H. Packer, J. W. Redmond, *Biochemistry*, **21**, 6580 (1982)
- 80) M. Nishijima, C. R. H. Raetz, *J. Biol. Chem.*, **256**, 10690 (1981)
- 81) A. Tai, M. Nakahara, T. Harada, Y. Izumi, S. Kusumoto, M. Inage, T. Shiba, *Chem. Lett.*, **1980**, 1125
- 82a) M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.*, **72**, C12, C15 (1979)
- b) M. Kiso, H. Nishiguchi, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **81**, C13 (1980)
- 83a) M. Kiso, H. Nishiguchi, S. Murase, A. Hasegawa, *ibid.*, **88**, C5 (1981)
- b) M. Kiso, H. Nishiguchi, A. Hasegawa, H. Okumura, I. Azuma, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 1523 (1981)
- 84) S. Kotani, H. Takada, M. Tsujimoto, T. Ogawa, Y. Mori, M. Sakuta, A. Kawasaki, M. Inage, S. Kusumoto, T. Shiba, N. Kasai, *Infect. Immun.*, **41**, 758 (1983)
- 85) M. Kiso, K. Nishihori, A. Hasegawa, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 545 (1981)
- 86) A. Ya Kholin, S. E. Zurabyan, T. S. Antonenko, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4803
- 87) M. Kiso, K. Nishihori, A. Hasegawa, H. Okumura, I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **95**, C5 (1981)
- 88) M. Kiso, A. Hasegawa, "Synthetic Studies on the Lipid A Component of Bacterial Lipopolysaccharide" in "*Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Synthesis, and Biological Activities*" (L. Anderson and F.M. Unger eds.), ACS Symposium Series Vol. 231, p.277 (1983) ACS, Washington, DC
- 89) M. Inage, H. Chaki, S. Kusumoto, T. Shiba, *Chem. Lett.*, **1982**, 1281
- 90) M. Kiso, H. Ishida, A. Hasegawa, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 251 (1984)
- 91) M. Kiso, A. Hasegawa, "Synthetic Studies on Lipid A and Related Compounds" in "*Bacterial Endotoxin*" (O. Westphal et al. eds.) Verlag Chemie-Physik Verlag, Weinheim, (1984) in press
- 92) M. Kiso, A. Hasegawa, H. Okumura, I. Azuma, in "*Immunomodulation by Microbial Products and Related Synthetic Compounds*" (Y. Yamamura et al. eds.), p.281 (1982) Excerpta Medica, Amsterdam.
- 93) C. R. H. Raetz, S. Purcell, K. Takayama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 4624 (1983)
- 94) M. Nishijima, F. Amano, Y. Akamatsu, K. Akagawa, T. Tokunaga, C. R. H. Raetz, International Symposium on Immunomodulation by Chemically-Defined Adjuvants, Sapporo (1983)
- 95) M. Matsuura, Y. Kojima, J. Y. Homma, Y. Kubota, A. Yamamoto, M. Kiso, A. Hasegawa, *FEBS Lett.*, **167**, 226 (1984)
- 96) S. Kusumoto, M. Inage, H. Chaki, M. Imoto, T. Shimamoto, T. Shiba, "Chemical Synthesis of Lipid A for the Elucidation of Structure-Activity Relationships" in "*Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Synthesis, and Biological Activities*" (L. Anderson and F.M. Unger eds.), ACS Symposium Series Vol.231, p.237 (1983) ACS, Washington DC.
- 97) L. Anderson, M. A. Nashed, "The Convergent Approach to the Synthesis of Lipid A and Its Analogs", *ibid.*, p.255 (1983)
- 98) D. Sharon, C. Diolez, M. Mondange, S. R. Sarfati, L. Szabo, P. Szabo, F. Trigalo, "Synthetic Studies on Structural Elements of the Hydrophobic Region Present in Bacterial Endotoxins", *ibid.*, p.301 (1983)
- 99) T. Yasuda, S. Kanegasaki, T. Tsumita, T. Tadakuma, J. Y. Homma, M. Inage, S. Kusumoto, T. Shiba, *Eur. J. Biochem.*, **124**, 405 (1982)
- 100) M. Matsuura, Y. Kojima, J. Y. Homma, Y. Kubota, N. Shibukawa, M. Shibata, M. Inage, S. Kusumoto, T. Shiba, *Eur. J. Biochem.*, **137**, 639 (1983)
- 101) Y. Kumazawa, M. Matsuura, Y. Nakatsura-

- Watanabe, M. Fukumoto, C. Nishimura, J. Y. Homma, M. Inage, S. Kusumoto, T. Shiba, *Eur. J. Immunol.*, (1984) in press
- 102) T. Shiba, International Symposium on Immunomodulation by Chemically-Defined Adjuvants, Sapporo, 1983
- 103) H. Ishida, T. Kito, M. Kiso, A. Hasegawa, International Symposium on Immunomodulation by Chemically-Defined Adjuvants, Sapporo, 1983
- 104) E. Ribi, K. Amano, J. Cantrell, S. Schwartzman, R. Parker, K. Takayama, *Cancer Immunol. Immunother.*, **12**, 91 (1982)
- 105) N. Qureshi, K. Takayama, E. Ribi, *J. Biol. Chem.*, **257**, 11808 (1982)
- 106) K. Amano, E. Ribi, J. Cantrell, *J. Biochem.*, **93**, 1391 (1983)

書 評

「精密有機化学—実験マニュアル」

L.-F. Tietze, Th. Eicher 共著 南江堂
高野誠一・小笠原国郎 共訳 9,500 円

本書は「Reaktionen und Synthesen in Organisch-Chemischen Praktikum」の邦訳である。本書は実験化学書であって、邦訳副題に実験マニュアルとつけられている由縁であろう。

実験化学の書としては古典として有名な L. Gattermann の「Die Praxis des Organischen Chemikers」があり、以来、ドイツ化学の本領は実験化学にあると考えられる。Organikum Organisch-chemisches Grundpraktikum (Veb Deutscher Verlag der Wissenschaften) や Integriertes Organisches Praktikum (Verlag chemie) は Gattermann の後をつぐ実験化学書として、また、大学初級化学実験書として利用されている。

原著書は上記の実験化学教科書について大学高学年から大学院学生向きの実験化学書として好個なものであって、1982 年西ドイツ化学工業財団の著作賞を得たのも頷ける。

まず、収載されている化合物や反応が新鮮であること、反応機構や反応の位置および立体選択性についてコンパクトにまとめられていることであろう。更にこの書が一冊あれば、勿論初心者にはこれだけでは不充分であるが、142 の合成スキームで整理された 674 種の合成実験が可能であると考えられることに特徴がある。

本書は合成対称化合物を、(1) 化学反応を行うための一般的注意。(2) 官能基の形成および変換、A: アルケン、アルキン、B: ハロゲン化アルキル、C: アルコール、D: エーテルおよびオキシラン、E: 硫黄化合物、F: アミン、G: アルデヒドとケトンおよびそれらの誘導体、H: カルボン酸およびその誘導体、I: 芳香族化

合物の反応。(3) 有機化合物の合成; K: アルキル化反応、エナミン、イミン、マロン酸およびβ-ケトエステルのアルキル化、Michael 付加、アルドールおよび Mannich 型反応、カルボニル-オレフィン化反応、求電子および求核アシル化反応、有機金属反応、ラジカル反応と安定ラジカル、シグマトロピー転位とエン反応、増炭反応、L: シクロプロパンおよびシクロブタン誘導体、シクロペンタンおよびシクロヘキサン誘導体、大環状炭素化合物、芳香族化合物およびベンゼノイド芳香族化合物、M: 5 員環複素環化合物、6 員環複素環化合物、大環状複素環化合物、複素環化合物を「補助素子」として用いる合成。(4) N: 色素。(5) 官能基の保護とアイソトープ標識。(6) P: 位置および立体選択的反応。(7) Q: 天然物およびその他の生理活性化合物。に分けてあって大変見やすい上、実験の難易度を★印の数で区分しており、キーワードによる分類もなされていて原著書の木目細かさを示している。

本書も原著書に比べ化合物名と索引がなじみやすい英文名になおしてあること、反応式および目的化合物にかけてある網目が薄くなっていること、解説を[操作]、[処理]、[誘導体]、[ノート]、[まとめ]、[適用]と見出しを付けたことなどに工夫がみられて学生諸君の理解を助けると考えられる。ただ、本訳書の書名が「精密有機合成」となっているが、原著書にもない「精密」はない方がよい。先に有機合成化学協会誌 1983 年 6 月号後記にも記したように、われわれが学生時代から習得した実験化学そのものに最近「精密」という冠詞がついたことに言いしれないさみしさを覚える。(小倉治夫)