

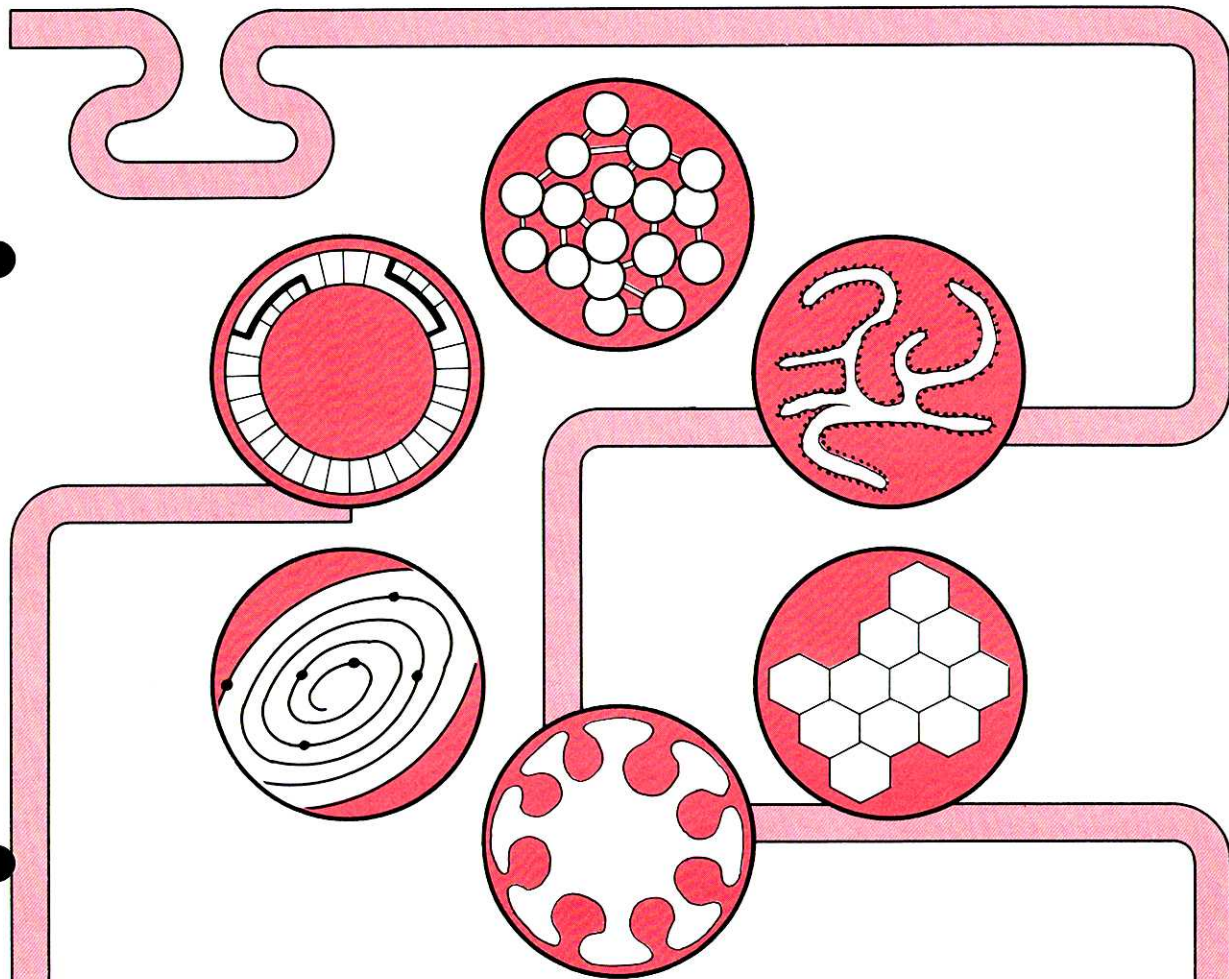
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1984年 No.4 (通巻114号)



目 次

植物の自己防禦物質(Ⅰ).....	静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓	2066
——植物界での専守防衛論への一石——		
光学活性ラクトンの合成(Ⅰ).....	東京大学工学部合成化学科 教授 工学博士 吉 川 貞 雄	2068
——酵素と不斉金属錯体触媒の対比——		
私の古生物誌(2).....	千葉県衛生研究所 医学博士 福 田 芳 生	2074
——恐竜の卵——		
化合物の番号と記号(XI).....	株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭	2079
薬学ゆかりの外国人(16).....	日本薬史学会 薬学博士 根 本 曾代子	2082
——ランガルト Alexander Langgaard——		

編集後記.....		2084
-----------	--	------

植物の自己防禦物質 (I)

——植物界での専守防衛論への一石——

静岡大学農学部 教授 農学博士 水野 卓

I. 緒 言

II. 「植物→他植物」作用物質

III. 「植物→昆虫」作用物質

IV. 「植物→微生物」作用物質

V. 「植物→動物」作用物質

VI. 「海藻→他生物」作用物質

あとがき

I. 緒 言

自然界で植物は、発芽した場所から移動することなく一世代を終る。従って、その生育に当って、根をおろした場所の土壤環境、気象条件など物理的なストレスとともに、同種および異種植物との競合、それに加えて昆虫、動物、微生物などからの攻撃に対しても何らかの対応をしなければ、到底生き残れない。根をおろしたら動けない植物は、外敵から身を守るために、種々の生理活性を有する化学物質を常時および適宜生産していることが見出され興味を呼んでいる。植物の自衛機構について分子レベルで解明が進んで来ている。微生物界での抗生物質生産、高等動物体での免疫機能と比較しながら、植物が示す自己防禦機能を生理活性物質を通して大観するとき、その多様さには驚かされる。植物が生産する生理活性物質の発見が、新規の殺虫剤、殺菌剤、除草剤、植物ホルモン剤など無公害の有機農薬の開発研究に大きく貢献して来たことは周知の通りである。もう一方では、新しい生理活性物質は医薬品への応用に多くのヒントを提供してくれるものと期待される。

II. 「植物→他植物」作用物質

ある植物が生産する化学物質によって、他の植物の生

長が抑制される現象は多数見出されている。かかる拮抗作用(Antagonism)をアレロパシー(Allelopathy)と呼んでいる。ある草原で特定の植物だけが繁茂したり、山野で独立した純林を形成したりして、その周辺部では他の植物の生長が著しく阻害される。阻害物質が葉や果実で生産され、土壤中に蓄積するためであり、また、根から直接放出されて他植物の侵入を防いでいることが証明されている(表1)。分解されにくい阻害物質が土壤に蓄積されると、その作物自身も連作できなくなり、所謂、忌地現象の原因となる。陸稲におけるp-Hydroxy-cinnamic acid[36]、リンゴの忌地における有害成分は Phlorizin[39]が土壤中で分解されてp-Hydroxy benzoic acid[40]などフェノールカルボン酸になるためであり、またモモの忌地成分は葉や根に含まれる Amygdalinの分解産物HCN, Benzaldehyde, Benzoic acidによるものとされている。強い忌地性果樹であるイチジクの葉や根から Psoralene[41]が見出されている。

植物に含まれる生長阻害物質の中で、根や茎の伸長、発芽、開花を抑制する種々の物質(フェノール成分、フラボノイド、クマリン類など)が多数単離され、構造と活性について研究されているが省略する。

表1 「植物→他植物」作用物質

生長阻害成分 〔構造式〕	生産植物 (部位)	作用植物	生長阻害成分 〔構造式〕	生産植物	作用植物
テルペノイド			Matricaria ester [23]	ヒメジヨオン	
Camphene [1]	ヨモギ(葉)	カラスムギ	Lachnophyllum ester [24]	キク科植物	他の植物
Camphor [2]	サルビア(葉)	ダイコン	2-trans, 8-cis-Matricaria ester [25]		
Limonene [3]	"	ハマチャヒキ	フラボノイド		
1,8-Cineol [4]	"		Isoflavonoid [26~32]	アカクロバー (全草)	雑草
α及びβ-Pinene [5,6]	"				
trans-Cinnamic acid [7]	グアユー	他の植物	Trifolirhizin [33]		
Juglone [8]	クルミ(果実, 樹皮)	雑草	アルカロイド		
Sesquiterpene [9~11]	ユーカリ	雑草	Hordenine [34]	大麦	雑草
Nagilactone A~F [12~17]	ナギ(葉, 果実, 根皮)	他の植物	Gramin [35]	"	
Inumakilactone A~C, E [18~20, 21]	イヌマキ(葉)	他の植物	その他		
ポリアセチレン類			p-Hydroxy cinnamic acid [36]	陸稲(根)	陸稲(忌地)
cis-Dehydromatricaria ester [22]	セイタカアワダチソウ (地下茎)	雑草	Lycoricidinol [37]	ヒガンバナ(球根)	イネ, エンバク
			Lycoricidine [38]	"	



Camphene

[1]



Camphor

[2]



Limonene

[3]



1,8-Cineol

[4]



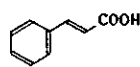
α-Pinene

[5]



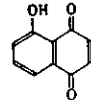
β-Pinene

[6]

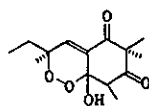


trans-Cinnamic acid

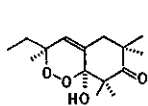
[7]



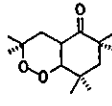
Juglone [8]



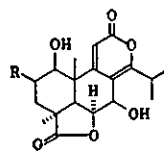
[9]



[10]

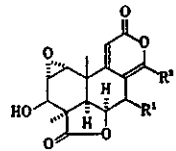
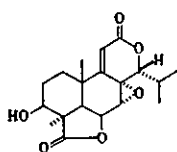


[11]



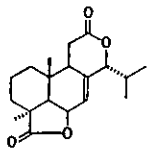
R=H Nagilactone A [12]

R=OH Nagilactone B [13]

R¹=OH, R²=CH(CH₃)₂ Nagilactone C [14]R¹=H, R²=CH₂CH₃ Nagilactone D [15]

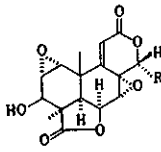
Nagilactone E

[16]

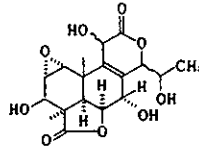


Nagilactone F

[17]

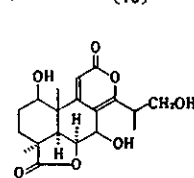
R=CH(CH₃)₂ Inumakilactone A
R=CH=CH₂ Inumakilactone B

[18], [19]



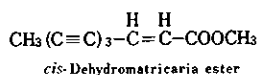
Inumakilactone C

[20]



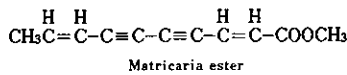
Inumakilactone E

[21]



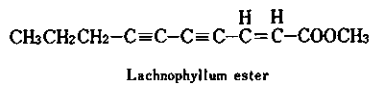
cis-Dehydromatricaria ester

[22]



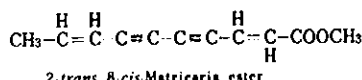
Matricaria ester

[23]



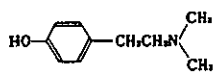
Lachnophyllum ester

[24]

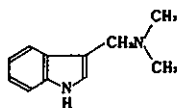


2-trans, 8-cis-Matricaria ester

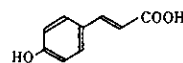
[25]



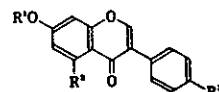
Hordenine [34]



Gramin [35]



p-Hydroxy cinnamic acid [36]

R¹ H R² H R³ OCH₃ Formononetin

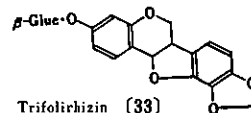
[26] H H H OH Daidzein

[27] H H H OH Daidzein glucoside

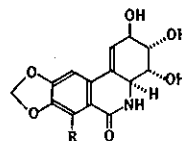
[28] β-Gluc. H OH Ononin

[29] β-Gluc. H OCH₃ Genestein

[30] H OH H Biochanin A

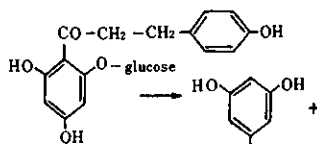
[31] H OH OCH₃ Biochanin A[32] β-Gluc. OCOCH₂CO₂H

Trifolirhizin [33]

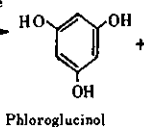


R=OH Lycopodium [37]

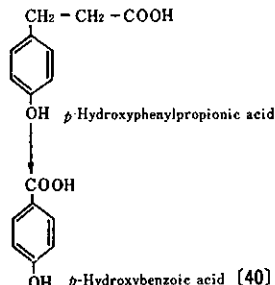
R=H Lycopodium [38]



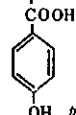
Phlorizin [39]



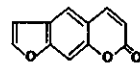
Phloroglucinol



p-Hydroxyphenylpropionic acid



p-Hydroxybenzoic acid [40]



Psoralene [41]

図 Phlorizin の土壤中での分解

光学活性ラクトンの合成 (I)

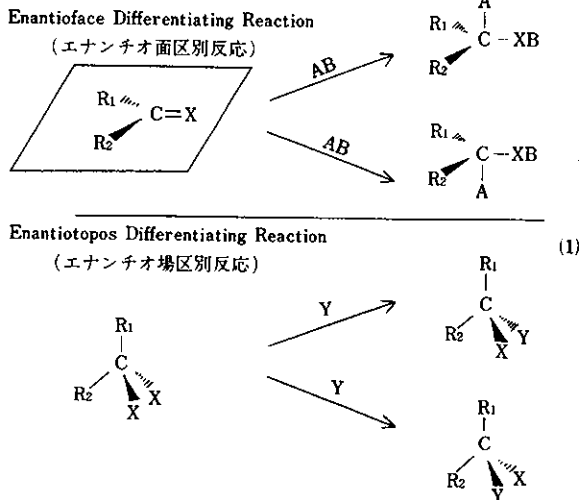
——酵素と不斉金属錯体触媒の対比——

東京大学工学部合成化学科 教授 工学博士 吉川 貞雄

同 工学博士 碓屋 隆雄

一はじめに

光学活性ラクトン類はそれ自身が多くの天然物および生理活性物質等のキラルシントンとして有用な化合物の1つであること、および同時に容易に開環することで非環状キラルシントンに転換できることからその利用価値は高い。さらに工業的には香料の原料として多量に使われており、したがって、これを高い光学純度で合成することは合成化学的にも工業的にも意義深い。光学活性ラクトン類は一般的に糖やテルペン類を不斉源とし誘導されているが、近年プロキラル又はメソ型の化合物のように対称面をもつ分子を出発物質とし、その化学的に等価な2つの官能基の一方を選択的に変換することで、もともと潜在的に不斉である基質を光学活性体へ導くという式(1)に示すような、いわゆるエナンチオ場区別反応による不斉合成反応が注目されている。原理



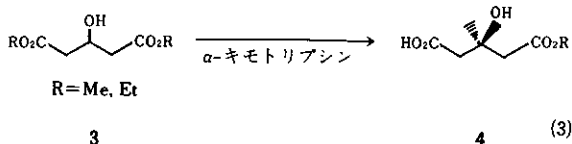
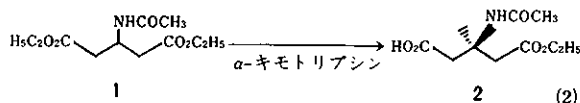
的には、等価な官能基はキラルな試薬との相互作用で基質に特定の配向やコンフォーメーションをとらせるようにすれば、これらの2つの官能基の区別が可能である。しかし、通常の合成手段では簡単にはいかない。近年酵素反応においてはこの両者が厳密に区別されていることから酵素を触媒として有機合成に用いること、および酵素を範とする合成反応の開発の機運が高まってきた。本稿では、光学活性ラクトン合成の観点からこの興味深い課題にアプローチしている 1) 酵素、微生物等を有機合成

のスケールで用いる研究 2) 合成化学的に反応をデザインする研究 3) 我々が最近見出した不斉金属錯体触媒を用いる研究について、それぞれ比較対照しながらまとめてみる。

1) 酵素および微生物による反応¹⁾

化学的に等価な2つの官能基を酵素は高い選択性で区別できることはTCA回路* (トリカルボン酸サイクル)の研究ではじめて見出され、その後“3点吸着説”でその立体化学的考察が行われたが、それ以来同様な能力をもつ酵素およびそれによる反応例は多く見いだされてきた。しかし、この酵素のもつ高い区別能力が有機合成反応へ触媒として利用されたのは、酵素のもつ多くの不利な点が克服された最近のことである。²⁾

さて、プロキラル又はメソ化合物から光学活性ラクトン類への転換に限ってみると、 α -キモトリプシンは β -アセタミドグルタル酸ジメチルエステル²⁾ 1、 β -ヒドロキシグルタル酸ジメチルエステルおよび、 β -ヒドロキシグルタル酸ジエチルエステル 3 のエナンチオトピックな2つのエステル部位の pro-(S)-エステル部分を選択的に加水分解し、半エステル 2 と 4 を与える。³⁾ (式(2)、(3)) プタ肝臓エステラーゼ(PLE) もまた β -ヒドロキシ



β -メチルグルタル酸ジメチルエステル 5 の選択的な半エステル 6 への加水分解の触媒となる。⁴⁾ 6 をさらに還元し、閉環ラクトン化することで 7 が得られる。

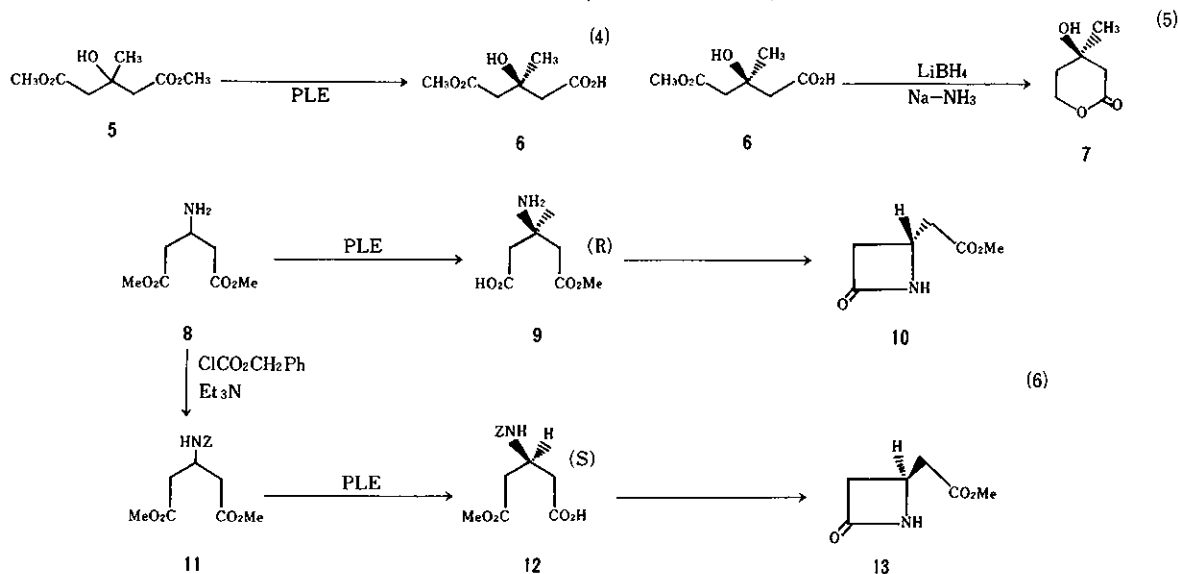
大野らは PLE が β -アミノグルタル酸ジメチルエステル 8 の pro-(R) エステル部分を選択的に加水分解して得られる半エステル 9 を原料として、 β -ラクタム合成の新

* 堀井三郎、松浦輝男、清水洋一著「酵素反応とその機構」参照

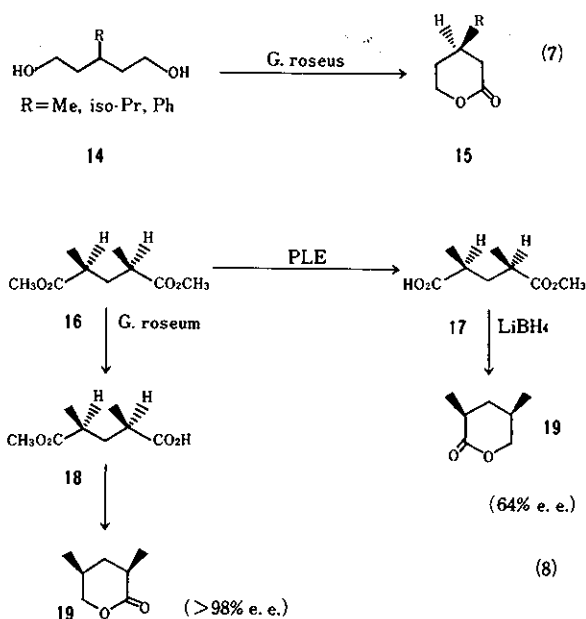
** 酵素および微生物のもつ能力は広汎で他分野での研究はさらに古く、最近では固定化酵素等新技術の開発で、工業的に用いられている例がある。

しい方法を見出している。⁵⁾この際 8 のアミノ基にか
き高い置換基 Z (CO₂CH₂Ph)を導入した 11 は PLE で加
水分解され逆の絶対配置の半エステル 12 を与え、さら

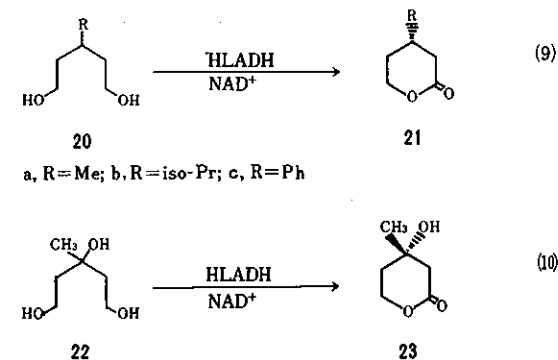
に最終的に 10 とは逆の絶対配置の β-ラクタム 13 へと
導くことができ酵素のもつ基質特異性をうまく利用した
合成反応である。



以上のような酵素とは別に、同様な区別能力をもつ微
生物もプロキラル 14 およびメソ型 16 の基質に対し、
選択的に加水分解を行い半エステルを与え、それらはさ
らに還元反応によりラクトンへと導くことができる。^{6), 7)}
式(8)は PLE と *G. roseum* とを比較した例で、互いに逆
の絶対配置のラクトンをそれぞれ与える点で興味深い。



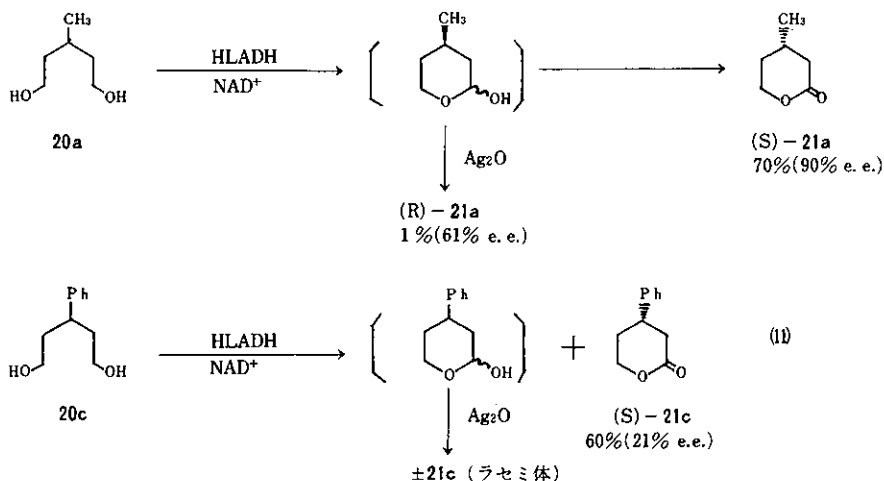
最近 J.B. Jones らは馬肝臓アルコール脱水素酵素(HLADH)
がプロキラルなメソ-ジオールの脱水素反応によるラ
クトン生成反応に高い選択性を示すことを見出した。
HLADH は市販されている NAD⁺ を共触媒として、アル
コール-ケトンの oxido-reduction 反応を触媒すること
からアルコールの酸化反応と同時にケトンの選択的還元
反応にも有効に利用されている。プロキラルの1,5-ジオー
ル(20a-c)のエナンチオトピックな2つのヒドロキシメ
チル基の pro-(S)-基を選択的に酸化し、相応するラク
トンを与える。⁸⁾ 置換基が R=Me, iso-Pr, Ph 基の場合それ
ぞれ 90%、25%、21%の光学純度で (S) 体のラク
トンが生成する。(式9) R,R'=Me, OH の場合14%で (S) 体
ラクトンが生成する。(式10) 反応を詳細に検討すると反応



速度はいずれの場合も非常に遅く、反応系中にラク
トンと同時にヘミアセタールが多量に検出されること。このヘ
ミアセタールを Ag₂O で酸化して得られるラクトンの絶対

配置が反応で得られるラクトンとは互いに逆の絶対配置のものが過剰に生成すること等がわかった。このことは反応がジオールのエナンチオ場区別反応によるヘミアセタールの生成、さらに生成したヘミアセタールの異性体

間での速度論的分割の2ステップで進行していて、その際、2段目の速度論的分割も選択性を決定する重要なステップであることを示している。しかし、選択性の点で



メチル置換体以外のジオールに関しては、改善の余地が残されている。HLADH はさらに1,2-および1,3-のメソ型ジオール 24、26 に対しては効果的に働きほぼ 100% に近い選択性でラクトン 25、27 を与え、合成化学的に

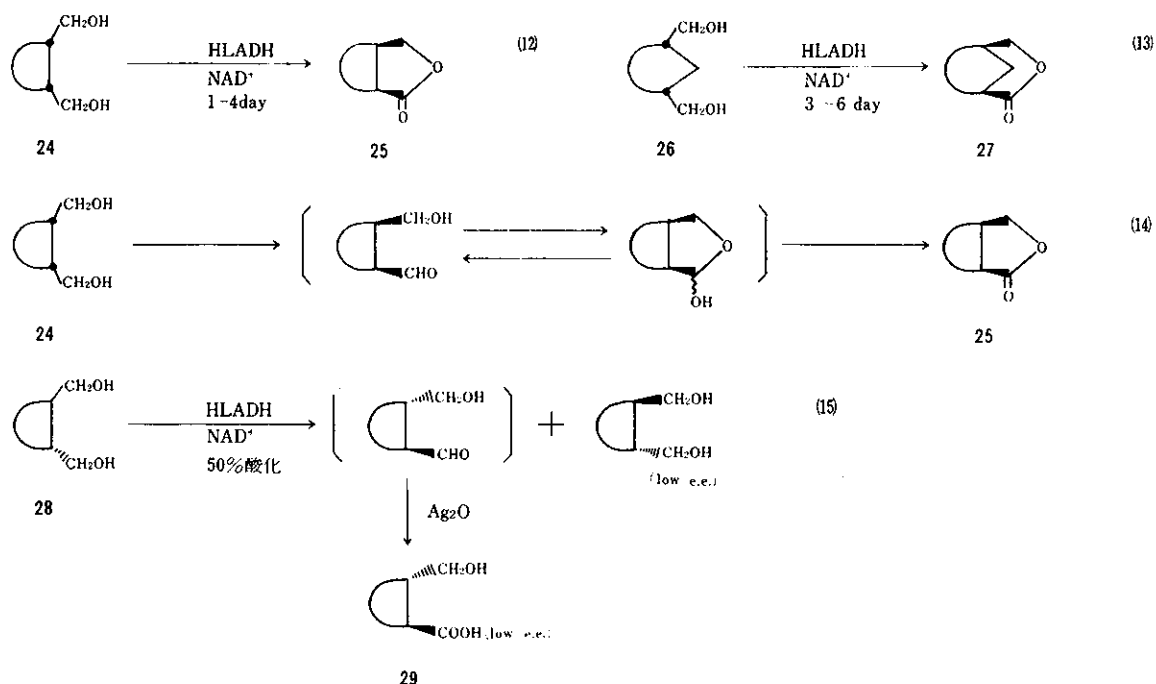
も利用価値の高い反応と言える。(式12、13)^{9),10)}結果を表1,2に示す。メソ-ジオールの反応も、中間にヒドロキシアルデヒドがまず生成し、次いでヘミアセタールに転換して、それがラクトンへと導かれるという前述のプロキラルなジオールの場合と同様な2段階機構で進行している(式14)。HLADH はトランス-ジオール(ラセミ体) 28 に対しては、選択性をほとんど示さないことが、反応を途中で止め生成するラクトンと、中間体のヒドロキシアルデヒドの酸化によって生成するヒドロキシ酸 29 が低い e.e. であることから明らかとなった。(式15) これは、酵素のもつ基質特異性が顕著に現われた例と言える。

表1 HLADHによるメソ-1,2ジオールの酸化

product	yield, %	e.e. %
(+)-(1S, 2R)	79	100
(-)-(1S, 6R)	80	100
(+)-(1S, 2R)	72	100
(+)-(1S, 2R)	90	100
(-)-(1S, 2R)	68	100
(-)-(1R, 2S)	71	100

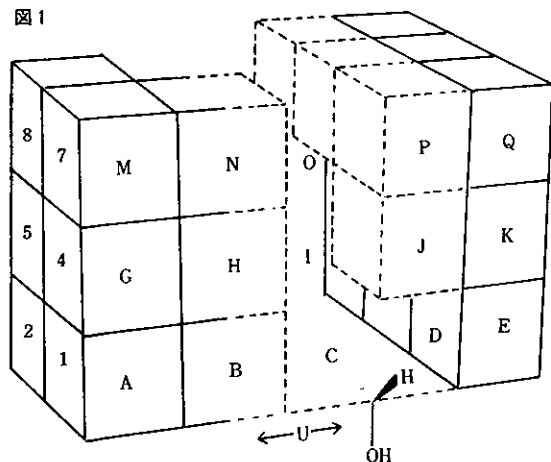
表2 HLADHによるメソ-1,3ジオールの酸化

product	yield, %	e.e. %
(+)-(1S, 5R)	81	100
(+)-(1S, 5R)	76	100
(-)-(1S, 5R, 7R)	42	100



Jones 等はこれら一連の HLADH/NAD⁺ によるジオールの酸化反応の立体化学に対し、cubic space section モデルを提案し、反応の立体選択性の予測に成功している。¹¹⁾ すなわち HLADH のアミノ酸配列と、HLADH とその関連物質の X 線構造解析の結果、および酵素反応の速度論的研究をもとに図 1 のように活性点付近 (Zn を活性中心におく) を一辺 1.3Å の立方体格子に分割し、基質

図 1



〈Cubic Space Section モデル〉

一辺 1.3Å の立方体、水素のやり取りは、Cl, D1 の交点の下側で行う。実線部は禁制部分、破線部は制限部分。下側(U)の部分は禁制部分、図面の前方は補酵素がくるため禁制部分。空いている部分に基質を取り込む。(詳細については ref¹¹⁾ を参照)

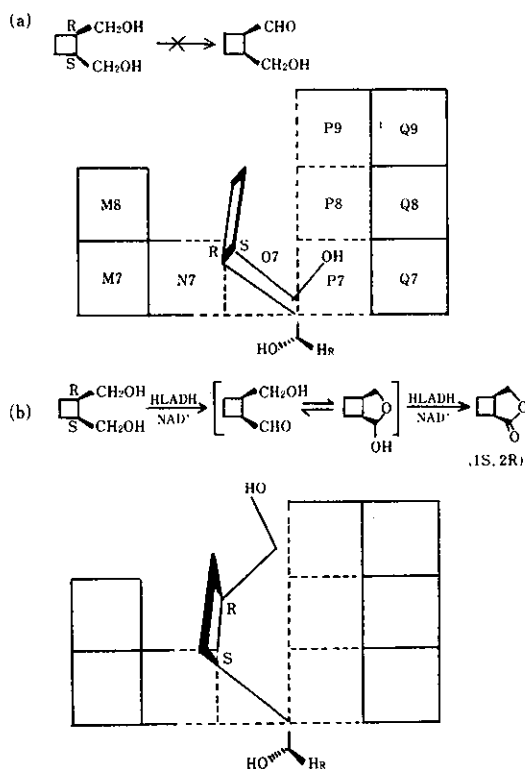
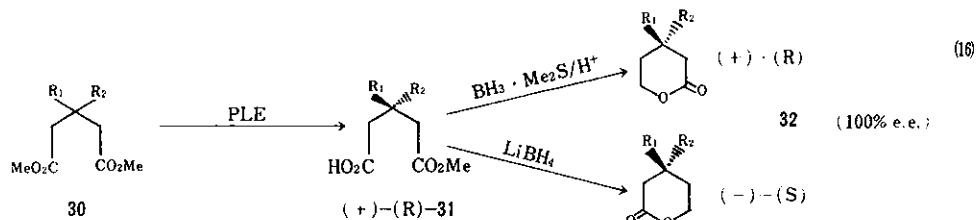


図 2 シクロブチルメソジオールの脱水素反応
図 1 の右側からみる。

をとり込む際に基質が入ることのできる部分と入れない部分、入れるが制限される部分とに区別し、基質が制限部分に入る場合は反応速度が低下し、禁制の部分に入る場合は反応は実質的に起きないとした。このような考え方からメソ ジオールの立体選択性および、反応速度の関係を合理的に説明することができた。例えば、シス-1,2-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブタンの場合 pro-(R)-のヒドロキシメチル基が活性点に近づく場合、シクロブタン基の C(3) と C(4) の部分が下側の禁制の部分に入り込むためこの方向では反応は起きない。一方 pro-(S)-のヒドロキシメチル基が活性点に近づく場合、すべてが許される部分に入り込むため、反応はこの方向で進行し

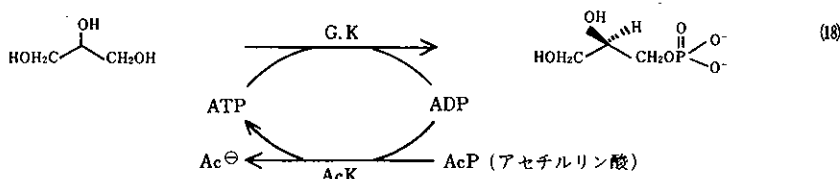
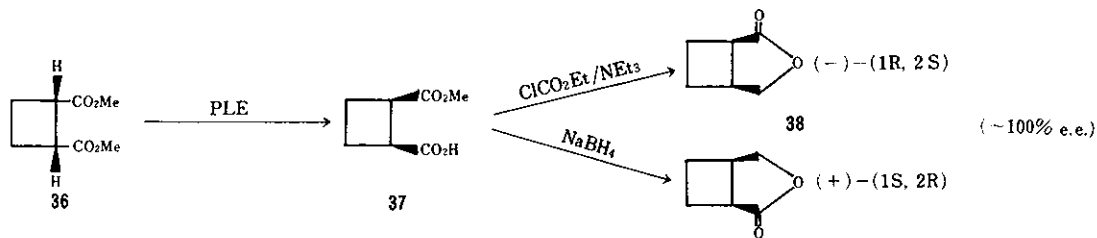
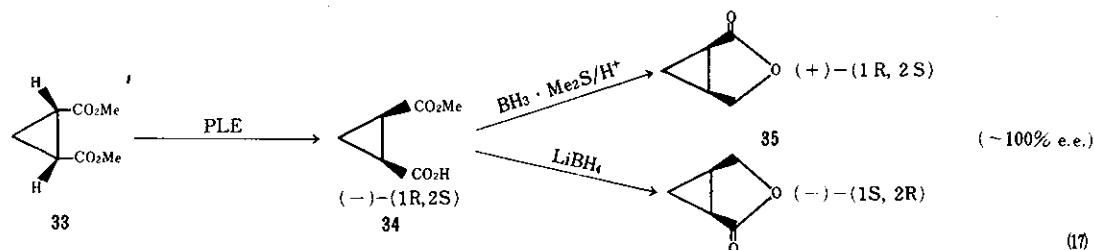
(1S, 2R)体のラクトンが生成する。^{9) 10)} ジオールの酸化だけでなく、ケトンの還元反応にもよく適用され、反応の予測に有効に使われている。¹²⁾

最近さらに Jones らは、HLADH が比較的高価な NAD⁺ を共触媒として用いることからこれを必要としない、前述の(式3、6、8)のように PLE を用いて各種ジカルボン酸エステルの選択的加水分解で 100% 近い光学純度で得られた半エステルを化学的な操作で、絶対配置の異なるラクトンを作り合わせるのに成功した。酵素と合成反応を巧みに組み合わせることにより反応の利用価値が高められた。¹³⁾ まず、3-置換のグルタル酸ジエステル **30** は PLE により前述のように pro-(S)-のエステル部分が選択的に加



水分解し半エステル **31** を与える。これはその後2通りの還元方法を使うことで互いに逆の絶対配置のラクトンへと導かれる。(式16) 同様にメソ-1,2-ジカルボン酸ジエステルに対しても pro-(S)-の官能基を選択的に加水分解

し、半エステル **34**, **37** を与える。これは、さらに化学的還元操作により互いに逆の絶対配置のラクトンへ導かれる、その際環員数により、異なる還元操作を行なう¹⁴⁾ (式17)



ラクトン生成とは多少異なるがトリオール等の等価な2つの1級水酸基を区別している例も知られている。

Whitesidesらは、ATPとグリセロール転移酵素(G.K)およびアセテート転移酵素(AcK)を組み合わせて定量的にグリセロールからL-グリセロール-3-リン酸を得ている¹⁵⁾(式18)又、前述のHLADHはグリセリンを選択的に酸化しグリセルアルデヒドを与える。これは直ちにリン酸ヒドロキシアセトンとアルドラーゼにより縮合し、L-ソルボース-1-リン酸へと導かれる。¹⁶⁾これらの反応を合成化学的に利用するには、多少問題を含んでいるが、生成物の利用価値が高いものであれば光学活性グリセルアルデヒドの合成方法としてこの種の酵素反応も注目できる。

以上のように酵素あるいは微生物の持つ基質特異性や高い反応選択性に着目した反応が合成反応として大きな地位を占めつつあるがそのもう一つの原因として、反応が常温、常圧で行われ、不必要な化学薬品を用いない点にもある。しかしその反面、酵素自身も高価であり、さらにNAD⁺のような高価な共触媒を必要とすること、酵素ではかさ高い基質が反応の場にとり込まれないこと、微生物では疎水性の高い基質では反応しない事など不利な点も多い。

そこで合成化学的に酵素が行うような反応がデザインできれば不斉合成反応として重要な反応となりうる。以下に合成化学的なアプローチを紹介する。

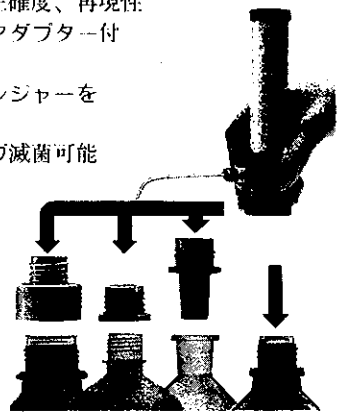
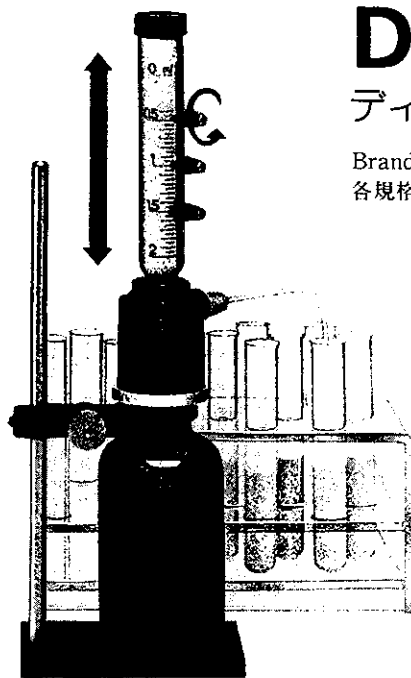
臨床検査・生化学実験の 正確な連続分注・ピペッティングは BRANDで



Dispensette® ディスペンセツテ

Brand Dispensette®は、分注に関するあらゆる問題を解決しました。各規格試薬びんに、直接取り付けられるボルトトップ型分注器です。

- 精密研摩されたホウケイ酸ガラス製シリンダー、超精密バルブにより、高い正確度、再現性
- 各規格のネジ口びん用アダプター付
- 高い耐薬品性
- 指針をセットし、プランジャーを上下するだけ
- そのままオートクレーブ滅菌可能



詳細はパンフレットをご請求下さい。

BRAND



関東化学株式会社 試薬事業本部 機材課

〒103 東京都中央区日本橋本町3-7
〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地

☎03(279)1755
☎06(231)1672

私の古生物誌(2)

——恐竜の卵——

千葉県衛生研究所 医学博士 福田 芳生

生命維持装置を完備した有羊膜卵

恐竜はヘビやワニ、カメと同様、爬虫類の仲間です。爬虫類の大部分のものは卵によって繁殖します。ここで大部分のものと言ったのは、ある種のウミヘビやマムシのように原始的な子宮を持っていて、体内で卵が孵化し、母体から栄養分の供給を受けて生まれて来るものがあるからです。

この爬虫類は、今から3億年以上昔の石炭紀に初めて地上に姿を現わしました。石炭紀というのは既に皆さんも御存知のように、大木のようなシダやトクサがうっそうと茂り、昼なお暗い密林を形成した時代です。

それらの植物が地中で長い時間の後に石炭に変わり、世界各地に厚い炭層となって残っています。両生類から進化した爬虫類が、その当時の湿った大地に第一歩を踏み出したのです。この初期の爬虫類の卵は大形の卵黄を持ち、胎児の原基になる胚(いわゆる生命体)、羊膜腔と尿膜腔の2つの袋を有し、卵の外側は厚い皮革様の漿膜によって保護されていたことでしょう(図1)。卵は多分、ピンポン玉のように弾力に富んだものであったに違いありません。

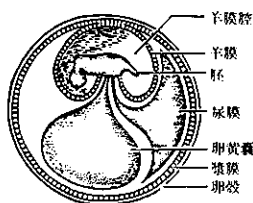


図1 有羊膜卵を模式的に示す



図2 最古の有羊膜卵の化石

卵の中で最も重要な胚は海水に似た成分を含んだ羊水に浸っていて、卵黄から栄養分の補給を受けていました。発生が進むに従って胚の代謝能が活発となり、その際の老廃物は尿膜腔に棄てられました。このような卵を有羊膜卵と呼びます。有羊膜卵は言うなれば、生命維持装置を完備した小型宇宙船のようなもので、厳しい陸上の環境に耐えられるように設計されていました。

卵は太陽熱によって適度に温められ、やがて胚は親のミニチア版になるまで發育し、孵化したのです。このような初期の有羊膜卵は未だ石灰化した卵殻を持っていませんでした。そのため、初期の有羊膜卵は化石として残ることができなかったのです。ですから、今迄お話したのは、あくまで学問的な仮定に基づいたものなのです。

その後、数千万年の時間が経過して、古生代末の二疊紀(今から2億8千万年~2億4千万年以前)になってようやく硬い石灰質の殻を持った有羊膜卵が出現しました(図2)。

この最古の有羊膜卵は、悪夢のような第二次世界大戦が始まった年に、ローマーとブライスの2人の古脊椎動物学者によって、テキサス州の赤色岩層から発見されたものです。大きさは現代のニワトリの卵ぐらいありました。

はるか3億年以上昔の古生代後半に姿を現わした爬虫類は、次第に勢力を増して、鈍重なガマの化物のような両生類を駆逐していきました。

恐竜の卵の発見

中生代(今から約2億年以前)に入って、遂に恐竜が登場して来ました。恐竜という名称から私達は、すぐに大きな動物を頭の中に想い浮かべますが、この恐竜は最初から大形であったというわけではありません。温暖な気候の続いた中生代中期以降から大型化して来ます。

さて、図体の大きな恐竜は、一体どんな方法で繁殖していたのか、専門家の間でもいろいろ議論されていたのですか、さっぱり見当がつきませんでした。その謎が解けたのは、今から61年前の太陽がジリジリと照りつけるゴビ砂漠の暑い7月上旬の午後のことです。この日、アメリカのアンドリュース博士を隊長とする古生物調査隊がモンゴルの首都ウランバートルから500キロほど南に行った、バヤン・ザクの炎の崖から約8千万年以前のプロトケラトプスの産卵場を発見したのです。化石化した卵は同心円状に並んでいました(図3)。それらの卵の中には、幼いプロトケラトプスの骨格が入っているものもありました。多分、孵化しかけたものであったのでしょう。

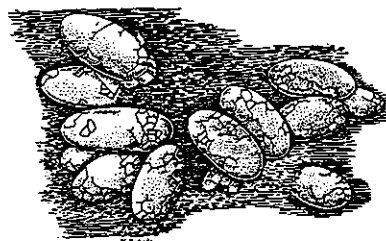


図3 バヤン・ザクの“炎の崖”から発見されたプロトケラトプスの卵化石。卵の大きさは長径20cmほどある

想像するに、プロトケラトプスの雌は卵を生んだ後に砂をかぶせて、太陽熱で孵化させたことでしょう。この産卵場跡から、頭蓋骨を叩き割られた小型の肉食性恐竜が発見されています。これは卵を盗みに巣の中に入って、プロトケラトプスの親に見つかり、蹴り殺された哀れな犠牲者と考えられています。

かつてプロトケラトプスの産卵場であった炎の崖というのは、ゴビ砂漠に太陽が没する時、その残照を浴びて崖の岩肌がメラメラと燃え立つように見えることから、アンドリュース隊が名付けたものです。この炎の崖は恐竜の研究に新たな火を点じたということでも、恐竜に興味を持つ者は誰しも忘れ得ない場所となっています。

アンドリュース隊の発見以降、世界各地のジュラ紀や白亜紀層から続々と恐竜の卵が見つかっています。私は一度、この歴史的なバヤン・ザクにある炎の崖を訪れてみたいものだと思っていました。

遂に恐竜の卵を入手する

この私の切なる願いが通じたのでしょうか、国立科学博物館からゴビ砂漠より産出したというプロトケラトプスの卵のカケラをもらったのです。これはまあ言うなれば、棒ほど願えば針ほどかなうの1例です。

このプロトケラトプスの卵のカケラに金を蒸着して、電子顕微鏡にかけてみました(写真1)。卵の表面はザラザラしていて、細かな砂粒が一面に付着しています。卵殻表面の砂粒は産卵場に由来するものでしょう。殻の厚さは1ミリ弱で、薄い石灰板が重なり合っていてできています。

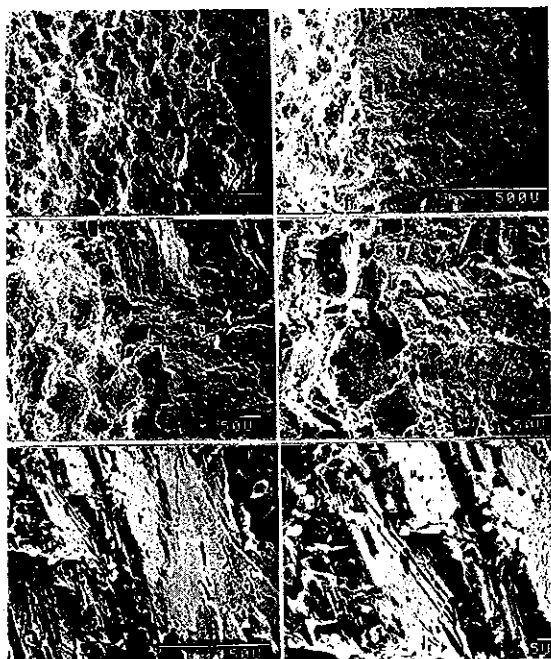


写真1 プロトケラトプスの卵殻の表面及び断面

殻の表面に細かな砂粒が付着し、殻本体は多数の薄い石灰板より構成されている(Uは μm を示す)

プロトケラトプスの卵の殻を電子顕微鏡で観察していると、いろいろなことが頭に浮んで来ます。61年前、アンドリュース隊がバヤン・ザクの炎の崖に到着する迄、いかに辛酸をなめたことか、そして世界で初めて恐竜の卵を手にした瞬間、いかにその喜びが大きかったかというようなことが電子顕微鏡の画面と重なって、思わず時間の経過するのを忘れるほどでした。

私につきが廻って来たというのでしょうか、今度は大形の草食性恐竜ヒプロサウルスの卵化石が手に入ったのです。先述のプロトケラトプスも草食性恐竜ではありますが、体長2メートル前後の小形種です(図4~5)。

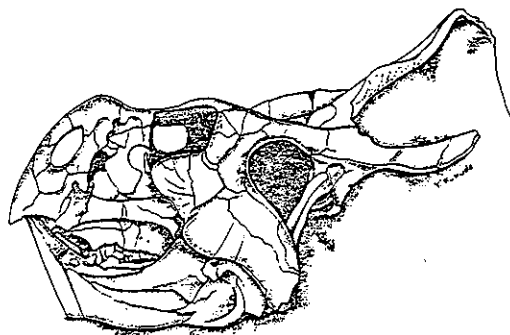


図4 バヤン・ザクの「炎の崖」から産出したプロトケラトプスの完全な頭骨化石

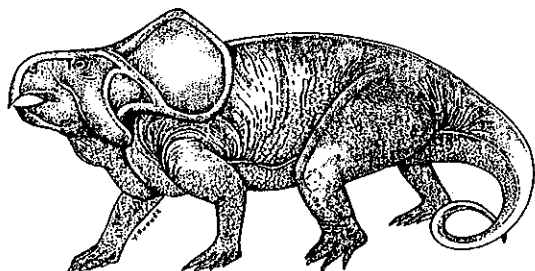


図5 プロトケラトプスの復原図

それは全く偶然としか言いようが無いのですが、東京に出掛た折りに、私の友人が経営している化石の標本店に久しぶりに立寄ったところ、「丁度良い所に来てくれた」「今フランスから恐竜の卵が着いたところなんだ」。「物はこれなんだが、種類がわかるとありがたいのだが」とたずねられたのです。見ると、傍のボール箱の中に淡い赤褐色をした丸い岩の塊が入っていました(写真2)。

これが北米あたりのものだと、種類が多すぎて手を焼くのですが、フランス産のものは簡単なのです。私は「産地はフランスのどのあたりですか」と質問しました。「プロヴァンスなんだ」という答えが返って来ました。

現在、フランス南部のプロヴァンス地方は緑豊かな田園地帯となっていますが、今から約7千万年以前の中生代末期には、大きな湖のほとりの恐竜の産卵場であったの

です。その岩山から出てくる大人の頭ほどもある恐竜の卵は、プロントサウルスと近縁の全長10～15メートル前後のヒブシロサウルスのものと考えて、まず間違いありません。私はプロヴァンスという地名を聞いた時、内心ニヤリとしましたが、そこはまあ学者家業をやっている手前、貫録のあるところを見せなくてははいけませんから、さりげなく「そりゃあヒブシロサウルスのものでしょう」と答えました。そこの主人が大変喜んだのは言うまでもありません。



写真2 フランス南部のプロヴァンス地方の岩山から産出した、大人の頭ほどもあるヒブシロサウルスの卵化石

それから交渉の末、写真2の卵の化石から小指の頭ほどのカケラをもらって来ました。電子顕微鏡で観察するには、それで十分なのです。ヒブシロサウルスの卵の殻は厚さが2ミリほどで、大きさの割には薄いということになります。

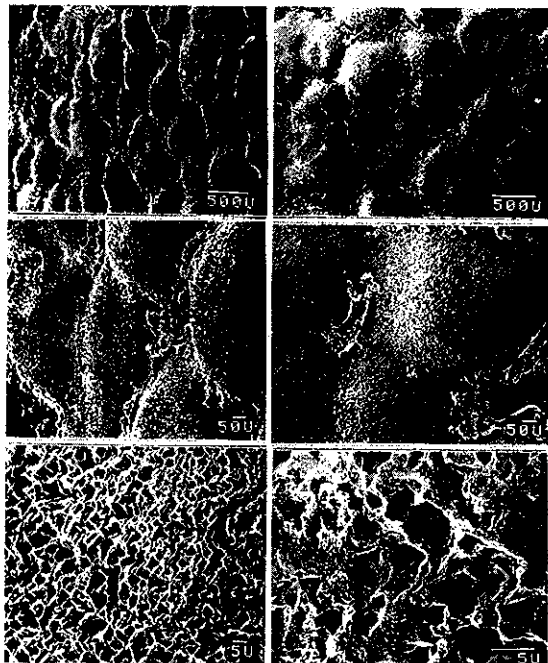


写真3 ヒブシロサウルスの卵殻表面

表面の低い楕円型の隆起は、針状の方解石の結晶からなる円錐型のブロックの底面に当る。呼吸孔は異物によって埋尽され、この写真では不明瞭である (Uは μm を示す)

この卵の殻は、針のような方解石(カルサイト)の結晶が集合することによって構成された、多数の円錐状のブロックからなっています。それらのブロックは、殻の表面に低い楕円型の隆起として認めることができます(写真3)。

殻の内側では円錐の先端部が乳頭状の突起をつくっています(写真4)。卵殻を構成する円錐状のブロックの間に、胎児の呼吸のための穴(呼吸孔)が存在しています(写真5の矢印)。

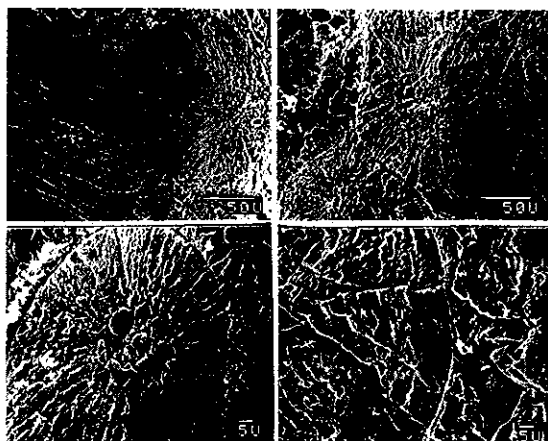


写真4 ヒブシロサウルスの卵殻内側を構成する乳頭状突起(Uは μm を示す)



写真5 ヒブシロサウルスの卵殻断面

写真の左側が卵の外側である。矢印は呼吸孔 (Uは μm を示す)

恐竜の卵の殻は化石化していても、大変割れやすいものです。上方から少し力を加えると、サクという小さな音を立てて割れます。それは、足の下で霜柱が倒れる時の音と良く似ています。恐竜にしても何んにしてもそうですが、もし卵の殻が割れにくかったら、孵化する時、中の子供が殻を割って出てこれないということになります。ですから、卵は方解石の結晶が縦方向に並んだ単純な構造からなっているというわけです(図6)。

余談ですが、同じ石灰質の殻でも、アサリやハマグリなどの殻が割れにくいのは、縦方向に走る石灰層と横方向に走る石灰層の2つからなっているからです。

恐竜の絶滅と異常卵

ところで、ヒブシロサウルスの卵の中には、ひどく割

れにくいものやその反対のものが含まれていることがわかっています。ボン大学のエルベン教授は、電子顕微鏡を駆使して化石の微細構造を調べ、毎年分厚い研究報告を出しています。

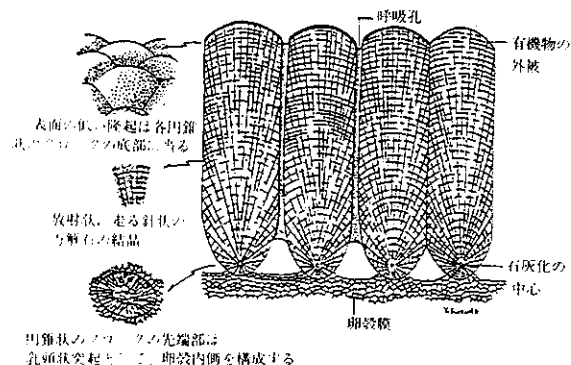


図6 ヒブシロサウルスの正常卵の構造を示す模式図(エルベン、1970より改写)

このエルベン教授はヒブシロサウルスの異常卵を入手し、詳細に検討した結果を多数の美事な電顕写真を添えて論文にまとめています。私は、それを見た時「ほー、こんな卵があるのか」といった吐息が出たものでした。

ヒブシロサウルスの異常卵には、卵殻の厚さが正常なもの2倍以上になっていて、到底孵化し得なかったと思われるものや(図7)、ひどく薄い殻からなっている例などがあります。

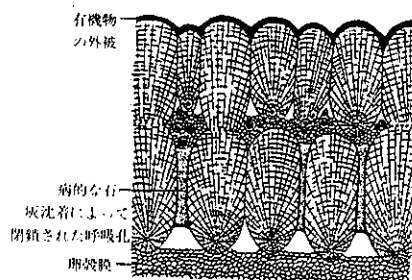


図7 ヒブシロサウルスの異常卵を示す模式図。殻は正常な卵の2倍の厚さに達している(エルベン、1970より改写)

異常卵の中でも、卵殻の厚みの増加したものは、ヒブシロサウルスの脳下垂体から分泌されるヴァゾプレッシンの減少によるのではないかと考えられています。このヴァゾプレッシンというのは、産卵を支配しているホルモンですから、その分泌量が減少すると、産卵は阻害されて、卵が長期にわたって卵管内に止まるので、異常な石灰沈着が起るといわけです。

殻の薄いものは、石灰沈着に重要な意義を持つ女性ホルモンエストロゲンの分泌能の低下が考えられています。

なぜ、このようなホルモン不全が起るのでしょうか。現在、ニワトリの超過密とも言える飼育が行なわれていますが、その際、ニワトリに強いストレスが加わってくるため、ヒブシロサウルスのものと同様な異常卵の出現頻度が上昇して来ます(写真6)。

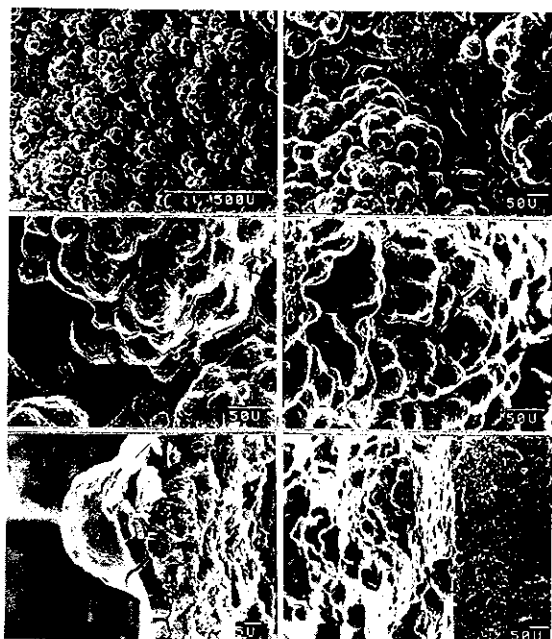


写真6 超過密飼育下の白色レグホンに出現した異常卵の表面及び断面

卵殻表面に過剰な石灰分泌による、不規則な顆粒状構造が認められる(Uは μm を示す)

エルベン教授は個体数の増加と食物の減少というような悪条件が累積した結果、それが大きなストレスになって、ヒブシロサウルスのホルモンバランスを崩したと考えています。

このヒブシロサウルスの異常卵は、時代が新しくなると共に増加して来ることからも、エルベン教授の仮説は真実味を帯びて来ます。ヒブシロサウルスは中生代最後の恐竜であったのですが、この絶滅の原因として異常卵の増加があげられています。

これで恐竜の絶滅の謎が、すっかり解けたというわけではありません。私は、その謎はいつまでも謎のままの方が良いと思っています。将来、絶滅の謎が解き明かされても、恐竜は永久に私達の胸に生き続けて行くことでしょう。

Organics

► for organic synthesis ◀

金属 水素化物

MH,
BH₃·complex,
MAIH₄,
MBH₄, 他

有機金属試薬

有機 Al, B, Zn

東洋ストウファーケミカル社
製造品

有機 Sn

有機 Si

東芝シリコン社製造品

有機 Rh, Ir

有機 Ni, Pd

他

C

アルコキシド

ROLi, RONA,
ROK, (RO)₃Al,
(RO)₃B,
(RO)₄Ti,
他

その他

MNH₂, MN₃
他

関東化学株式会社 試薬事業本部

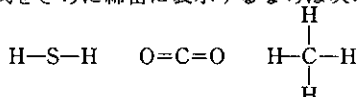
103 東京都中央区日本橋本町4-6 東興ビル 03(663)7631
541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(231)1672

化合物の番号と記号 (XI)

株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 技術士 (化学部門) 松 隈 昭

11. ウィスベッサー線型表記法(WLN)

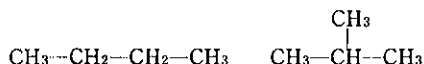
有機および無機化合物を構造式で書きあらわすとき、硫化水素なら H_2S 、炭酸ガスなら CO_2 、メタンなら CH_4 、と表示することができる。これらはおのおのの化合物の分子式であると共に構造式でもある。もっともこれらの構造式をさらに綿密に表示するならば次のようになる。



これらの表示は学生に対する教育的な面での意味はあるが化学者にとって重要な表示法と云うほどのものではない。

これがエタンになると分子式は C_2H_6 、プロパンでは、 C_3H_8 であるのに対し、エタンの構造式は CH_3-CH_3 、プロパンのそれは $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ となる。しかし C_2H_6 や C_3H_8 とかいてエタンやプロパン以外のものはあり得ないので、これらの分子式をもって構造式とすることは事実上不都合ではない。

ところがブタンになると話はちがってくる。 C_4 アルカンとして分子式 C_4H_{10} で表示される化合物にはいわゆるノルマルブタンとイソブタンの2種がある。念のため、これらの構造式を次に示す。



ここにおいて分子式——この場合 C_4H_{10} ——だけを与えても特定の化合物——この場合 n-ブタンとイソブタンのいずれか——を決定できなくなる。

この n-ブタンは上記の構造式あるいはメチレンを二ついっしょにした $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ として文字配列による表記、すなわち線型表記が可能であるし、イソブタンも $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3$ とすることにより、やはり線型表記ができる。これら表記法の拡大運用により大い脂肪族化合物および種の約束のもとで表示される簡単な環状化合物の線型表記は可能となる。

しかし、わずか C_4 の炭化水素において構造式を完全表記するためには $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ や $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ において12字、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3$ において11字を必要とし、決して能率的とは云えない。

一方化学の進歩により新しい化合物がつつぎとつぐられることにより、それらをコンピュータで整理するには簡便な線型表記法がどうしても必要であった。ここで

過去形で表示したのは現在では特殊なディスクの上に規定の筆記具で構造式をかくと、その化合物を記憶するハードウェアで開発され状況はかわってきている。それはともかくとして最初の線型表記法は既に G.M. DYSON により1946年に提案された。IUPAC はこれをもとにして線型表記法の暫定規則をつくり1961年に発表した。これは、そのあとの WLN の原型をなすものであるが、ここではこれ以上の説明は省略し、単に例をいくつか示すにとどめる。(カッコ内は現在の WLN 表示である)

Butane	C_4	(4H)
1-Butene	$\text{C}_4\text{E1}$	(3U1)
Acetic acid	C_2X	(QV1)
Benzene	B6	(R)
Thiophene	B5ZS	(T5SJ)

さて、これと相前後して W.J. WISWESSER は1953年化学構造式の線型表記法について発表している。これをウィスベッサー線型表記法 (Wiswesser Line Notation 略号 WLN) と云う。しかし当初のものは現在の WLN とかなりことなり、むしろ DYSON の案に近い点があった。その後1968年に現在の形の原型になおされ、1975年に改訂されて今日に至っているが、細目においては今なお流動的である。

WLN の表記規則は200条以上あり、且つそれらの何分の一かは2項から10項以上の細則にわかれていて、それらを全部あわせると400項前後になる。これらを完全におぼえないと WLN は書けないことになる。したがって WLN を完全に説明するには大部の書物を必要とし、到底この稿の中で言いつくすことはできないが、ごく簡単に紹介し、例をあげるにとどめる。(成書としては「WLN 化学構造式の線型表示法」E.G. SMITH 著、平山健三、佐々木慎一監訳、南江堂がある。)

まず WLN に使用される記号の種類であるが特殊記号4、数字10、アルファベット26の計40からなる。

すなわち、

$\square$, &, —, /, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, A, B, C, ……X, Y, Z. 但し $\square$ は空欄を意味し、実際にこのような四角を書くことはない。もし書くとすると空欄のかわりに、(ピリオド)を使用する人もいる。& は文字通り英語の and であるが文学的使用とはことなつたニュアンスがある。— はハイフンであるが意味はむしろ括弧と考える方が妥当である。/ は特殊な場合において終りと意味する。以下数字の0, 1, 2, …… があつたあと、アルファ

ベットのA、B、C……となるが数字は連鎖メチレンの数をあらわす場合と□+数字の組合わせでは□の前の部分構造の数を示す場合との二つがある。アルファベットは一つ一つに意味がある。

まずアルファベットの前に空欄□がおかれたとき、環形成原子および環置換の順序を示す。すなわち□Aは第1位、□Bは第2位となる。たとえばベンゼン環への置換で□Bはオルト置換をあらわす。ところが単にアルファベットの文字だけのときは大別して元素をあらわす場合と原子団をあらわす場合および環その他の構造の説明となる場合の三つに分けられる。この中でB、C、F、H、I、N、O、P、Sは本来の元素記号とおおむね同じつかい方をする。但しC、H、N、Oはそれら元素の或る種の表記を部分的にあらわしているにすぎない。元素記号とことなる元素の表記にはE=Br、G=Clがある。また特殊原子の表記としてK=4級アンモニウム、N、X=4級炭素C、Y=3級炭素Cを示す。またM=NH、Q=OH、R=ベンゼン核、V=COすなわちカルボニル、W=O₂(CO₂、SO₂等の二つの酸素原子団)、Z=NH₂を示す。Aは単独ではつかわれない。Dは錯塩を、Lは炭素環を、Tはヘテロ環を示し、これらD、L、TのしめくりはJでおこなう。またUは二重結合をあらわす。

これだけの説明では何が何だかわからないのは当然であるが、それをあえて無視し、以下にいくつかの化合物のWLNを示してみよう。

1. Methane	1H
2. Isobutane	1Y1&1
3. 3-Methyloctane	5Y2&1
4. 3,3,5-Trimethyl-1-6 ethylnonane	3Y2&Y1&1X2&1&1
5. 1-Heptene	6U1
6. 3-Octyne	5UU3
7. Ethanol	Q2
8. 2-Bromoethanol	Q2E
9. Ethanolamine	Z2Q
10. 4-Methyl-3-hexanol	QY2&Y2&1
11. Acetone	1V1
12. Acetic acid	QV1
13. n-Butyl acetate	4OV1
14. 1-Chloropropane	G3
15. 3,3,3-Trifluoro-1-propanol	Q2XFFF
16. Difluoromethane	F1F
17. Bromoform	EYEE
18. Tetrachloromethane	GXGGG
19. Ethylamine	Z2
20. Diethylamine	2M2
21. Triethylamine	2N2&2
22. Tetraethylammonium bromide	2K2&2&2 &E
23. Benzene	R
24. Ethylbenzene	2R
25. m-Xylene	1R C1
26. p-Cymene	1Y1&R D1

27. Phenol	QR
28. Propiophenone	2VR
29. p-Chloroisobutyrophenone	GR DV1Y1&1
30. Cyclohexane	L6TJ
31. Cyclohexanone	L6VTJ
32. Caprolactam	T7MVTJ
33. Naphthalene	L66J
34. 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone	L66 BV EVJ CG DG
35. Phenanthrene	T B666J
36. Benzoic acid	QVR
37. Pyridine	T6NJ
38. Piperidine	T6MTJ
39. Thiophene-2-carbonitrile	T5SJ BCN
40. Pyrene	L666 B6 2AB PJ

以上示した40例から、この規則は推測できるものもある。たとえば上記の□~Zの40字の配列で後のものほど優位と定義し、優位のものをできるだけ表記の最初の方にもって行くようにする。たとえば8.の2-BromoethanolはBr=E、CH₂CH₂=2、OH=Qの表示においてE2QでなくQ2Eとするのが正しい。同様に9. EthanolamineにおいてQ2ZでなくZ2Qとするのが正しいと云うようなことである。また環状化合物の場合L又はTではじまり、環の構成元素数とC以外の異節元素を表示してJでしめくると云うようなことである。これらを見ると多くの場合その名称にくらべてWLNは簡潔な表記法になっていることがわかる。但し40. Pyreneのような多環縮合の場合はWLNの方がかえって長くなるが、これはいたし方のないことだろう。WLNの特徴はこの簡潔性のみでなくコンピューターで検索したとき特定の官能基や部分構造をもった化合物をとり出せることにある。たとえば1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、アルコール基、カルボニル基、塩素、臭素はそれぞれZ、M、N、Q、V、G、Eの文字をひろい出せば確実にとり出せるしアニリン、フェノール、カルボン酸、エステル、アミド等もZR(またはRZ、以下同様)、QR、VQ、VO、VZをひろい出すことにより全部チェックできる。

しかし化合物をWLNで表記してそれを数字や文字の順に配列したとき必ずしも系統的な配列となるとは限らない。但し末端に官能基のある直鎖化合物は一部の例外を除いて系統的である。次にまずそちらの方の例を示してみる。(*印は順序からみて例外) まず1官能系では

Benzene	R*	Formic acid	VHQ*
Toluene	1R	Acetic acid	QV1
Ethylbenzene	2R	Propionic acid	QV2
Propylbenzene	3R	Butyric acid	QV3

のようになる。また両端に官能基のある場合は

Oxalic acid	QVVQ*	Vinyl chloride	G1U1
Malonic acid	QV1VQ	3-Chloro-1-propene	G2U1
Succinic acid	QV2VQ	4-Chloro-1-butene	G3U1
Glutaric acid	QV3VQ	5-Chloro-1-pentene	G4U1

しかし枝わかれのある化合物においてはWLNの文字順配列は全く無意味になるが、一応その例としてC₁~C₇の

22種について文字別に列記してみよう(WLNのあとの番号はBeilsteinの配列にしたがって系統的にならべたときつづ番号である)

1. Methane	CH ₄	1H	1.
2. 2,2-Dimethylpropane	C ₅ H ₁₂	1X1&1&1	8.
3. 2-Methylpropane	C ₄ H ₁₀	1Y1&1	5.
4. 2,2,3-Trimethylbutane	C ₇ H ₁₆	1Y1&X1&1&122.	
5. 2,4-Dimethylpentane	C ₇ H ₁₆	1Y1&1Y1&120.	
6. 2,3-Dimethylbutane	C ₆ H ₁₄	1Y1&Y1&1	13.
7. Ethane	C ₂ H ₆	2H	2.
8. 2,2-Dimethylbutane	C ₆ H ₁₄	2X1&1&1	12.
9. 3,3-Dimethylpentane	C ₇ H ₁₆	2X2&1&1	21.
10. 2-Methylbutane	C ₅ H ₁₂	2Y1&1	7.
11. 2,3-Dimethylpentane	C ₇ H ₁₆	2Y1&Y1&1	19.
12. 3-Methylpentane	C ₆ H ₁₄	2Y2&1	17.
13. 3-Ethylpentane	C ₇ H ₁₆	2Y2&2	13.
14. Propane	C ₃ H ₈	3H	3.
15. 2,2-Dimethylpentane	C ₇ H ₁₆	3X1&1&1	18.
16. 2-Methylpentane	C ₆ H ₁₄	3Y1&1	10.

17. 3-Methylhexane	C ₇ H ₁₆	3Y2&1	16.
18. Butane	C ₄ H ₁₀	4H	4.
19. 2-Methylhexane	C ₇ H ₁₆	4Y1&1	15.
20. Pentane	C ₅ H ₁₂	5H	5.
21. Hexane	C ₆ H ₁₂	6H	9.
22. Heptane	C ₇ H ₁₄	7H	14.

このような配列をみるとWLNで表記したものを文字順に配列してもあまり意味がないことがわかるであろう。もしこれに意義をみつけるならば、構造式がわかっていて、そのWLNも書けるが命名かわからない場合に捜し出すのによい。脂肪族化合物の場合は命名がむづかしくないのでも名称から探し出すのは楽であるがヘテロ縮合環では命名が複雑で判然としない場合でもWLNはさほどむづかしくない表記可能の場合が少くない。

以上WLNの本体の説明はあまりしないで別の面からみることに重点をかけすぎたきらいはあるが、いずれにしても5頁や10頁の説明では中途半端なので視点をかえて解説した。

サンプル前処理用カラム Extrelut®

MERCK

尿、胃液、全血、血清、血漿、動植物組織、
食品、製剤、その他生体試料

0.1~1mlのサンプル抽出

クリーンで高回収率のガラスカラム

NEW

- 可塑剤等によるクロス・コンタミネーションなし
- エマルジョンの生成なし
- 操作が簡単、時間を節約
- max. 6mlと少ない溶媒量、高い回収率

関東化学 メルク試薬部

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

MERCK



薬学ゆかりの外国人(16)

——ランガルト Alexander Langgaard——

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

薬学創始の指導者

ドイツの新進気鋭の薬学者 Dr. アレキサンダー・ランガルト (1847~1917) は、1875年 (明治8) 28歳の年に日本政府に招かれて、薬学教育創始に貢献した指導者である。

政府は維新の変革に際して、急を要する近代化政策の中でも、新しい国民医療を支える医薬品の国産化を迫られていた。日本には未開発の近代薬学の基礎知識と製薬技術の教育研究の指導を、ランガルト氏に全面的に委任するためであった。

ランガルト氏は期待に応えて余りある人格高潔の篤学者であった。製薬化学および薬理学、薬用植物にも造詣が深く、薬学研究領域の啓発、当時薬物学と称した薬理学の基礎づくりにも少なからず寄与した。

更に政府の委嘱で、これも我が国では初めての大事業であった第1版日本薬局方の編纂委員としての貢献度も極めて高い。6年間に在任中の功績に対して、政府は勲四等を贈って酬いたのであった。

100年余り前、ランガルト氏が講じた薬学の源流が曲折を経て、今日の大河に膨脹した薬学の進歩の底流は、まさに隔世の感を深くせずにはいられないのである。

学歴と研究志向

ランガルトは1847年9月25日、西ドイツ北部のハンブルグで、Otto Langgaard の息子として生まれた。ハンブルグは大西洋中の陸棚である北海に注ぐエルベ河口に位置して、ヨーロッパ最大の貿易港として知られる。

成人したランガルトはギムナジウムの課程を修了して、ベルリン大学医学部で勉学に励んだ。Arzneimittellehre (薬物学=薬理学) を専攻し、1871年 (明治4) 24歳で学才を認められて、Oscar Liebreich 教授の助手に抜擢された。学位を得て講師となり、薬理学研究に専念してドイツ医学会で頭角をあらわした。

師のリーブライヒは抱水クロラルの薬理作用の権威であった。多年の研究によって既に1869年、催眠作用を確認して発表した。抱水クロラルは催眠薬第1号として世界市場に流通し、日本薬局方 (1886年公布、翌年施行) には初版から収載された。

ところで、抱水クロラルは1832年 Liebig が発見し、1834年フランスの Dumas がその組成を $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ と定めた。リーブライヒがこの化学組成から催眠の効を発

見したことは、合成医薬への関心が高まり、ランガルトの研究志向にも影響を与えた。

当時のドイツ化学会を主宰したのは、1865年ベルリン大学に化学科を創設して、初代教授となった A. W. von Hofmann である。ホフマンの研究案には日本および各国留学生がその指導を受けた。

近代薬学の幕あけ

明治政府はドイツ医学導入に決して、明治4年 (1871) 8月、ドイツから L. Müller (外科) と T. E. Hoffmann (内科) の両氏を医学校 (東京大学医学部の前身) 教師に招いた。

両氏は本科の授業を分担したが、別に薬物学、解剖学および予科を担当するそれぞれの専門教師の追加を要請した。政府は古来の医業慣習から、薬物は医師の領分とする既成観念が、ミュルレルらの建議によって、近代薬学は医学と並進する独立分科であることを思い知らされたのであった。

こうして明治5年 (1872) 11月ドイツから薬物学教師として招いたはずの Niewerth が来任した。当時の日本の国際的地位や認識からは、必ずしも期待通りの人物が来るとは限らなかった。ニーウエルトは薬剤師であったので、薬物学の授業を拒否したが、本来の使命は遺憾なく果たした。附属病院で調剤を独占した薬局から分離して、ドイツ式薬局の組織づくりと整備に力を注いだ。局員に処方調剤、薬品の鑑定、管理の方法など、医業分業方式の薬局の実務を指導して、薬剤師の役割を明示した。3年の満期に際して、政府はその労に対し褒賞を授与した。しかし、その間は予算の関係で薬物学教師の来日は見送られた。

ひるがえって、情勢の変化に即応して、ミュルレルらの献策を容れ、新しい事態が動き出していた。明治6年 (1873) 7月、医学校に製薬学科 (東京大学薬学部の源流) が創設された。その目的は、国民の健康生命に危害を及ぼす粗悪医薬品の輸入を防止する緊急対策として、製薬事業の指導者養成を意図したものであった。

同時に薬品試験業務の司薬場 (国立衛生試験所の前身) および試験基準を示す日本薬局方編纂など、すべて未設の近代薬学、衛生に基づく機関等が一步を踏み出したところであった。

下谷和泉橋の大名屋敷跡に仮設した製薬学科の修業年

限は予科2年本科3年で、予科は医薬合同でドイツ人教師の直接指導を受ける近代科学教育の基幹であった。

予科の課程を終えた第1回生は、明治8年(1875)9月製薬学本科に進級した。同年11月にニューエルトの満期交代に先立って、本科教師の人選交渉が進められた。

留学生に薬学教師の人選依頼

内務省初代衛生局長の長興専断は、医学校長を兼ねて製薬学科の創設者であった。欧米視察中先進国で発達した国家的組織を持つ衛生事業を導入した先覚者である。長興校長は適格の本科教師の選考に当って、ホフマン教室の留学から帰った柴田承桂製薬学教授と協議して、ベルリン大学留学中の長井長義(化学)、池田謙齋(医学)らに、祖国の実情を訴えて、優秀な適材の物色を懇請したのであった。

序でに実験設備に要する機器、薬品、用具、図書類一切を、予算に合わせて選択購入して、発送の労を依頼した。当時貿易に不慣れな弱みに付け入る外国商館経由で輸入すれば、予算不足を脅かす高値の上に、品質も信用がおけなかったのである。

留学生たちは祖国からの重要使命に勇躍して奔走した。ベルリン大学には薬学科は未設で、医学部内で衆目をあつめたランガルトに白羽の矢を当てた。少壮有為の学識経験者として本国に推薦し復命したのであった。実験用具斡旋の件も品質を精選して期待に応えた。

日独政府の間でランガルトの雇用契約が結ばれた。任期は初め2年で、製薬学本科教頭の月給300円に、医学の薬物学を掛け持ちで50円の割増が加算された。当時の300円の月給は日本人教授の数倍の高給で、大臣格の参議と同額であった。

ランガルト教頭の開講

明治8年11月28日、ランガルト氏ははるばるドイツから、未知の極東日本へ近代薬学創始の指導者として着任した。本郷構内の官舎8号館に居を定めて、風俗習慣や言葉の全く異なる日本での生活が始まった。

ランガルト教頭の宿舎から、医学校内の製薬学教室は近距離にあった。あこがれのベルリン大学から秀才教頭の授業を待ちかねた本科1回生11名(卒業時9名)は、歓声をあげて迎えたに違いない。ランガルト氏も尊敬と探究心のみなざる学生の歓迎に応じて、さわやかに初対面の抱負を述べたであろう。

袴着用の礼儀正しい学生の多くは、旧藩士の子弟であった。明治3年(1870)政府が近代国家の指導者養成を意図して、各藩から英才を300人余り公募した。一ツ橋の大学南校(東京大学の前身)に収容して、英仏独の各国語を修得させた。ドイツ語科の学生が明治6年新設の製薬学科に転入した。予科でドイツ人教師の直接指導を受け、ドイツ語の実力は自信があった。

ランガルト教頭の教授要目は、初年度に薬品製造の基礎となる無機化学の学理を徹底させることに重点をおき次で有機化学の講義に進んだ。翌明治9年(1876)11月、本郷構内に近代建築の医学校、付属病院、製薬学教室等が落成して移転した。医学校の2階屋上には、流行の先を

行く時計台が東京名所として錦絵にも描かれた。

隣接した製薬学教室には、ドイツから取り寄せた実験用具が装備され、学生の待望久しい本格的な実験室が完成して、ランガルト教頭の製薬化学の実験指導がようやく軌道に乗った。しかし、まだ、電気、ガス、水道は開発以前で、実験はアルコールランプや炭火で行われた。慎重な実験による数値は、後年の追試によっても的確であったという。

ヨーロッパの近代薬学発達史に比べて、その後進性の要因は、基礎となる化学の初歩から始める実力の格差を一気に縮めて先進レベルに比肩することは不可能であった。言うまでもなく、営々と積み重ねた研究努力の蓄積と歳月を経なければならなかった。

約40年後に実験室でのある段階に到達した時、図らずも実力の試金石ともいべき第1次世界大戦が起こった。医薬品の輸入途絶で自給化を迫られた時、産学協同による日本の医薬品工業の興隆期を迎えたのであった。

ランガルトの業績

明治10年(1877)4月、政府は先進国にならって、一ツ橋の東京開成学校(南校の後身)と本郷の東京医学校を合体して、法・医・文・理の4学部を包括する我が国最初の総合大学とする東京大学が創立された。

ランガルト教頭は、学制改革で医学部に所属した製薬学科の教科内容の充実改訂を図った。ドイツ人マルチン、コルシェルトの両教師が加わり、ランガルトに協力して各科目を分担した。ランガルトの薫陶を受けて卒業期を迎えた1回生は、各自の研究成果をまとめて、初めての卒業論文作成に没頭した。

明治11年3月29日、医学部講堂に文部大輔以下多数来賓を迎えて、製薬学本科第1回卒業式が盛大に挙行された。卒業生は各自次のような表題の暗れの卒業論文を演述したが、ランガルトの教化によって、新しい薬学の芽生えが参列者に感銘を与えた。

豆腐の説、茺菁の説、フーゼル油の定量、ニコチンの説、水の試験、阿片の説、酒中琥珀酸の量、日本産と舶来ジギタリス葉の比較、タンニンの説。



東大製薬学科第1回卒業記念(明治11年)
前列卒業生、中央ランガルト教頭、後列在校生

ランガルトの業績は、日本産ハシリドコロからヒヨスチアミン、スコポラミンの2種のアルカロイドを抽出したのが、日本でのアルカロイド研究の先見である。ヒヨスチアミンの生理作用は医学部のチーゲルによって、瞳孔散大作用が証明された。協力者の下山順一郎助手（1回生）が訳述して発表した。

ランガルトは日本産各種烏頭からアルカロイド・アコニチンを抽出して、生理的試験を行い、兎の致死量を確認した。また市販の輸入アコニチンの効力や毒性を試験して、各国薬局方基準が異なる実情を指摘し、製薬上および薬局方編纂に際しての注意を促した。

明治14年（1881）1月、懸案の日本薬局方編纂委員会が結成され、ランガルトは委員に任命された。ドイツ文の原案作成に力をつくしたが、既に留任が6年に及び帰国が迫っていた。明治天皇に拝謁して11月下旬、関係者や教え子たちの盛んな歓送を受けて、業績を印した日本を離れた。

同年1回生の下山順一郎（後の初代薬学科教授）と丹羽藤吉郎（同上）が、ランガルトの講義を訳述して「製薬化学」を教科用に出版した。

<新製品紹介>

Organics —for organic synthesis—

この度当社では有機金属化合物、アルコキシド、金属水素化物等、有機合成に使用する金属化合物を Organics という製品グループにて発売することを予定しておりますのでご案内申し上げます。（発売予定10月21日）

当 Organics はアルキル化剤、求核試薬、還元剤、触媒等に使用される試薬よりなり、これまで入手しにくかった試薬もできるだけ取り揃えるように致しております。

パンフレットご希望の際は試薬事業本部学術部宛ご請求ください。

代表例

金属水素化物

LiAlH ₄	25 g	¥2,700
LiH	25 g	¥2,400
BH ₃ ·HN(CH ₃) ₂	25 g	¥9,500
NaBH ₃ CN	25 g	¥7,800
KH35%in oil	25ml	¥7,000
BH ₃ ·S(CH ₃) ₂	25ml	¥9,000

アルコキシド

CH ₃ OLi	25 g	¥9,000
(<i>n</i> -C ₄ H ₉ O) ₃ Al	25 g	¥4,800
CH ₃ OK	25 g	¥5,500
(C ₂ H ₅ O) ₃ B	25ml	¥4,500

至福の研究生生活

ランガルト氏は気力学力ともに旺盛の28歳から34歳の6年間、新興日本の薬学の基礎と体系化および薬理学の開発に真剣に取り組み、人材育成にも成果をあげた。日本薬局方編纂に尽くした功績などは、本国ドイツでも誇り高く評価され、抄伝にも特筆されている。

最も信頼する愛弟子ランガルトの帰国を心から歓迎したのは、師のリープライヒであった。ランガルトの協力を得て、ベルリンに薬理研究所を設立して、ランガルトは自由な研究と指導に明け暮れる幸福な生活を送った。共同編集の月刊学術誌・治療学の発刊に次いで、ランガルトは医学書を出版した。学殖の名声が高まり、ライデン大学教授に招かれた。

ランガルトがリープライヒに師事してから、敬愛の師弟のきずなは40年来変ることがなかった。1908年リープライヒが69歳で世を去ると、ランガルトも研究生生活を退いた。1917年11月8日、ランガルトはワイマールの閑居で、静かに師のもとへ不帰の客となった。69歳であった。

貴重な文献を御提示戴きました新潟大学医学部小関恒雄博士に深謝申し上げます。

有機金属化合物

(CH ₃) ₃ Al 1 mol/l in <i>n</i> -hexane	500ml	¥12,000
	100ml	¥5,500
(<i>i</i> -C ₄ H ₉) ₂ AlH 1 mol/l in toluene	500ml	¥11,000
	100ml	¥5,000
(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₃ SnCl	500ml	¥15,000
	25ml	¥1,500
(CH ₃) ₃ SiCl	500ml	¥5,500
	100ml	¥2,100
[(CH ₃) ₃ Si] ₂ NH	100ml	¥4,200
	25ml	¥1,700
(C ₆ H ₅) ₂ Se ₂	5 g	¥8,000
[Pd{P(C ₆ H ₅) ₃ }] ₄	1 g	¥6,500
[RhCl{P(C ₆ H ₅) ₃ }] ₃	1 g	¥8,200
[PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂]	1 g	¥7,000

<編集後記>

今年の夏は早春に出された長期予報とは裏腹に何十年来の暑さで、日本列島全部がうだった感じでした。それが9月に入って急に冷涼に変わり、体調の狂う人が続出とゆう状態です。諸先生方はじめ読者の皆様はいかがでございますか。暑さのあとの体調の落ち込みに充分ご注意ください。本号には新たに吉川、碓谷先生の「光学活性ラクトンの合成」のお話や、久方振りに水野先生の「物の自己防禦物質」など、その他、根本、松隈、福田諸先生の興味ある読み物をお送り致します。 <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) 279-1751

編集責任者 山田 博 昭和59年10月1日 発行