

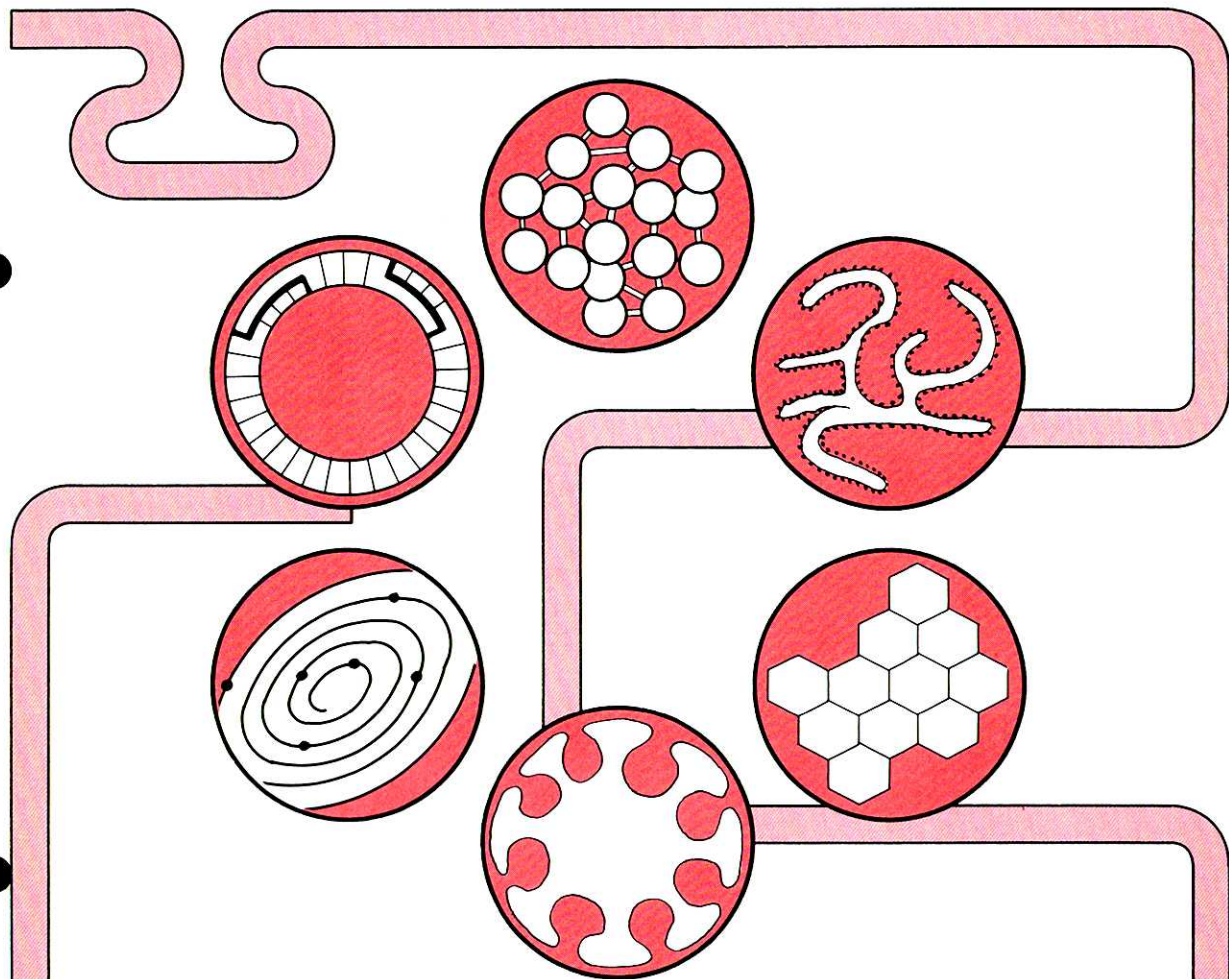
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1984年 No.2 (通巻112号)



目次

アルキルラジカルの付加、異性化反応(III).....	早稲田大学理工学部教授 理学博士 多田 愈	2026
半導体薬品の供給自動化(2).....	日本電信電話公社 厚本電気通信研究所 調査員 藤永 清久	2029
	室長 荒井 英輔	
	調査役 原田 宙幸	
最近の海洋天然物化学(I).....	東京薬科大学助教授 理学博士 井口 和夫	2033
	教授 理学博士 山田 泰司	
ミジニコに対する薬品の影響.....	東京電気大学教授 田島 守隆	2037
薬学ゆかりの外国人(14).....	日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子	2042
——エミール・フィッシャー Emil Fischer		

編集後記.....2044

アルキルラジカルの付加、異性化反応(Ⅲ)

早稲田大学理工学部教授 理学博士

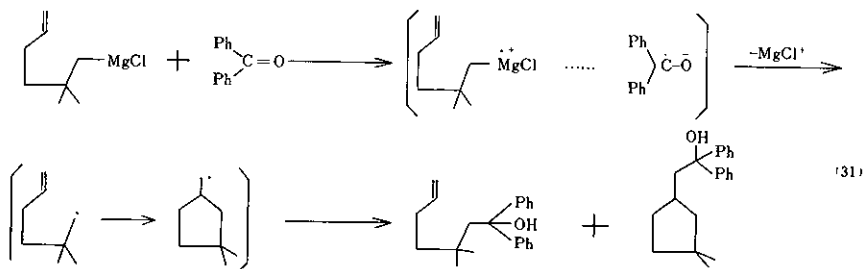
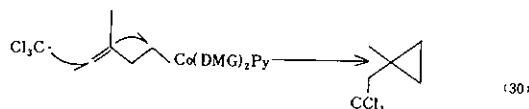
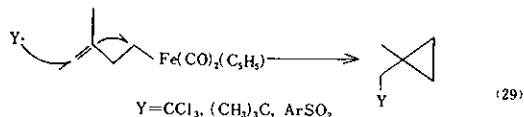
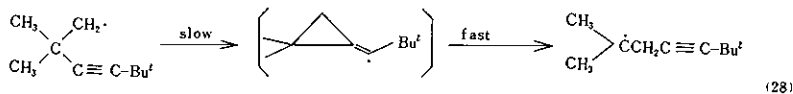
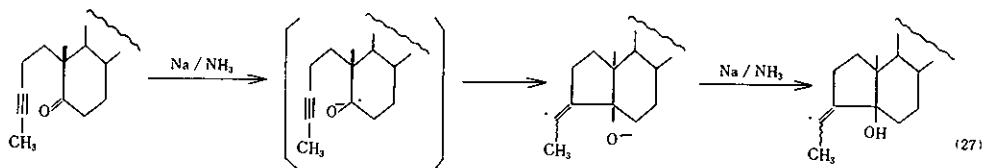
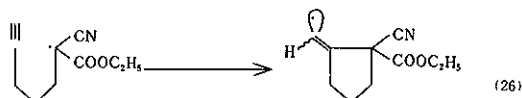
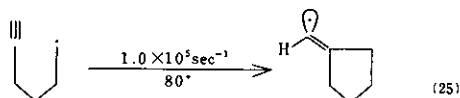
多 田

愈

9) アセチレン結合への付加: 5-ヘキシニルラジカルは5-ヘキセニルラジカルとほぼ同程度の速度で分子内付加する(式25)¹⁹特記すべきことはオレフィンへの付加では親電子性のため六員環(§4参照)に閉環する系でも、五員環生成物のみを与えることである(式26)²⁰この完全な説明は難しいが、アセチレン結合の直線性のため親電子付加に優利な架橋構造を取り難く、かつアセチレンの π 電子はオレフィンのそれに比べて電子供与性が弱い点などがその原因であろう。27式に見られる閉環反応はBirch還元におけるラジカルアニオン種の閉環反応と考えられる²¹

つぎに28式で示される異性化反応は20式(§8)に相当する異性化であるが、この反応は遅い閉環過程を含むので反応全体はかなり遅い反応である($k=49\text{sec}^{-1}$, 25°C)²²

10) ラジカルプローブ: 反応中間体としてラジカル種が生成することを証明する方法として、もっとも直接的なものは電子スピン共鳴(ESR)や核磁気共鳴におけるCIDNP法がある。しかしこれらの方法は低濃度のラジカル種を検出出来る反面、直接反応には関与しないラジカルに惑わされることも多い。そのためラジカル種増減の速度論と反応の速度論の一致を確立しなければならない。そこでラジカル種に特有な反応性を利用して、生成物の構造とその生成比からラジカル中間体の存在を証明する方法が考え出された。それらの方法では今までに述べて来た3-ブチニルラジカルや5-ヘキセニルラジカルの環化異性化反応をプローブとする方法がしばしば用いられる。たとえば29、30式の鉄錯体やコバルト錯体はいずれもラジカル試薬と反応してシクロプロパン誘導体のみを与える^{23,24}もし中間にラジカル種を経るもので



MASARU TADA

Department of Chemistry, School of Science
and Engineering Waseda University,
Shinjuku-ku Tokyo 160

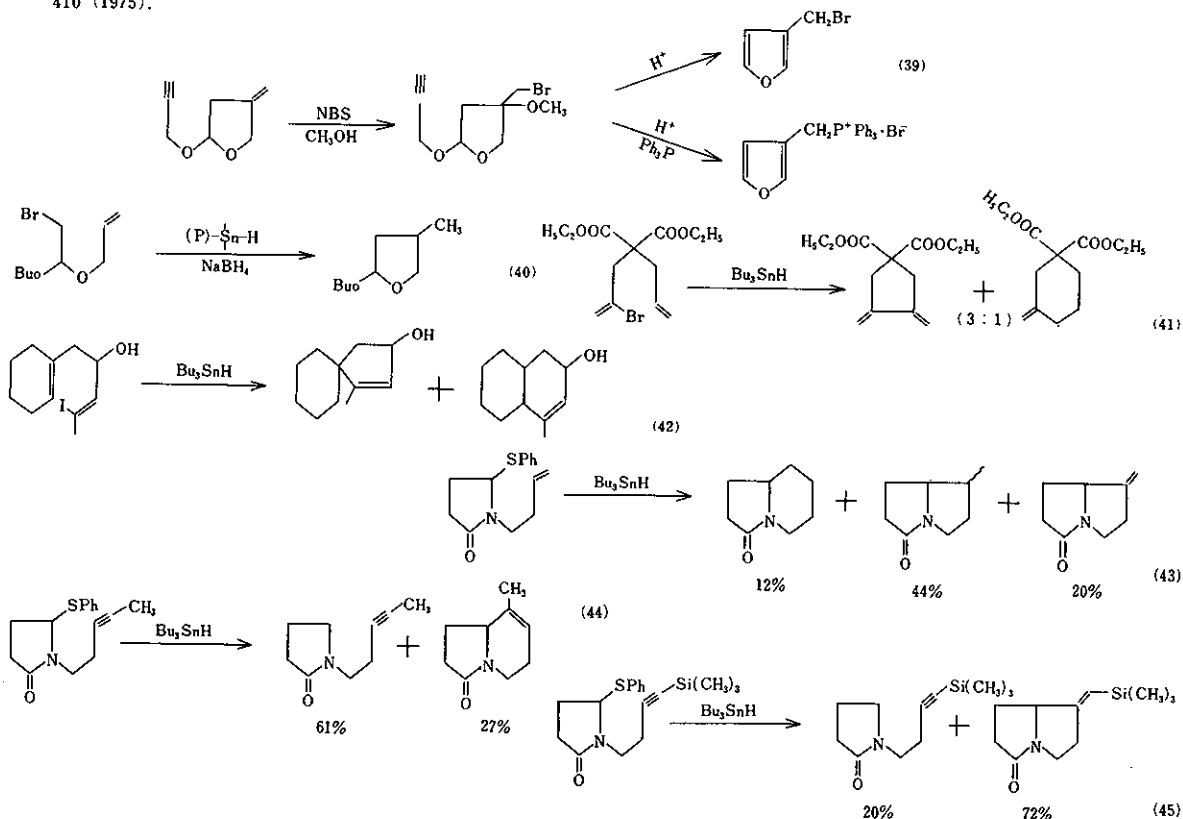
理した後酸を作用させれば3-メチルフラン誘導体が合成出来る。^{28,29)} これらはテルペン類のイソプレン単位として有用な合成中間体である。同様の環化反応は上野等によりトリブチルスズヒドリドを用いても試みられているが、スズヒドリドを当量用いなければならないため非環化還元体がかなり生成してくる。これを克服するためにスズヒドリドをポリマーに化学結合させ、ポリヒドリドを当量用いてポリマーを少量用いることにより触媒的に環化反応を行っている (40式)³⁰⁾

§ 3 でアルケニルラジカルもアルキルラジカル同様求核的な反応をするだろうと述べたが、これに関しStork等の研究は興味深い。すなわち特に立体障害が問題にならない系ではやはり五員環への閉環が優先し (41式)、立体障害のかなり大きな系でもやはり五員環閉環が優先する様である (42式)³¹⁾

アミド基に隣接するラジカルが分子内付加でどの様な挙動をするか興味深い。 (43式) の反応は単純なアルキルラジカル同様やはり五員環への閉環が優先することを示している³²⁾ さらに興味をひく点はアセチレン結合への付加がトリメチルケイ素の置換によって促進されることである (44, 45式)³³⁾

文 献

- 19) S. A. Dadson, R. D. Stipanovic, J. C. S. Perkin I, 410 (1975).
- 20) M. Julia, Rec. Chem. Proc., 25, 1 (1964).
- 21) S. K. Pradhan, S. R. Kadam, J. N. Kalhe, T. V. Radhadrishnan, S. V. Sahani, V. B. Thakur, J. Org. Chem., 46, 2622 (1981).
- 22) A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold, "Rearrangement in Ground and Excited States", ed. by P. de Mayo, Academic Press, New York (1982), P182.
- 23) A. Burry, M. D. Johnson, M. J. Stewart, J. C. S. Chem. Commun., 622 (1980).
- 24) A. Burry, M. D. Johnson, J. C. S. Chem. Commun., 498 (1980).
- 25) M. Okabe, M. Tada, Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 1498 (1982).
- 26) D. Griller, K. U. Ingold, Acc. Chem. Res., 13, 317 (1980).
- 27) M. Okabe, M. Abe, M. Tada, J. Org. Chem., 47, 1775 (1982).
- 28) M. Okabe, M. Tada, J. Org. Chem. 47, 5382 (1982).
- 29) M. Okabe, H. Tamagawa, M. Tada, Synth. Commun., in Press.
- 30) Y. Ueno, K. Chino, M. Okawara, J. Am. Chem. Soc., 104, 5564 (1982).
- 31) G. Stork, N. H. Barrio, J. Am. Chem. Soc., 104, 2321 (1982).
- 32) D. J. Hart, Y.-M. Tsai, J. Am. Chem. Soc., 104, 1430 (1982).
- 33) J.-K. Choi, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, Tetrahedron Lett., 23, 4765 (1982).



半 導 体 薬 品 の 供 給 自 動 化 (2)

日本電信電話公社 厚木電気通信研究所 調査員 藤 永 清 久
〃 〃 室 長 荒 井 英 輔
〃 〃 調査役 原 田 宙 幸

LSI工業では、ウェハが大形化されるに従い、使用薬品量が増大してきている。また、1チップあたりの素子の高密度化が進められるに従い、ダストフリーの薬品に対する要求が、ますます強くなっている。これまで、製造装置への薬品供給は、作業者が行ってきた。しかし、薬品びんの転倒や破損などで、作業者がけがをしたり、薬品によるやけどを負うおそれがあり、また作業者からの発塵による薬品の汚染も大きな問題であった。このため、高品質な薬品の供給自動化を目的として、フィルターにより汙過してから、製造装置へ薬品を自動供給できる薬液供給装置の開発が望まれていた。

前回は、薬品供給の自動化に対する要求条件と問題点について述べたが、ここでは、薬液供給装置を導入した高品質な薬品の供給自動化について、その実験結果を含め述べる。

1. 構成と特徴

写真1に薬液供給装置を示す。本装置は1台に15ℓ容量のタンクを2本有し、1本が空になると自動的に他のタンクから供給され、その間に空のタンクを交換することにより、高純度薬液の連続的な供給を可能にしている。薬液供給装置から製造装置への薬液供給方法は、テフロン配管による窒素ガスをを用いた圧送方法を採用している。

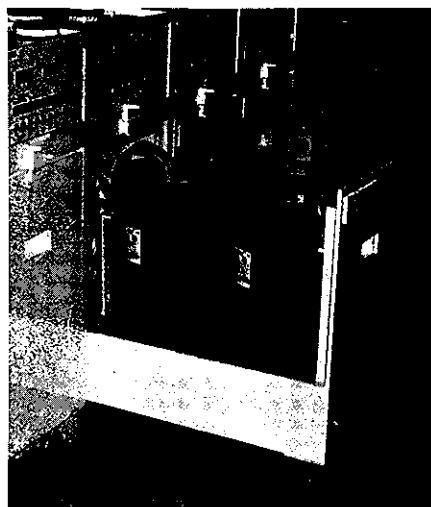


写真1 薬液供給装置

また、供給装置はフィルターを内蔵し、薬液中のダストを除去してから、薬液を圧送している。薬液の圧送制御は、供給装置のコントローラで行っており、形状もワゴンスタイルになっているため、必要に応じて、クリーンルーム内を移動使用できる。さらに、LSI製造の自動化ラインに本装置を導入する必要から、製造装置の制御系や上位のコンピュータシステムからも、遠隔操作ができるようになっている。このような無人化が図られていることから、作業者からの発塵による薬液の汚染がなく、効率的な製造ラインの運用が可能となる。本供給装置は危険な薬液を使用するため、薬液が漏れた場合でも、装置外に流出せず、廃水配管の方にそのまま排出される構造になっている。また装置内を直接水洗できる構造にするなど、安全性についても配慮されている。

本来、薬液供給装置は供給目的や設置場所によって、形態を異にする。しかしながら、本供給装置で用いられているような機能構成は、その基本については変わらないものと考えられる。

2. 供給薬液の純度

薬液貯蔵用のタンクは、耐薬品性に強く、ダスト発生の少ないテフロン製である。その外側はFRP (Fiber Reinforced Plastic) で補強されているとともに、輸送・保管の容易な形状になっている。また、供給装置内のフィルター、配管等で薬液と接触するところは、すべてテフロン製にしている。

薬液の消費量は薬液の種類によって異なるが、半導体工場では薬液の使用量が多く、タンクの回転が早い。また、薬液がタンクに貯蔵されている期間が短い。しかし、研究・開発機関では、供給装置に薬液が貯蔵される期間で、1ヶ月を超える場合がしばしば生じる。したがって、供給装置に貯蔵されている間の薬液の純度劣化が問題になる。そこで、原子吸光法により、タンクとフィルターに電子工業用の薬液を充填し、純度の劣化を調べた。

表1に、タンクに貯蔵された硫酸の純度の経時変化を示す。これから、6ヶ月間タンクに貯蔵しても、硫酸の純度にほとんど変化が見られない。また、他の酸・アルカリ薬液についても、同様の結果が得られた。このことから、ここで使用しているタンクが、高純度の薬液を貯蔵するのに必要な特性を満足していることがわかる。

表2に、硫酸をフィルターに充填し、1ヶ月後の硫酸の純度変化を調べた結果を示す。使用したフィルターは

表1 タンクに充填した硫酸の純度変化 (ppm)

元 素	規格値	充 填 時	1ヶ月後	6ヶ月後
Al	<0.2	0.02	0.02	0.02
Ca	<0.1	0.01	0.01	0.01
Cr	<0.05	<0.002	<0.002	<0.002
Cu	<0.05	<0.0005	<0.0006	0.002
Fe	<0.2	0.02	0.03	0.03
K	<0.1	<0.005	0.01	0.01
Na	<0.3	0.1	0.1	0.1

市販のテフロン製メンブランフィルターである。これから、明らかにフィルターでの硫酸の純度の劣化が認められる。フィルター内は常時薬液に浸されるため、薬液の品質管理上問題となる。この原因は、フィルターのハウジング材であるポリプロピレンや、このハウジング部とテフロンフィルターとの熔着部が、耐薬品性に対し問題のあることがわかり、実際にハウジング部の破損事故も生じた。これら問題は硫酸ばかりではなく、塩酸や硝酸の場合にも起こった。そこで、ハウジング部の材質も含め、すべてテフロン製にしたフィルターを製作し、使用した結果、耐薬品性上問題のないことがわかった。また、このフィルターに充填した薬液の純度劣化も見られず、ここでの汚染を防止できることが明らかとなった。

3. 供給薬液のダスト

半導体工業で使用される高品質の薬液でも、ダストは意外に多い。この原因として、薬液を容器に充填するさいの汚染や、容器自身からの発塵によるもの等種々考え

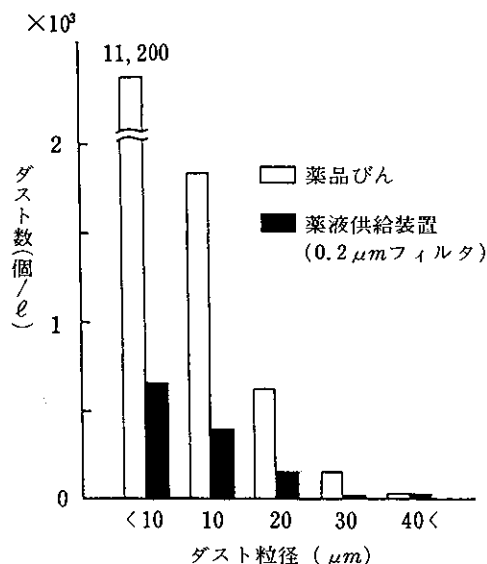


図1 供給薬液中のダスト

表2 フィルターに充填した硫酸の純度変化 (ppm)

元 素	充 填 時	1ヶ月後
Al	0.02	0.03
Ca	0.01	0.1
Cr	<0.002	0.01
Cu	<0.0005	0.006
Fe	0.02	0.2
K	0.005	0.03
Na	0.1	0.1

られ、薬液中のダスト低減化におけるこれからの課題の1つである。

図1に、作業者が薬品びんを開封し、直接処理槽に供給した薬液と、薬液供給装置により、処理槽に供給した薬液のダストを測定した結果を示す。測定は顕微鏡法により、粒径が1 μm以上のダストについて行っている。図1から、作業者が供給する場合に比べ、供給装置による方がはるかに薬液中のダストが少ない。これは、供給装置が0.2 μmのテフロンフィルターで薬液を濾過してから、圧送するためと考えられ、使用直前で薬液を濾過することが、極めて効果的であることがわかる。

4. 供給薬液の流量

薬液供給装置は、窒素ガスによる圧送方法を採用しているため、供給流量が窒素圧に依存することは当然であるが、薬品の粘性に起因するフィルターや配管の抵抗によっても、大きく左右される。図2に、供給装置の薬液取出口で測定した種々の薬液の流量を示す。これから、

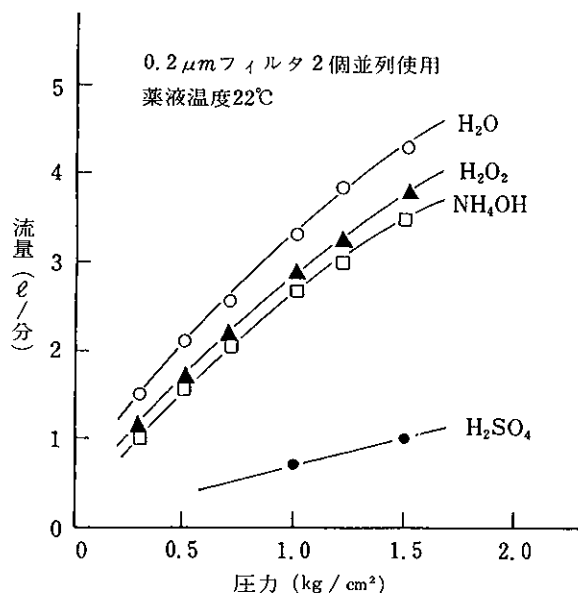


図2 送液用の窒素圧と薬液の流量

察素圧と流量がほぼ比例関係にあることがわかり、また本装置での配管、バルブ、フィルターなどを含めた装置での抵抗も知ることができる。粘度の小さい過酸化水素水やアンモニア水は、純水とほぼ同程度の流量をとることができる。たとえば、 1.5 kg/cm^2 の圧力にすると、 4 l/min 近くの流量がとれる。テフロン配管を通して、これらの薬液を製造装置へ圧送しても、現状では流量の損失はそれほど問題とならない。

しかしながら、図2からわかるように、粘度の大きい硫酸では、配管やフィルターでの抵抗が増大するため、他の薬液に比べて $1/2$ 以下の流量しか取ることができない。また、テフロン配管を通して、製造装置まで硫酸を圧送する場合に、流量損失がさらに大きく加算されるため、実用上問題となる。そこで、タンクの側壁を加熱することにより、硫酸の液温を上げて粘度を小さくし、流量の変化を調べた。図3の測定結果から、液温が高くなると、確かに流量の増加する様子がわかる。つまり、室温の2倍程度に液温を上げると、流量もほぼ2倍になる。

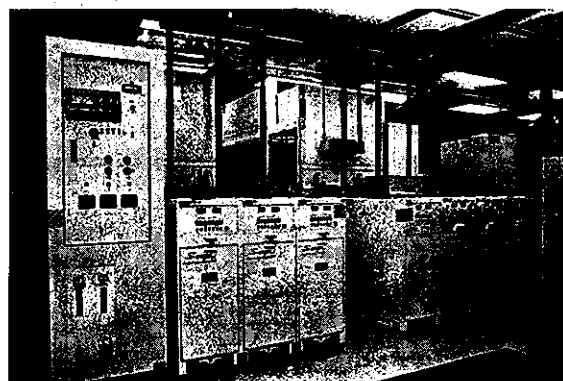


写真2 自動ウェハ洗浄工程

5. ウェハ洗浄の自動化工程

写真2に、薬液供給装置を使用したウェハ洗浄の自動化工程を示す。供給装置は7台使用し、それぞれ過酸化水素水用と硫酸用が各2台、塩酸、フッ素およびアンモニア水が各1台である。ウェハ洗浄装置は供給装置の後に2台設置されている。当工程はウェハ移送も含め、すべて無人化されており、ウェハがさらされる環境も、クリーンルームに置かれた装置のさらにクリーン度を高めた中だけである。

この自動化工程により、ウェハの洗浄効果を調べた結果、Naなどのアルカリ金属による可動電荷量が 10^9 cm^2 レベル以下で再現され、薬液供給も含めて自動化された当工程の高クリーン化が実証された。

6. 廃液の処理

これまで、高品質の薬品の供給方法を述べてきたが、使用後の薬品の排出方法も重要な問題であり、その1例を次に紹介する。

ウェハ洗浄工程では、高温・強酸・強アルカリ性の洗浄廃液を大量に排出する。一般に、洗浄装置からの排水には、塩化ビニル製の配管が使用されている。しかし、洗浄廃液が高温であることや、配管内での残液との発熱反応などにより、配管や接合部のゆりみ、クラックの発生が起きやすくなり、廃液がもれるおそれが出てくる。

図4は、高温の洗浄廃液を規定温度以下になるように希釈して、ウェハ洗浄装置から排出させる廃液処理装置の1例である。つまり、洗浄処理槽からの高温の廃液のみをいったん廃液貯留槽に流入させ、次に適当な流量で廃液希釈槽へ流出させる。それと同時に、ウェハ洗浄などに使用した純水を廃液希釈槽に流入させ、廃液を順次希釈して装置外に排出させる。この際、廃液希釈槽内の液温が、規定温度よりも上昇するときには、廃液貯留槽からの流入量が流量調節装置で自動的に調整されるため、常に規定温度以下の廃液で装置外に排出されることになる。現実にはこの方法により、高温でまた配管内の排水の残液と発熱反応を起こす硫酸と過酸化水素水の混合洗浄液（液温 $100\sim 130^\circ\text{C}$ ）の廃液が処理されている。

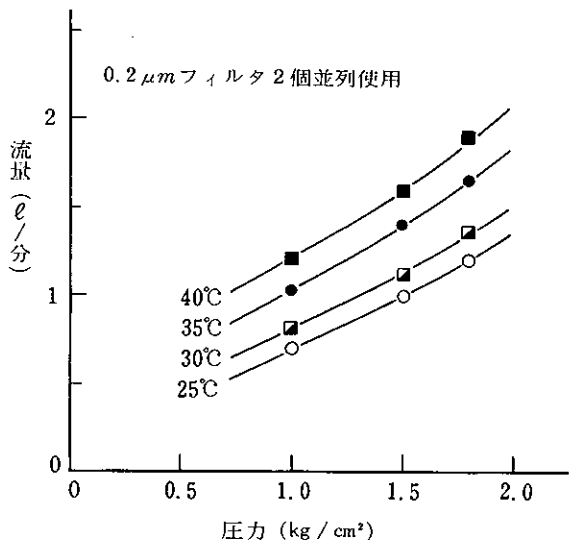


図3 硫酸温度に対する圧力と流量の関係

したがって、液温を上げる方法は、粘度の大きい薬液の流量を増加させる一方法としては、有効であるといえる。しかし、研究・開発装置のように、使用頻度がそれほど多くない場合、タンクの側壁を常時加熱させる方法は、経済的にも安全性からも得策ではない。このため、実用上硫酸の流量を大きくするには、硫酸用の供給装置を並列させて使用することが、もっとも簡単な方法である。

LSI製造プロセスでは、硫酸を使用した洗浄工程が多用されており、またウェハの大形化のためもある。硫酸の消費量が急激に増加している。この理由から、硫酸用の供給装置を大型化し、それに合わせてフィルターの容量も大きくし、配管の径も太くすることによって、供給量の問題を解決しつつある。いずれにしても、実用的な薬液の流量は、おおよそ 10 l/min 程度は望まれる。

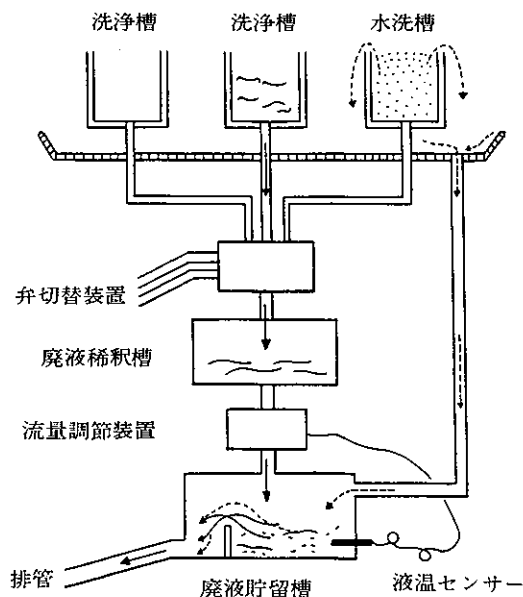


図4 廃液稀釈装置

半導体薬品の供給自動化は、以前から半導体メーカーの製造現場で試みられてきたところであり、実際に、先に紹介した薬液供給装置と類似の機能を有する供給装置も試用されている。しかしながら、高純度・低ダストの薬

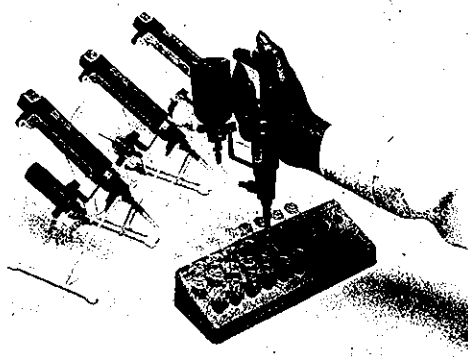
品を大量に確保し、自動供給を行うためには、高品質な薬品製造から始まって、容器への充填、運搬、半導体製造装置への供給までを含め、一貫した方針のもとに進める必要があり、半導体メーカーが単独で進めても困難な面があった。このことから、高品質の薬品供給の自動化は、薬品メーカーの参加なくしては、満足のいく効果を上げられないのが実情であった。実際に、当研究所と薬品メーカーが協力して、検討を始めたのは4、5年前からである。開発当初は、ハウジングを含めて、すべてテフロン製にしたフィルターが市販されておらず、新たに型を起こしてフィルターを作製する必要があった。しかし、現在では各フィルターメーカーから、同様のフィルターが市販され始めており、半導体製造現場で酸・アルカリ薬品の供給自動化が、強く要求されていることを物語っている。

検討開始から数年を経、薬品供給の自動化の見通しが着いた現在では、薬液の供給装置や供給設備の導入が各所で進められている。半導体工業は先端産業の1つであり、その裾野は広く、半導体薬品の供給方法についても、薬品メーカーやフィルターメーカーの専門知識と経験による協力が、今後とも強く望まれるところである。

文 献

- 1) 藤永、矢野、原田、荒井：昭和58年度電子通信学会総合全国大会、No. 594, p. 2-331.
- 2) 藤永、矢野、原田、荒井：電子通信学会論文誌、Vol. J66-C, No. 3, p. 252 (1983).

微量・半微量試薬の添加に **BRAND-micro-Dispenser®**



- 取扱い操作が至って簡単 ● 高い正確度
- ゴム栓密封・ネジロビンから直接分注



西独BRAND社輸入総発売元

関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-7 ☎03(279)1755
〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 ☎06(231)1672

最近の海洋天然物化学 (I)

東京薬科大学助教授 理学博士 井口和男

〃 教授 理学博士 山田泰司

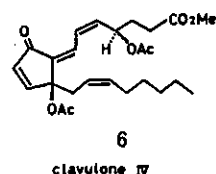
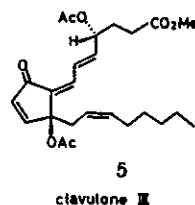
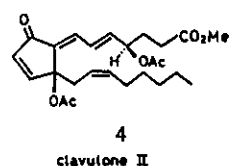
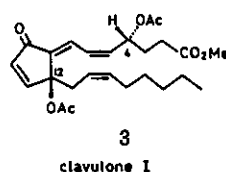
海洋は地球表面積の約70%を占め、海洋生物も種類、個体数とも豊富である。これは海洋が陸上に比して温度などの変化が少なく穏やかであり生命にとって良好な環境であるためと思われる。海洋生物は陸上とは異なる独特の環境に生存するため、その生命現象に關与する物質も陸上生物とは異なるものが多いと期待される。このような観点から近年海洋天然物に対する関心がとみに高まっており、新しいタイプの構造を有する海洋天然物が多数発見されている¹⁾ またこれらの海洋天然物の多くは顕著な生理活性を示し²⁾ その生体に対する生化学的意義の解明に興味をもたれるとともに、新たな医薬品および農薬などを開発するためのいわゆる「先導化合物」としても大きな注目を集めている。

著者らの研究グループも数年前より沖縄県のサンゴ礁海域に棲息する軟体サンゴなどの海洋動物に着目して、これらの海洋動物の新規生理活性成分に関する研究を行なってきたり、抗腫瘍活性あるいは抗炎症活性などを示すテルペノイド³⁾ ステロール⁴⁾ および脂肪酸類⁵⁾ を単離構造決定している。最近著者らは抗腫瘍作用を有する全く新しいタイプのプロスタノイドの一群を根生目腔腸動物から単離構造決定することができたので⁶⁾ まず本稿では最近の海洋天然物化学のトピックスのひとつとして海産プロスタノイドを取りあげた。次稿では他のいくつかの海洋天然物の研究について述べることにする。

海産プロスタノイドの歴史は1969年 Weinheimer ら⁷⁾ がヤギ目腔腸動物 *Plexaura homomalla* から1のようなプロスタノイドを多量に単離したことから始まり、現在に至るまで活発に研究がなされている。1はPGA系のプロスタノイドであるが、海洋生物から初めて単離され

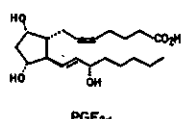
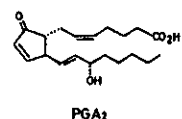
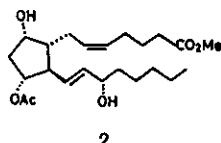
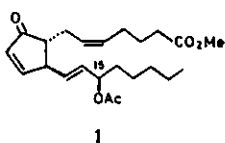
たプロスタノイドであること、生体乾燥重量の1.5%という多量に含有されること、および15位の立体化学が哺乳動物に含まれるPGとは異なる15(R)であることなどから非常に大きな注目を浴びた。後になって同種の動物には哺乳動物のPG類と同一の15(S)型のものも含まれることがわかり、また *P. homomalla* と近縁の軟体サンゴからはPGF系の2なども単離されている⁸⁾ Corey らは *P. homomalla* のPG合成酵素を精製し1などがアラキドン酸から生合成されること⁹⁾ および *P. homomalla* に含まれるプロスタノイドは共生する藻類に由来するものではなく、動物本体に含まれていることを明らかにしている¹⁰⁾ さらにその後の研究からPGA、PGEおよびPGFなどが腔腸動物のみならず魚類、貝類などの海洋動物に広く分布していることが生物検定法を用いて明らかにされており¹¹⁾ その生体内における役割、生合成などに興味をもたれている。

著者らのグループも前述のように沖縄県石垣島沿岸の



サンゴ礁海域で採集した根生目腔腸動物 *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard (和名ツツウミツタ) から clavulone I (3)、II (4)、III (5) および IV (6) と命名した4種の新規プロスタノイド*を発見した。まずその構造決定の過程について簡単に述べたい。

4化合物のうち主成分は3および4であり湿潤生体試料の約0.02%とかなり多量に含まれていた。4化合物はいずれも同一の分子式を有しスペクトルデータも類似して



いた。まず主成分である clavulone I (3) の平面構造を IR, UV, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ などのスペクトルデータおよび図1に示すオゾン分解などの化学反応から解明した。次いで図2に示す接触還元および酸による異性化反応から4化合物はいずれも同一の炭素骨格および酸素官能基を立体化学を含めて有し、二重結合の立体化学の異なる幾何異性体であることを明らかにした。二重結合の立体配置は $^1\text{H-NMR}$ におけるオレフィンプロトンの結合定数および化学シフトから決定し、2箇所の不斉中心の立体化学を除く化学構造が導かれた。

4位の不斉中心の絶対配置については、clavulone I をオゾン分解して得られる9をすでに鏡像異性体が知られている *R* 配置を有するラクトン(10)へ図3に示す化学反応によって導くことにより明らかにした。また12位の不斉中心の絶対配置については、clavulone I を NaBH_4 還元して得られる2種のアルコールエヒマー(7)および(8)に

図1

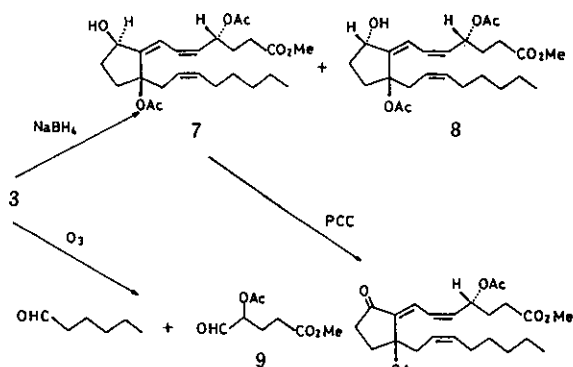
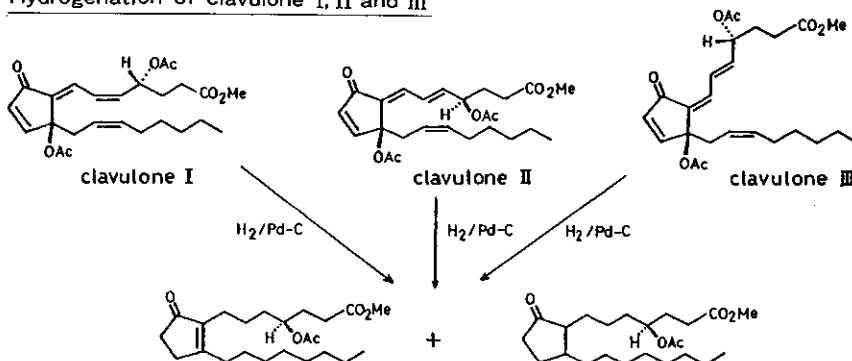


図2

Hydrogenation of clavulone I, II and III



Acid-catalyzed isomerization of clavulone I

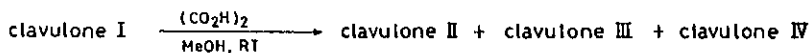
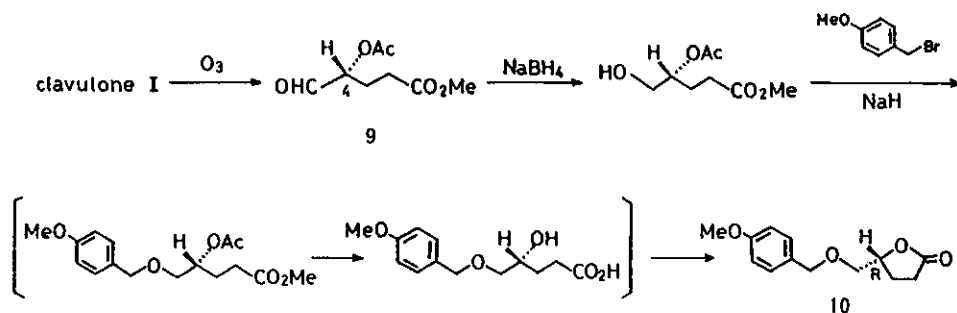


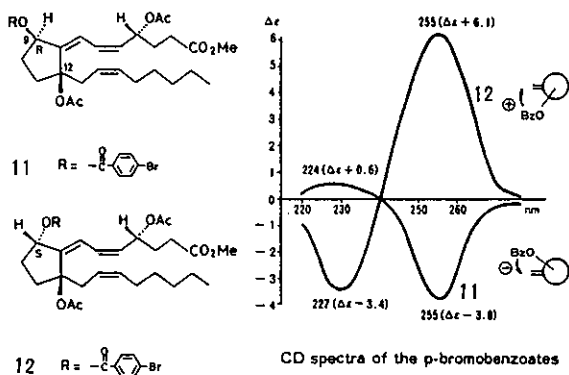
図3



つき9位と12位の相対立体配置をIRスペクトルにおける水素結合の測定から決定し、次いで9位の絶対配置を明らかにすることにより決定した。9位の絶対配置は7および8の相当する*p*-プロモベンゾート(11)および(12)のCDスペクトル(図4)のCotton効果の符号¹²⁾から決定できた。

以上のように clavulone I の絶対配置を含めた全構造が決定でき、また clavulone II、III および IV は I と同一の絶対配置を持っているのでその全構造も同時に明らかとなった。

図 4



Clavulone 類は後述するように新しいタイプのプロスタノイドであることから、その類縁体の存在にも興味を抱き *C. viridis* の抽出エキスについて更に精査したところ、20-アセトキシ体(13)、(14)、(15)および12位のアセトキシル基が水酸基に置換された16を単離することができた。

これら8種の化合物はいずれもプロスタノイドの炭素骨格を有することからプロスタノイドと考えることができる。しかし従来海洋動物および哺乳動物に含まれるプロスタノイドの構造上の特徴であるω側鎖のアリルアルコール系が clavulone 類には存在せず、かわりに共役シクロペンテンンにさらにジエンが共役した特異な交差共役系を有すること、7位および12位が酸素化されていること、7位および14位に二重結合が存在することなど従来のプロスタノイドにはない構造上の特徴を有する新しいタイプのプロスタノイドである。また13、14および15はω側鎖の20位が酸素化されている。このような20位における酸化はα側鎖のβ酸化とともにPG類の代謝における最初のステップとして知られており、種々の20-オキシ代謝中間体の存在がGC-MSなどを用いて確認されているが、天然物として単離され完全にcharacterizeされたものは著者らの知る限り今回が初めての例と思われる。

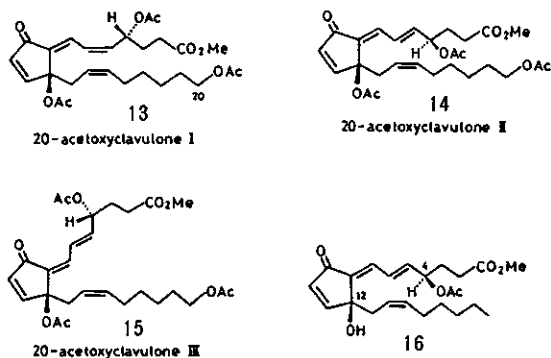
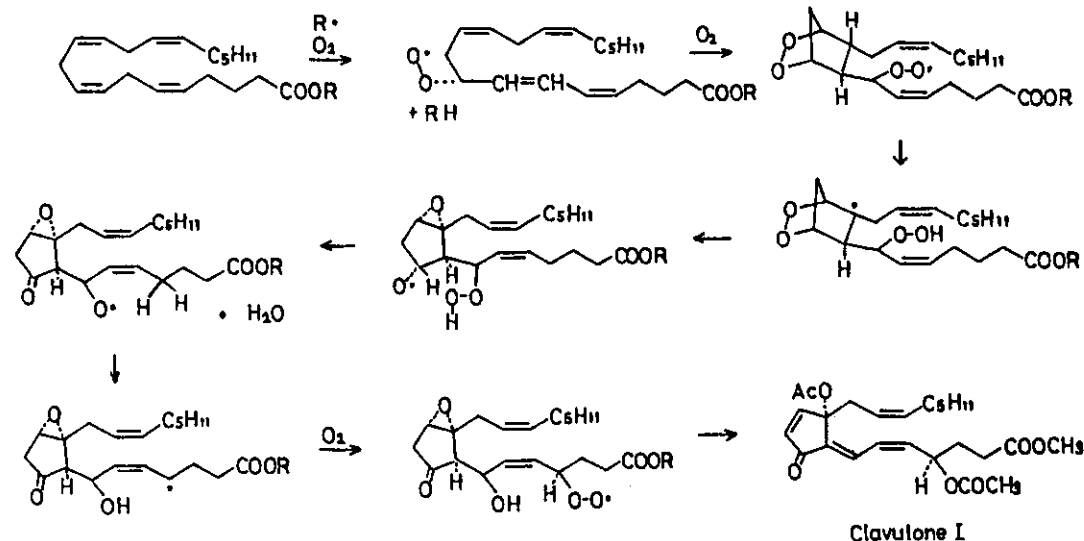
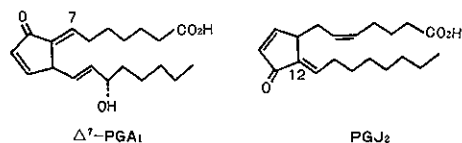


図 5



Clavulone類の生合成に関しては、最近 Corey らが図5に示すような仮説を提案している¹³⁾これはアラキドン酸から PGG 型のエンドパーオキサイド中間体およびシクロペンテンン中間体を経由するもので、clavulone 類の C-12位の絶対配置がうまく説明されている。Corey 教授はこの生合成経路が従来のプロスタノイドの生合成とはかなり異なるものであるため、clavulone類はプロスタノイドというよりむしろエノコサノイドと称すべきであると提案している。

この新しいタイプのプロスタノイドである clavulone について生理作用が期待されるが、現在までに抗炎症活性および抗腫瘍活性が見出されている。すなわち抗炎症活性としては受精卵を用いた肉芽組織増殖抑制試験において clavulone I、II および III は約 30 μg/disk の濃度で活性を示し、これはデキサメサゾンのようなステロイド系抗炎症剤の約 1/10 の強さである。ここで特に注目すべきことは、clavulone に抗腫瘍活性があることであるが、最近福島らは Δ⁷-PGA₁ および PGD₂ から導かれる PGJ₂ が *in vitro* および *in vivo* において強い抗腫瘍活性を示すことを報告している¹⁴⁾ここで活性の発現には共役シクロペンテンン系および 7 位 (あるいは 12 位) の二重結合の存在が必須とされている。clavulone にはまさにこのような系がその



構造中に存在するため PGJ₂ などと同様の抗腫瘍活性の発現が期待された。そこで clavulone I、II および III について検討したところ、いずれの化合物も白血病培養細胞 L₁₂₁₀ に対して *in vitro* で、またエーレルリッヒ腹水癌に対して *in vivo* でプレオマイシンに匹敵する強さの抗腫瘍活性が認められた¹⁵⁾

今後さらに clavulone およびその誘導体に関して抗腫瘍活性を含む他の生理活性の詳細な検討に興味をもたれる。また clavulone の全合成研究および生合成の検討も興味ある課題と思われる。

以上 clavulone を中心として海産プロスタノイドについて概説したが、clavulone のように構造的にも、生合成的にもまた生理活性の面からもユニークなプロスタノイドが海洋生物から見出されたことはさらに海産プロスタノイドの研究に拍車をかけることと思われ今後の発展が期待される。

文 献

- 1) 化学総説25 “海洋天然物化学、日本化学会編(1979)。
- 2) 野村正, “海洋生物の生理活性物質、南江堂 p.71(1978)。
- 3) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, K. Hosaka, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Horiiai, and F. Shibayama, Chem. Pharm. Bull., 27, 2394(1979); *idem*, Tetrahedron Lett., 21, 3911(1980); H. Kikuchi, Y. Tsukitani, Y. Yamada, K. Iguchi, S. Drexler and J. Clardy, Tetrahedron Lett., 23, 1063(1982)。
- 4) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Horiiai and H. Nakanishi, Chem. Pharm. Bull., 28, 473(1980)。
- 5) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Nakanishi, I. Shimizu, S. Saitoh, K. Iguchi, and Y. Yamada Chem. Pharm. Bull., 31, 1172(1983)。
- 6) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi and Y. Yamada, Tetrahedron Lett., 23, 5171(1982); *idem*, *ibid*, 24, 1549(1983); K. Iguchi, Y. Yamada, H. Kikuchi and Y. Tsukitani, *ibid*, 24, in press。
- 7) A. J. Weinheimer and R. L. Spraggins, Tetrahedron Lett., 5185(1969)。
- 8) S. Carmely, Y. Kashman, Y. Loya and Y. Benayahu, Tetrahedron Lett., 21, 875(1980)。
- 9) E. J. Corey, W. N. Washburn and J. C. Chen, J. Am. Chem. Soc., 95, 2054(1973)。
- 10) E. J. Corey and W. N. Washburn, J. Amer. Chem. Soc., 96, 934(1974)。
- 11) H. Ogata and T. Nomura, Biochim. Biophys. Acta, 388, 84(1975); T. Nomura and H. Ogata, *ibid*, 431(1976)。
- 12) N. Harada, J. Iwabuchi, Y. Yokota, H. Uba and K. Nakanishi, J. Amer. Chem. Soc., 103, 5590(1981)。
- 13) E. J. Corey, G. E. Schmidt and K. Shimoji, Tetrahedron Lett., 24, 3169(1983); E. J. Corey, Experientia, 39, 1084(1983)。
- 14) M. Fukushima, T. Kato, R. Ueda, K. Ohta, S. Narumiya and O. Hayashi, Biochem. Biophys. Res. Commun., 105, 956(1982); *idem*, *ibid*, 109, 626(1982); M. Fukushima, T. Kato, K. Ota, Y. Arai, Y. Narumiya and O. Hayashi,
- 15) 福島雅典, 加藤武俊, 太田和雄, 山田泰司, 菊地博之, 北川勲 日本癌学会42回総会講演要旨集(名古屋), p.243(1983)。

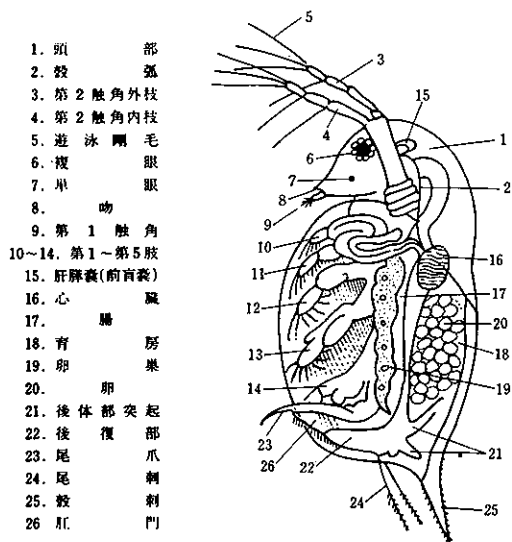
* 北川らは同種の動物から claviridenone-a~d を単離した。スペクトルデータを互いに比較したところ、clavulone I~IV は claviridenone-d~a とそれぞれ一致した。
M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, H. Akutsu, Y. Kyogoku and I. Kitagawa, Tetrahedron Lett., 23, 5331(1982); M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, B. W. Son, Y. Kyogoku and I. Kitagawa, Chem. Pharm. Bull., 31, 1440(1983)。

ミジンコに対する薬品の影響

東京電気大学工学部教授 田 島 守 隆

I. ミジンコとは

プランクトン動物のうち、最も重要な種類を多く含む節足動物、甲殻綱、枝角類に属る。大抵、体が円形または楕円形の左右二枚の甲殻で被れ、体節は不明瞭なものが多い(図1参照)複眼を持ち、第1触角は舌のごとく、第2触角は手腕のごとく見える。単生殖であるが、低温になると雌雄に分かれるといわれる。植物性プランクトンを食する多種類が存在する。我々が扱っているものは *Daphnia pulex* と *Moina marocopa* (タマミジンコ) である。



(図1) ミジンコの体制

II. ミジンコを用いる無機薬品の毒性検査

最初に無機物などの毒性について水産資源保護協会の試験結果の表をコイ、ミジンコについて sum up して表記してみる。

これら表1の諸表を概観すると、ミジンコの測定値の方がコイのよりもいろいろと整理しやすいよう整っており、測定時間も TLm の場合、24、48時間のような長い時間ではなく3時間で測定できる。この対応時間を考慮にいたれたミジンコ及びコイのデータを耐性という点から考えてみると、ミジンコには、Cl, S, Cu, Zn, Cd, Hg, Cr, Ni イオンがコイには、F, NH₃, Sn, Fe イオンおよびフェノール、タンニンがより強い毒性として働いている。

Cd, Hg, Cr などの有害金属イオンはミジンコで検知できる。データのばらつきを考慮に入れると、ミジンコのデータが十分役立つことがわかる。

表(1-1)

薬品名	供試生物 名称	大きさ cm	薬剤 形態	実験条件	実験結果 (ppm)
遊離塩素	コイ			F	12~16日間5%致死 0.15~0.20
	ミジンコ			F	72時間致死濃度 0.5
臭素	コイ			F	致死濃度 10
	ミジンコ			F	TLm 75~91
フッ化物	コイ		NaF	F 23℃	2日間耐えうる濃度 120
	ミジンコ				
硫化物	コイ	2.5~5.0g	Na ₂ S	F pH5.2 8~11℃	24時間致死濃度 0.23
	"	"	"	F pH6.1 8~11℃	" 0.39
	"	"	"	F pH7.4 8~11℃	" 1.35
	ミジンコ	2mm	"	F pH5 18~22℃	24時間最小致死濃度 0.10
	"	"	"	F pH7 18~22℃	" 0.48
	"	"	"	"	"
シアン化物	コイ(2枚)	13cm	KCN	F 24~29℃	24時間 TLm 0.78
	"	"	"	F "	48時間 TLm 0.78
	コイ(3枚)	3.1cm	"	F 10~15℃	24時間 TLm 0.58
	"	"	"	F "	48時間 TLm 0.48
	ミジンコ	"	"	F 25℃	24時間 TLm 1.4
	"	"	"	"	"
アンモニア	コイ	0.39g	NH ₄ Cl	F pH8.0 25℃	24時間 TLm 68
	ミジンコ	"	"	F pH8.0 25℃	" 100
	"	"	"	F pH7.0 25℃	" 250
	"	"	"	"	"
銅塩	コイ	16~25g	CuSO ₄	F 8~10.5℃	24時間 TLm 0.38
	"	"	"	"	48時間 TLm 0.16
	"	20cm	"	F	血液組成へ影響0.04~0.08
	"	25cm	"	F	血液蛋白組成へ影響0.1~0.5
	"	25cm	"	F	脱水素酵素反応の阻害 0.12
	ミジンコ	"	"	F 硬度25ppm	24時間 TLm 0.010

Fは淡水中の実験を示す
TLm……致死中央値濃度

表(1-2)

薬品名	供試生物 名称	大きさ cm	薬剤 形態	実験条件	実験結果 (ppm)
亜鉛塩	コイ	1.0cm	ZnSO ₄	F 硬度 25ppm 21~23℃	24時間 TLm 16
	"	"	"	F 硬度 100ppm 21~23℃	" 28
	ミジンコ	"	"	F 硬度 25ppm 25℃	" 1.2
カドミウム塩	コイ	1.0cm	CdCl ₂	F 硬度 25ppm 21~23℃	24時間 TLm 2.0
	"	"	"	F 硬度 100ppm 21~23℃	" 4.9
	ミジンコ	"	"	F 硬度 25ppm 25℃	" 0.25
	"	"	"	F 25℃	運動停止濃度 0.0026
水銀塩	コイ	0.41g	HgCl ₂	F 25℃	24時間 TLm 0.47
	ミジンコ	"	"	F 25℃	" 0.013
アルミニウム塩	ミジンコ		AlCl ₃	F 25℃	64時間運動停止濃度 1.4
錫塩	ミジンコ		SnCl ₂	F	有害限界濃度 15.6
	"		SnCl ₄	F	運動停止濃度 67
鉛塩	コイ			F	長期間致死濃度 1.0
	"			F	血清への影響濃度 1.0
	ミジンコ		PbCl ₂	F	運動停止濃度 0.9
クロム塩	コイ	1.0cm	K ₂ Cr ₂ O ₇	F 硬度 25ppm 21~23℃	24時間 TLm 150
	"	"	"	F 硬度 100ppm 21~23℃	" 140
	ミジンコ	"	"	F 硬度 25ppm 25℃	" 0.054
	"	"	CrCl ₃	F 25℃	有害限界濃度 1.2
マンガン塩	コイ	1.0cm	MnCl ₂	F 硬度 25ppm 21~23℃	24時間 TLm 1400
	"	"	"	F 硬度 100ppm 21~23℃	" 1600
	ミジンコ	"	KMnO ₄	F 硬度 25ppm 25℃	運動停止濃度 22
"	"	"	"	F	" 0.27

表 (1-3)

薬品名	供試生物 名称 大きさ	薬剤 形態	実験条件	実験結果 (ppm)
鉄塩	コイ ミジンコ	FeSO ₄ FeCl ₂ FeCl ₃	F F F	24時間致死濃度 2.4 運動停止濃度 17 " 45
ニッケル塩	コイ " 1.0cm ミジンコ	NiCl ₂ " 1.0cm " 1.0cm	F 硬度 25ppm 21~23℃ F 硬度 100ppm 21~23℃ F 硬度 25ppm 25℃	24時間 TLm 20 " 40 " 4.3 64時間運動停止濃度 0.7
蟻酸	ミジンコ		F 23℃	2日間有害限界濃度 120
酢酸	ミジンコ		F 25℃ F	運動停止濃度 150 有害限界濃度 80
酪酸	ミジンコ		F 23℃	2日間有害限界濃度 60
ホルムアルデヒド	ミジンコ		F 23℃	2日間耐えうる濃度 2
フェノール	コイ " 9.6g ミジンコ ヒメダカ		F 16℃ F 18℃ F 25℃ F F	48時間 TLm 25~27 24時間 TLm 24.9 " 96 " 17 48時間 TLm 15
ピクリン酸	ミジンコ		F 23℃	2日間有害限界濃度 88
タンニン酸	コイ ミジンコ		F 25℃ F	24時間 TLm 46 " 150
樹脂酸	ミジンコ		F	致死濃度 3

表 (1-5)

農薬名	薬剤 形態 (%)	コイ 48hr TLm	ミジンコ 平均体重 3hr TLm
殺虫剤			
砒酸鉛	原	>40ppm	>40ppm
バミドチオン	原	>40	>10
マシン油	原	>40	>40
DAEP	原	>10	1.50g >40(>10)
DAEP	乳40	>40	1.35 >40
DAEP	粉5.9	>40	1.60 >10
E S P	乳	>10	1.10 1.8(2.5)
MNFA	原	>10	1.37 >40(>10)
MNFA	乳25	>10	1.70 >40(>10)
殺菌剤			
カスガイシン	原	>40	1.25 >40
カスガイシン	液2	1.6	>40(>10)
カスガイシン	粉0.2	>40	1.26 >40
ジネブ	原	>40	>40
石灰イオウ合剤		>40	>40
ブラストサイジンS	乳	4.3	>10
メタンアルソン酸鉄アンモニウム	液	>40	1.10 >40
除草剤			
塩素酸塩	原	>40	>40
プロメトリン	原	>10	1.38 >40
プロメトリン	粒1.5	>10	1.70 >40
2・4 PA	原	>40	>40
C A T	原	>40	1.95 >40
C A T	水溶50	>40	1.82 >40
C N P	原	>40	1.60 >40
C N P	乳20	>10	1.22 >10
C N P	粒7.0	>10	1.59 >40
DCPA	原	13	1.23 >10
DCPA	乳35	9.5	1.66 >10

()の中はタマミジンコの3hr TLmの値。()のないものはミジンコと同値。

表 (1-4)

薬品名	供試生物 名称 大きさ	薬剤 形態	実験条件	実験結果 (ppm)
アルキルベンゼン スルホン 酸ソーダ (ABS)	コイ ヒメダカ		F 17~20℃ F F	48時間 TLm 18.7 " 22.0~36.5 24時間 TLm 25.1~27.9
L A S	ヒメダカ		F F	24時間 TLm 4.3~4.6 48時間 TLm 4.0
アルキルサルフェート (AS)	ヒメダカ		F F	24時間 TLm 4.7~5.4 48時間 TLm 4.4~10.0
ポリオキシエチレンノールフェニールエーテル (NP-9)	ヒメダカ		F	48時間 TLm 11~18

III. 毒性有機化合物についての検査

有機物の毒性としては、農薬テストが広汎に行われており、表2が種々の示唆を与えてくれる。表中のppm濃度の数値の大なるものほど毒性が弱い。それゆえ、番号の順に毒性が強くなる。

表 (2-1)

化合物の名称 ミジンコのppm (コイのppm)	水酸化トリシクロヘキシルスズ 8.4 (0.32)	ホルモチオン 5.8 (1.5)
構造式		
チオメトロン 5.5 (7.5)	ベンゾメート 5.0 (0.44)	ケルセン 3.8 (0.36)
ベンゾエピン 3.6 (0.0072)	クロロピクリン 0.2 (0.2)	プロチオホス 0.13 (9.5)
	CCl4NO2	
メソミル 0.083 (2.8)	サリチオン 0.025 (>10)	エチルチオメトロン 0.07 (3.7)
イソキサチオン 0.052 (1.7)	ジオキサカルブ 0.05 (>40)	ホサロ 0.05 (1.2)

表 (2-2)

ビリミカール	アミドチオエート	メカルバム
0.048 (1.40)	0.03 (1.2)	0.03 (0.2)
ジアリホル	ビラダフェンチオン	プロメカルブ
0.027 (1.3)	0.025 (1.3)	0.02 (2.7)
マラソン	ジメトエート	ジメチルビンホス
0.013 (4.5)	0.01 (740)	0.01 (5.6)
ビリホスメチル	ダイアジノン	プロバホス
0.0083 (0.75)	0.0078 (3.2)	0.0063 (4.8)
イソキサチオン	パラチオン	クロルピリホス
0.0052 (1.7)	0.005 (3.2)	0.005 (0.13)

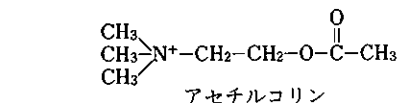
近代化学療法の父 Ehrlich 博士は、「薬物の作用に関し結合力を指摘している。」この場合、水素結合、分子化合物の形成などの弱い結合も含まれる。

神経の興奮伝達には、transmitter といわれる化学物質がその役割を果たしており、その化学物質はアセチルコリンである。これがコリンエステラーゼという酵素により加水分解を起し、コリンを遊離する。

しかし、パラオキシンは、コリンエステラーゼと結合して、加水分解を行う部位をふさいでしまうので、アセチルコリンは加水分解されず、その結果興奮伝達が阻害され、神経毒作用があらわれる。福井氏は、加水分解部位の求核的基 G との結合反応が律速であると仮定し、(置換フェニルジエチルリン酸)の P 原子位置の求核的反応に

対する超非局在性 Sp(Superdelocalizability) を計算した

(図 2)



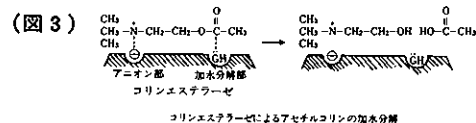
が仲々複雑であった。たとえば、2,4-di-NO₂ のように反応性が大きすぎると有効部位に到達しないうちに体内で反応し無毒化するなど種々の思わぬ結果もみられた。

表 (3-1)

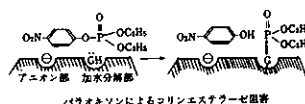
表 (3-1) 置換フェニルジエチルリン酸の加水分解定数、コリンエステラーゼ阻害力および殺虫力

置換基	Sp ^(N)	加水分解定数 (min ⁻¹)	I ₅₀ (ハエのコリンエステラーゼ)	殺虫力
2,4-di-NO ₂	1.132	5.7×10 ⁻³	3.0×10 ⁻⁹	+
o-NO ₂	1.120	(3×10 ⁻⁴)	5.0×10 ⁻⁸	++
p-NO ₂	1.119	2.7×10 ⁻⁴	2.6×10 ⁻⁸	+++
p-CHO	1.106		1.5×10 ⁻⁷	-
p-CN	1.106		1.3×10 ⁻⁷	+++
2,4,6-tri-Cl	1.100	7.9×10 ⁻⁵	6.0×10 ⁻⁹	++
2,4-di-Cl	1.100	4.8×10 ⁻⁵	5.0×10 ⁻⁷	+
o-Cl	1.099	5.1×10 ⁻⁵	2.0×10 ⁻⁵	±
p-Cl	1.099	3.2×10 ⁻⁵	3.0×10 ⁻⁵	±
ナシ	1.097	9.2×10 ⁻⁵	1.0×10 ⁻⁸	-
m-NO ₂	1.097	9.8×10 ⁻⁵	5.0×10 ⁻⁸	++
p-CH ₃	1.097		1.0×10 ⁻³	-
m-OCH ₃	1.096	8.9×10 ⁻⁶	1.3×10 ⁻⁴	-
p-OCH ₃	1.096		1.0×10 ⁻³	-
p-N(CH ₃) ₂	1.094	1.9×10 ⁻⁶	4.0×10 ⁻⁵	+

a) コリンエステラーゼの能力を50%減少させるに要する殺虫剤のモル濃度。



(図 4)



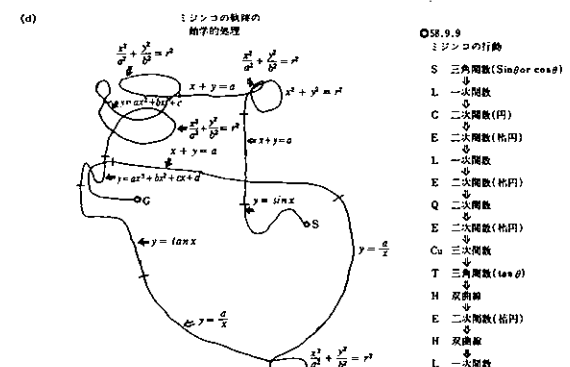
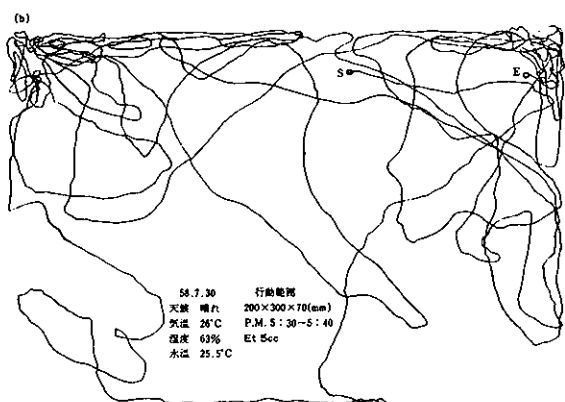
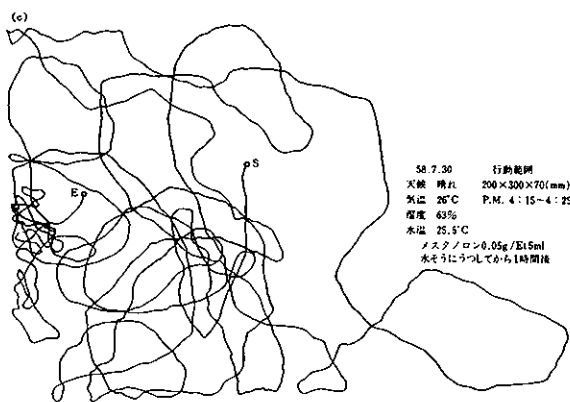
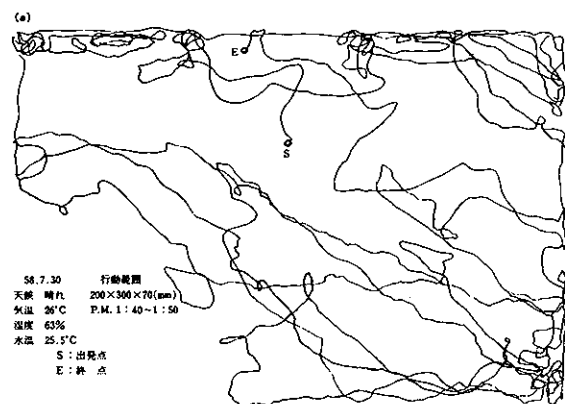
ミジンコの場合についても表 3 を詳細に検討すれば、種々の実験的法則も出てくるとおもうが、虫体内への浸透性や溶解度、体内での分布、有効部位まで達する間の代謝、有効部位での活性など複雑である。しかし、たとえば⑤⑥の対称的構造に近いものは dipole 小と考えられるので、いくらか低い毒性を示すことが了解できる。

以上は TLM など従来のデータの概観であるが、次に我々の意図する実験法について述べる。

IV. ミジンコの行動の解析

数値、パターン解析

ミジンコは暗夜で赤い光に合うとまず、離れていき、それから徐々に引き返してくる。母親の体内にいる胎児に母親の腹部に懐中電灯を当てると、まず離れ、それから徐々に引き返ってくる。これらの一連の行動に理由は何であれ、はかない生命現象の姿をみるようである。次の図はミジンコの 3 態(通常(a)、アルコール添加(b)、同化ホルモン添加(c))での行動軌跡である。



このような図もいろいろの解釈ができるようになるかも知れない。すなわち同化ホルモンで活発になったミジンコは一番しっかりした足どりを示しているように思える。

d 図は軌跡を各部分に分けて、それぞれ数式で表したものである。たとえば、あるミジンコが二次関数の多い足どりであるというデータが数多くの実験の結果でくれば、大変興味あることになる。

「ヒトの頭脳」の研究に数学者の研究が成果をあげているときいている。これがそのような研究事象に役立つものであるかも知れない。

また、これらのミジンコの行動解跡にはミジンコの血液型に関する知見も大きな要素となっているようである。

最後にミジンコを生体試料として用いるときの利点について触れる。

- ①高価な飼育装置および広い飼育土地を必要としない。
- ②実験費は低廉であるので、容易に行うことができる。
- ③他の動物にくらべて、測定時間が極めて短い。

以上の利点ながらも今後この試験法の拡大が望まれる。私の考えをいえば、今後、各種薬品毒性について、その毒性の強さの規格化が行われるとすれば、ミジンコに対する作用値が、どの生物に対してのそれよりもふさわしいものであろうと思っている。

参考文献

- 水野寿彦「日本淡水プランクトン図鑑」保育社 71(1981)
日本水産資源保護協会「水産環境水質基準」(1972)
金沢純・田中二良「水生生物と農薬」サイエンス社 (1979)
山田卓三・山極隆「簡単な飼育と培養(ミニ生態系)」教材生物研究会 (1976)
Frederick E. Smith・Edward R. Baylor American Naturalist, 137, 63 (1953)
米沢貞次郎・永田親義・加藤博史・今村詮・緒熊奎治「量子化学入門」第六章化学同人 (1972)
田島守隆 日本分析化学会第32年会 (1983)

（おことわり：紙面の都合上、著者のご承諾を得て一部の記事および図表を割愛させて頂きました。）

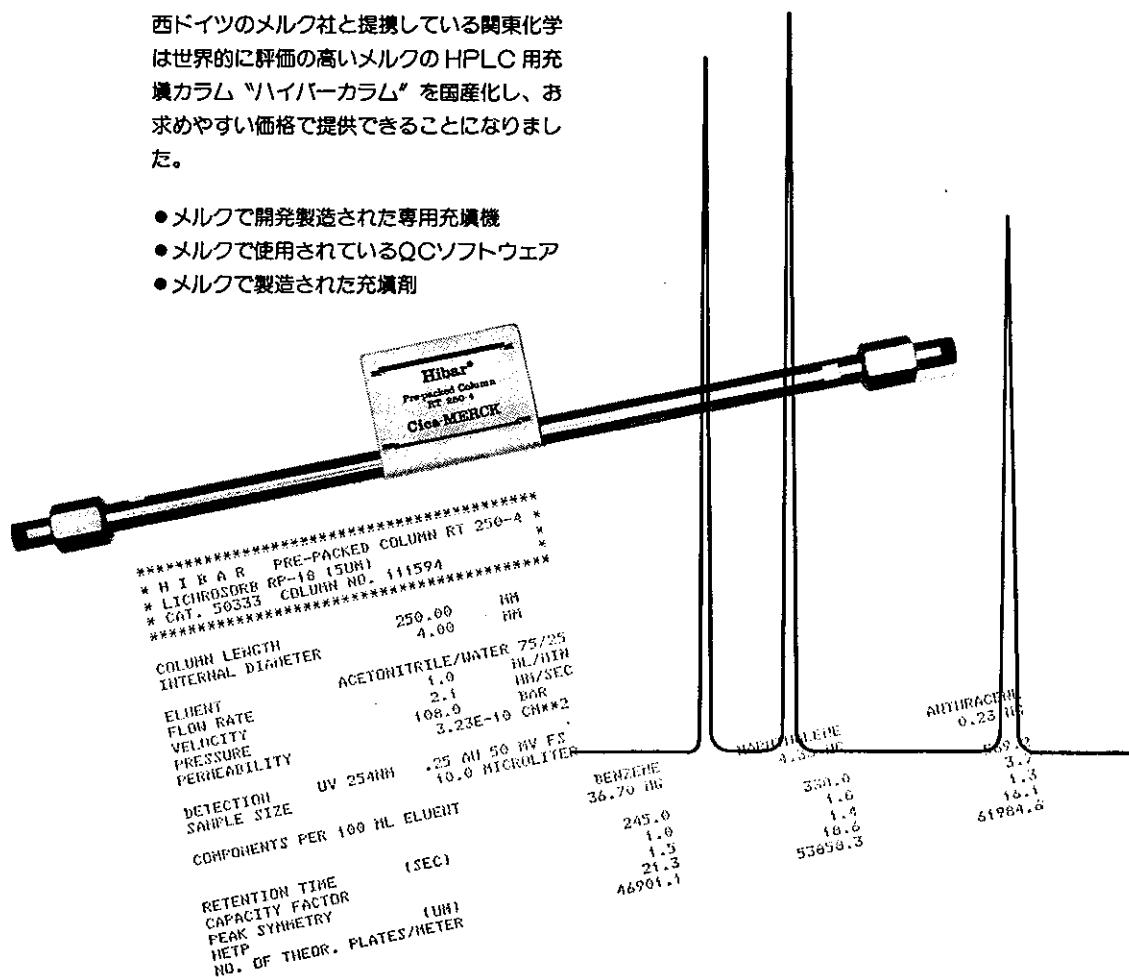
Hibar®

Cica-MERCK

高速液体クロマトグラフィー用充填カラム

西ドイツのメルク社と提携している関東化学は世界的に評価の高いメルクのHPLC用充填カラム「ハイパーカラム」を国産化し、お求めやすい価格で提供できるようになりました。

- メルクで開発製造された専用充填機
- メルクで使用されているQCソフトウェア
- メルクで製造された充填剤



製品番号	50333	ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	5μm	¥ 45,000
製品番号	50394	ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	7μm	¥ 44,000
製品番号	50334	ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	10μm	¥ 43,000

その他LiChrosorb RP-8, NH₂, DIOL, Si60もございます。

詳細は下記に

関東化学株式会社 試薬事業本部

103 東京都中央区日本橋本町4-6 東興ビル 03(663)7631
 541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796



薬学ゆかりの外国人(14)

エミール・フィッシャー Emil Fischer

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

偉大な生化学者

エミール・フィッシャー (1852~1919) は、生化学の基礎を築いた大家である。ドイツ名門校のエランゲン、ヴュルツブルク両大学教授を経て、ベルリン大学教授で有終の美を飾った。蛋白質研究とともに、三大業績として高く評価される“糖類およびプリン族の研究”によって、1902年、ノーベル化学賞の栄誉に輝いた。

フィッシャー教授の学殖を慕って、各国から優秀が参集したが、日本人留学生中薬学では若き日の朝比奈泰彦博士(文化勲章受章者)、大槻式博士(大阪薬専校長)ほか、ビタミンB発見者の鈴木梅太郎農博(文化勲章受章者)もそのひとりであった。

幼時の環境

エミール・フィッシャーは1852年10月9日、ローレンツ・フィッシャーの8番目の末子として生まれた。母は知的で温かな人であった。生家は西ドイツのライン下流のケルンに程近いオイスギルヘンという工業の盛んな町で、父は弟と共同経営のアルコール類や雑貨の商店のほか、紡績工場と色素工業の事業も発展していた。父は工業会社重役も兼ねて町の有力者であった。

フィッシャーの兄1人と姉2人が早世して、娘4人のところへ息子が生まれたので、父は大喜びで将来に望みを託していた。5歳になると町の小学校で幼児教育に老練な教師の感化で天分を伸ばし始めた。

父の勧める化学志向

当時のギムナジウムは8年制で、フィッシャーは9歳から4年間、町のギムナジウムで学習した。13歳で家を離れてウェツラーの町に下宿してギムナジウムに通った。生涯の大好物となったタバコとワインはこの頃からの習癖で、胃炎の素因となった。

満15歳になった1867年10月の冬学期から、ボンのギムナジウムに転校して、1869年8月優秀な成績で卒業した。父がお祝にビールの大樽を送ってきたので、級友全員を下宿に呼んで祝杯をあげた。

将来の方向を彼は数学と物理学者を望んだが、実務的な父は非実際的な学問には反対で、応用範囲の広い化学研究に合意した。父の希望で半年間実務を見習ってから胃炎の治療に1年間掛って体調をととのえた。

1871年4月の夏学期からボン大学の化学科に籍をおいた。1学期は物理、植物、化学の講義に終始した。冬学

期からは待望のケクレ教授の有機化学の明快な実験指導の下に勉学に励んだ。しかし分析の実習は設備が不完全で講師の指導も不得要領で、意欲をそがれた。

バイヤー教授との出会い

折しも普仏戦争に大勝したドイツが占領地のエルザスに、ベルリン大学に匹敵するストラスブルク大学を創立した。有機化学教授にはケクレの高弟アドルフ・バイヤーが就任したという情報は、フィッシャーの運命の転機となった。彼は1872年の夏学期終了を待ってボン大学を去り、10月の冬学期からストラスブルク大学のバイヤー教室に籍をおいた。

父は息子がちょうど成年に達した機会に財産を分与して、その利子で学資を賄えるように取り計った。

ストラスブルク大学はドイツ政府が経費を潤沢に支出したので、設備もよく研究も活発に進行した。彼はバイヤー教授の指導の下に、ヒドラチン族の研究に没頭した。1875年には糖類研究の重要な試薬となるフェニルヒドラチンを発見して、その力量を認められた。

バイヤー教授はこの年7月、ミュンヘン大学のリービッヒ教授の後任に懇招されたので、フィッシャーはいとこと10月の冬学期からバイヤー教室の研究生に加わった。特に自由研究生として優遇され、いとこのオットーと共同で、色素のロザリニンの構造を解明した。

休暇には健康維持や見聞を広めるために各地を遍歴した。1876年の秋休暇に北欧の旅の帰途、ハンブルグで開かれたドイツ自然科学者会で、初めてフェニルヒドラチンに関する研究発表を行った。

10月から1学期間、バイヤー教授の許可を得て、ストラスブルク大学でローゼ教授に師事して分析化学を習得した。余暇に物理学を聴講したが、予期しない収穫は、菌類の権威、ド・バリ教授の直接指導を受けて、地衣の色素成分研究に強く心をひかれた。

1877年春、遊学の目的を果たしてミュンヘンに戻った。機が熟して、ヒドラチン化合物とロザリニン研究を概括的にまとめた論文をアンナーレンに発表した。25歳の1878年春、ミュンヘン大学のドクトル学位資格試験に合格して、講師に推された。化学の講義題目に異色のタール色素を選んだので、聴講生が多数集まり好評を得た。

この年1878年は43歳のバイヤー教授にとって、多年のインジゴ合成が完成した記念すべき年であった。1905年

度ノーベル化学賞の対象となった。

26歳のミュンヘン大学教授

1879年春、バイヤー教授の推薦でミュンヘン大学の員外教授の辞令を受け、初めて3,160 マークの給与を手にした。父母は26歳の息子が大学教授の要職についたことを非常な名誉として感激したが、実業家の父は大学教授の報酬が意外に低いことに気付いた。

フィッシャー教授はこれまで束縛されない自由研究生の立場から一変して、身边にはわかに義務的な役割に追われて、自由研究のゆとりがなく、有能な数名の助手の協力を求めた。教授の担当は分析化学の実習指導と、無機化学教室には医師や薬剤師も参加して150人位の学生の実習指導には、2カ所の実験室の巡回に2日掛りの要領で点検に意を注いだ。

目まぐるしい教授生活も次第に課業が能率的にはかどり、個人研究室で自由研究の余裕を取り戻すことができた。バイエルン州の首都ミュンヘンには著名な知識人が多く集まり、社交範囲も科学者、哲学者、音楽家、美術家たちと広く交わり、名だたるミュンヘンビール杯をあげて談論風発、良識ある化学者の風格を具えて、知名度を高めていった。秋の休暇には帰郷して、狩猟家の父と山野を馳駆して体力を鍛えた。

研究も日夜夜らず、とくに学位論文となったヒドラチンに関する研究は化学会でもその学識が認識された。1880年春、アーヘン工科大学の有機化学教授に懇招された。アーヘンはフランス国境で郷里にも近い便宜もあったが、研究費の不足が再度の招請にも辞退した理由であった。

1882年にエルランゲン大学化学科教授就任を受諾したのは、正教授となる上、新築教室の設備が良好などの条件が理解できたからであった。同じ頃、色素工業で時めくバジッシェ・アニリンソーダ会社から、高給で研究室主任の交渉があった。それは最高の教職よりもはるかに物質的に報われる地位であったが、彼は学問研究の見地からは、自由な大学教授には及ばないとして固辞した。会社側はなおも研究指導を要望して、研究原料の提供や、工場での工業的実験など、積極的な研究助成を申し出た。

エルランゲンで尿酸と糖類研究

フィッシャーはミュンヘン大学からクノルとライゼンエッカーらの有能な助手を伴って、エルランゲン大学化学科正教授に赴任した。30歳であった。長年の下宿生活から初めて自分の家に落ち着き、大学の研究と講義も好調に滑り出した。

意欲的に尿酸の研究に着手したが、メチル化は会社の研究室で大規模な工業的実験が開始された。原料はオランダで秘薬に用いられるという非常に高価なへびの糞を数キログラムもアムステルダムから買入れた。彼の三大業績に数えられる尿酸グループの研究に発展するが、尿酸はテオプロミンやカフェインと化学的に関連があるので、フィッシャーは、尿酸 uric acid、テオプロミン、カフェインなどの化合物の骨格をプリン purine と総称している。

並行して糖類研究に挑戦して、葡萄糖や果糖にフェニ

ルヒドラチンを作らせて、糖類のオサゾンを発見し、糖類研究の基礎をつくった。

一方、助手のクノルと共同研究でアンチピリンを発見した。このヒントは先にクノルがフェニルヒドラチンとアセト酢酸エチルとの反応を巧みに利用したものであった。こうして師弟はひたすら実験の妙味に知能と精力を傾けて、時の移るのを忘れた。

1883年秋の休暇に同門の親友ヴィクトル・マイヤーを誘って帰郷し、父と狩猟を楽しんだ。二人はミュンヘンに恩師バイヤーを訪ねた。バイヤーは出藍の愛弟子たちの業績をたたえ、もはや師弟ではないと、ともに研究に精進する盟友の誓を取交し、2人を感激させた。

フィッシャーはますます研究に拍車をかけたが、急性感冒から肺炎を併発し、長期休養を余儀なくされた。文部当局に了解を願い出て、代理教授にミュンヘンで講師を担当するとこのオットーを推薦し、転地療養の生活を続けることになった。

ウエルツブルク教授の7年

1年余りの静養で回復して、エルランゲンに復職する時期を前にして、ウエルツブルク大学のコルベ教授死去に伴ってその後任に懇招された。条件に同意して辞令を受け、1885年10月の冬学期から新しい任地へ移った。

フェニルヒドラチンからインドール誘導体を合成する実験に成功したが、教室にスカトールの異臭が充満し、実験者にしみついた悪臭が至る所で苦情の種をまいた。

1888年2月22日、婚約中のエルランゲン大学解剖学教授の愛娘で26歳のアグネス・ゲールラッハと結婚生活にスタートした。36歳。

1890年初め、糖類の構造解明と合成研究が完成して、ドイツ化学会誌に発表した。7月の化学会例会でホフマン会頭の司会の下に講演を行い、名声が大いに高まった。ロンドン化学会からデビー・メダルが贈られた。

1892年由緒あるベルリン大学化学科およびドイツ化学会の創設者、A. W. ホフマン教授が死去して、荣誉ある後継者に選ばれた。その頃フェニルヒドラチンの慢性中毒で、手の湿疹や声帯異状、胃腸障害に悩まされていた。

ベルリン大学教授の功業

ベルリン大学就任に先立って、ホフマン教授が建設した化学教室は老朽化して、新設計画の必要性を文部大臣に力説して許可を得た。

翌1893年には第一流の学者集団であるベルリン学士院会員およびドイツ化学会会頭に推された。

新しい蛋白質加水分解生成法の解明に没頭していたが、図らずもわずか結婚7年で夫人が幼い3子を残して病没した。

悲運に耐えながら、本務のかたわら入念な設計によって、1900年には比類なき宏壮完備の化学教室が落成した。蛋白質の研究も一段と活発化し、独自のエステル法によって、数種のアミノ酸の分離に成功し、新機軸を出したものとして、欧米学界にも反響を呼んだ。1902年には「糖類およびプリン族の研究」でノーベル化学賞を受けた。

主要業績から抄出すると、ジエチルバルビツール酸を

合成し、催眠薬ヴェロナールとして市販された。タンニン酸の研究、砒素化合物エラルソンの研究、デブシット、地衣成分研究などが特筆される。

1909年には学士院のヘルムホルツ賞、翌年ベルリン大学から Geheimrat の称号を受けた。

国立の化学研究所の創立計画に参画し、特にカイゼル・ウィルヘルム研究所およびゲーレム研究所創設に力をつくした。200年の歴史をもつ学士院の改築にも委員として働いた。

会頭としてドイツ化学会の発展にも少なからず寄与したが、特に意を注いだ二大事業のうち、初代会頭ホフマ

ン博士の偉業を記念するホフマンハウスの建設には、労をいとわず完成に努めた。会の文献事業を強固にするため、バイルシュタイン寄贈のハンドブーフ4巻を再期的な8巻の大部に増補するため、多額の基金を集めて刊行に導いた。

第1次世界大戦に軍医として出征した二男と三男を失った。すでに病重く2年後の1919年7月15日66年の偉大な生涯を閉じた。遺言により若い研究者のために75万マークを学士院に寄贈した。タール色素工業連合会は偉大な功業を顕彰するため、1921年11月、大学構内にフィッシャーの記念座像を建設した。

〈新製品紹介〉

MERCK LiChroCART®

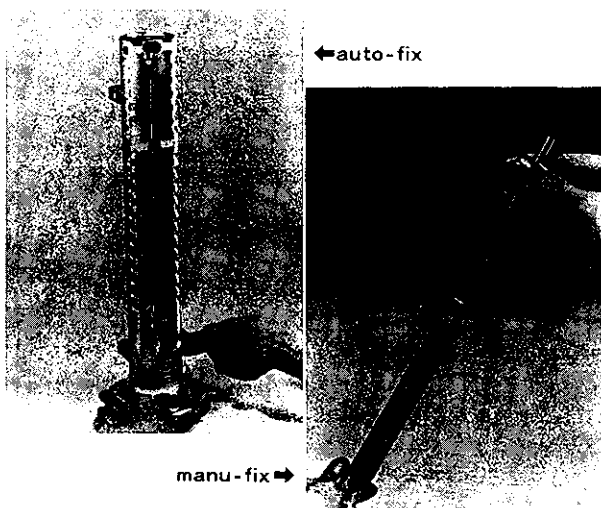
——高速液クロ用カートリッジシステム——

従来の液クロカラムがシンプルなカートリッジスタイルに変わりました。

リクロカートリッジシステムでは、圧搾空気を利用し、スイッチひとつでカラムを脱着できる“オートフィックスII”と、カラムカートリッジをマニュアルでHPLC装置に接続するとき使用する“マニユフィックス”の2つのタイプを発売しております。

特長

- 化学的に不活性：カラムの内壁に厚さ $0.5\mu\text{m}$ のガラスがコーティングされており、試料がカラムの金属面と接触することがない。
- 理論段数：40,000N/m以上を保証
- カラムサイズ：内径4mmで、用途に応じて25, 50, 125, 250mmの長さを選択できる。
- テストクロマトグラム：各製品ごとにテストクロマトグラムとコンピューター処理したデータが添付
- 低価格：シンプルなカートリッジで部品数を極力少なくしてある。



〈編集後記〉

春がやっと来たという感じがしますが、今年の冬は異常な寒気で、通例は1~2度の軽い降雪しかみない東京地方に、6, 7回におよぶかなりの降雪があり、しかも低気温のため路上にながく残雪がみられました。とにかくきびしい、ながい冬でした。

1月の始めに、昭和40年の第3号の「薬物代謝」をはじめに、59年の第1号の「尿中の薬毒物の分析Ⅱ」に至るまで56篇の生体内微量薬毒物、幻覚剤、覚醒剤代謝および検出に関する多くの優れた学説記事をお寄せ下さって、当ケミカルタイムスに格別のご支援を賜っており

ました科学警察研究所の丹羽口徹吉先生の突然の訃報に接し、ただ驚きかつ深い哀惜の涙にくれた次第でございます。享年54才と伺いましてご逝去のあまりにも早すぎたことと存念致しております。紙上をお借りして慎んでお悔み申し上げます。

本号には多田先生の「アルキルラジカルの付加、異性化反応(Ⅲ)」をはじめ、前号に続いて電信電話公社 厚木電気通信研究所の諸先生の「半導体薬品の供給自動化(2)」他の興味ある数々のお話を掲載させて頂きました。

末筆ですが厚くお礼申し上げます。

〈山田記〉



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地
電話 (03) 279-1767

編集責任者 山田 博 昭和59年4月1日 発行