

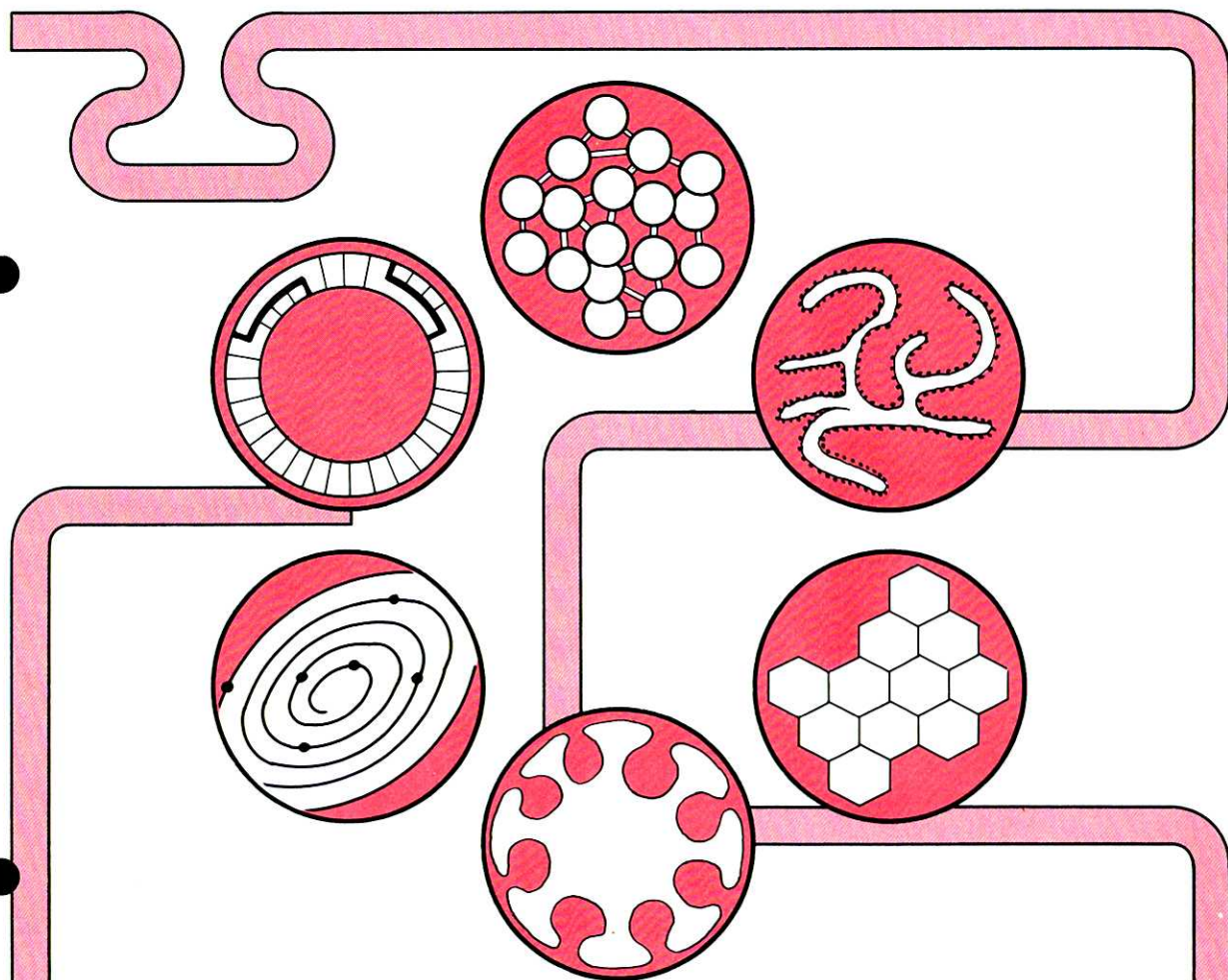
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1985年 No.1 (通巻115号)



目 次

新年のご挨拶	取締役社長 野 澤 俊太郎	2086
遷移金属錯体による C-H 結合の活性化	東京農工大学 工学部 助教授 工学博士 小 宮 三四郎	2086
味を変える物質 (Taste modifier)	横浜国立大学 教育学部 教授 理学博士 栗 原 良 枝	2091
	教育学修士 高 木 由美子	
ステロイド系新植物生長調節物質	東京大学応用微生物研究所 助教授 農学博士 大 石 邦 夫	2095
——ブラシノライド——		
薬学ゆかりの外国人 (17)	日本薬史学会 薬学博士 根 本 曾代子	2102
——H. E. メルク Heinrich Emanuel Merck——		

新年のご挨拶

取締役社長 野澤 俊太郎

明けまして、おめでとうございます

1985年の新春を迎えて、謹んで皆様のご健勝をお慶び申し上げます。昨年は、わが国では引続く安定成長がようやく活性化を加え、産業構造の強化、すなわち、業界再編成、合理化など長期展望に立った施策が功を奏し、景気はようやく好転し始めました。特に先端技術分野の進展は目を見張るものがあります。

国内政治では自民党総裁選、内閣改造の波瀾もおさまリ、一応の安定をみましたし、また国外ではアメリカもレーガン政権再選となり、強いアメリカの政策は対日要求等、一段ときびしくなることが予想されますが、全般的には景気は一層、回復基調をたどるものと思われます。

このような状況の下に弊社は5年前に提携したE・メルク社との協業をますます進展させ、製品群を充実し、独自の製品と共にわが国産業界、科学分野にいささが寄与したと自負しております。またエレクトロニクス分野ではいよいよ増大する電子工業用ファインケミカルス需要に対応して、昨春、岩手工場の建設に着手し、秋に完成をみました。今年は他の工場群と相呼応して、需要家各位にご満足戴ける生産流通体制を確立すべく鋭意努力しております。

昨年は創立40年目を迎え、全社一丸、社会の要望に更にお応えすべく決意を新たにしました。何卒、ご愛用家、代理店、特約店など関係各位におかれては従前に優るご叱声、ご指導を賜りますよう心からお願い申し上げます。

昭和60年こそ、皆様にとりまして、よりよい年でありますようお祈りし、新年のご挨拶と致します。

遷移金属錯体による C-H 結合の活性化

東京農工大学工学部 資源応用化学科 助教授 工学博士 小宮 三四郎

1. はじめに

有機遷移金属錯体による炭素—水素結合の活性化が最近注目されてきている。ここ四半世紀における有機遷移金属錯体化学の発展は水素、オレフィン、一酸化炭素、そして窒素などの選択的活性化をはじめとしてめざましいものがあるが、次の最も重要な課題の一つは化学的に、inert な C-H 結合の選択的活性化(とくに飽和炭化水素)であり、均一系触媒において最も intriguing かつ challenging なものである。本稿では遷移金属錯体と炭素—水素結合の相互作用について、最近見いだされたいくつかの興味ある反応等を含めて解説する。

2. 炭素—水素結合の性質

飽和炭化水素はパラフィンとして知られており、その炭素—水素結合は化学的に不活性なものと考えられている。(paraffins とはラテン語の parum affinis, without affinity からきている) 表1にいくつかの有機化合物の

表1. 炭化水素の物理的・化学的性質²⁾

Molecule	D(R-H)	IP	EA	pKa
H ₂	104kcal/mol	15.4eV	-3.6eV	25
CH ₄	104	12.7		40
C ₂ H ₆	98	11.5		42
C ₃ H ₈	97	11.1		44
C ₆ H ₁₂	94	9.9		46
C ₂ H ₄	106	10.5	-1.81	36.5
C ₂ H ₂	120	11.4		25
C ₆ H ₆	109	9.2	-1.10	37
CH ₃ OH	92	10.9		16
CH ₃ CN	79	12.1		25
CH ₃ C ₆ H ₅	85	8.8	-1.3	35

物理的・化学的性質を示す。炭素—水素結合は大きな結合エネルギー、イオン化ポテンシャル、そして pKa から見

ても不活性であると考えられるが、表1から次のようなことが言える。

- (1) 炭化水素は一般に不活性であり、もしも反応を行なったとき一次生成物で止めるのは難しい。
- (2) メタンおよびその類似体が最も不活性であり、イソアルカン、シクロアルカン、官能基のついた有機物と反応性は増す。
- (3) 水素は電子受容体と考えることができるが、C-H結合は電子供与体として働く傾向があろう。即ち水素は求核試剤と反応しやすいが、メタンは求電子試剤と反応する傾向をもつ。

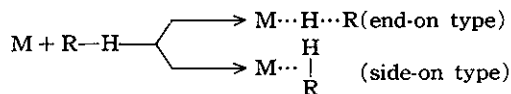
C-H結合はこのように不活性なものと考えられるが、その結合の切断は活性な分子（たとえばラジカル、カルベン、イオン等）との反応で見られる。例えばsuper acid中でのH-D交換反応³⁾芳香族の親電子置換反応、カルベンのC-H結合への挿入などは良く知られている。また典型金属化合物（ルイス酸やRLiなど）による有機物からの水素引き抜き反応があるが、これらの反応は本稿の範囲を越えているので除く。さらに高温での燃焼や熱分解反応でもそのC-H結合は切断される。しかしながら、これらの反応の多くは一般に高エネルギーを必要とする上反応の選択性が悪い場合が多い。

さて、飽和炭化水素類の反応は強いC-H共有結合の切断を伴わなければならないが、この点でC-H結合の活性化はH₂分子の活性化の場合と似ていると考えられる。遷移金属錯体による水素分子の活性化ではWilkinson錯体の反応でよく知られているように、中間体としてH-M-H結合が生成する。C-H結合の結合エネルギーはH₂に比べて少し小さいだけなので、遷移金属錯体によるC-H結合の活性化も熱力学的には可能であると思われ、様のH-M-C結合が生成することが期待される。

3. 遷移金属錯体とC-H結合の相互作用

遷移金属錯体によるC-H結合の活性化切断反応が起き

るためには、まず遷移金属とC-H結合の相互作用が起きる必要があるが、一般に次の2つの配位型式が考えられる。

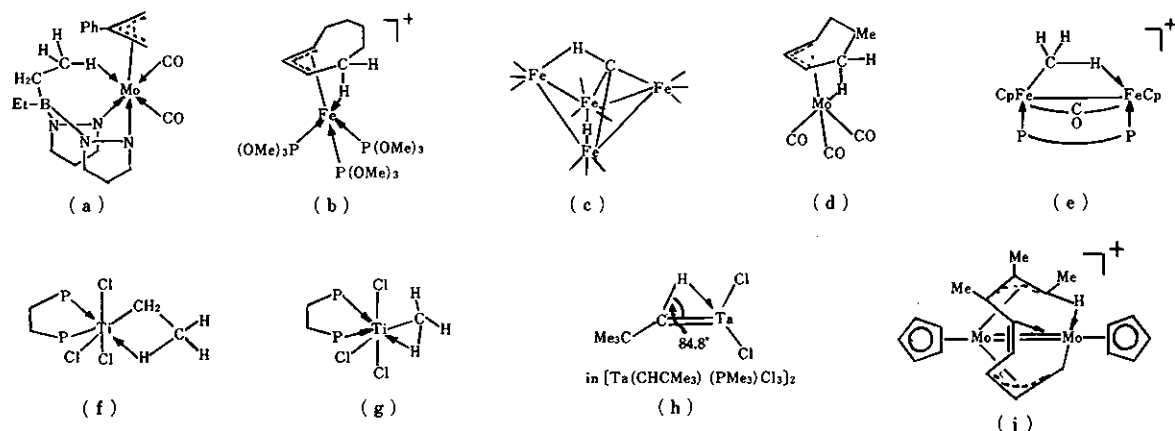


一つはend-on型でHのみが金属に配位し、その結果C-H結合が弱められるものでSn-2型の反応にも似ている。もう一つはside-on型でHおよびCが金属と同時に相互作用をもち、その後H-M-Rを生成するものである。これは有機金属錯体の反応でよく知られている協奏的酸化的付加反応に対応する。他の典型金属の場合と同様にionicなものが考えられる。

end-onの例が最近いくつか知られるようになってきた。図1にこれらの錯体を示す。C-H結合が遷移金属に配位しているため、C-H結合距離は1.1~1.2Åと共有結合距離よりも長くなっている。一方M-Hの結合距離は1.8~2.2Åで水素が遷移金属に配位しているといえる。このend-on型の配位は遷移金属アルキル錯体からのαまたはβ水素脱離反応の前段階と考えられる(後述)。M.L.H. Green等は最近Tiのアルキル錯体[Ti(dmpe)RCl₃] (R=Me, Et)においてTiとC-H結合が相互作用しているためアルキル基が異常にbentしている例を報告した。これは、この錯体がTi(IV)で酸化的付加反応を受けることができないため、安定に単離されたものと推定される。さらに、ab initioによる理論的計算によってもTiとβ水素は相互作用しやすいことが明らかにされた。これらの結果は潜在的なC-H結合と遷移金属の相互作用の存在を示すもので興味深い。

さて、side-on型の配位であるが、これは結局新たにH-M-R結合を生成してゆく前段階として考えられるので重要である。Hoffman等はいわゆる協奏的酸化的付加反応においてはend-on型よりもside-on型の方が金属からσ*へ逆配位しやすいため有利であると推定している。¹³⁾

図1 遷移金属化合物とC-H結合の相互作用



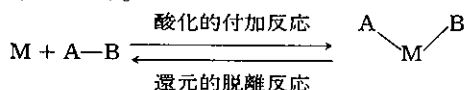
錯体	M-H(Å)	C-H(Å)	M-C(Å)	$\delta(\text{H})\text{ppm}$	$J(\text{C-H})\text{Hz}$	$\nu(\text{C-H})\text{ cm}^{-1}$	ref.
(a)	2.27(8)	0.97 (8)	3.06	-2.4		2704,2664	4)
(b)*	1.874(3)	1.164(3)	2.384(4)	-6.5			5)
(c)*	1.80 (4)	1.18 (4)	1.926(5)	-1.3	103		6)
(d)*	1.84 (1)	1.19 (1)	2.34 (1)	-13.0	85		7)
(e)	1.64 (4)	1.06 (4)	2.101(3)	-2.9	114		8)
(f)	2.29	1.02	2.516(10)	2.7			9)
(g)	2.03 (4)	1.00 (2)	2.149(5)	23			10)
(h)*	2.119	1.131	1.898	5.3	101	2605	11)
(i)	1.88 (8)	0.89 (7)	2.196(5)	-9.4			12)

*中性子回折

Wilkinson 錯体への H_2 の酸化的付加に関する理論的計算によれば H_2 分子が side-on 型で金属に配位するとき、平面四配位型の $\text{RhH}(\text{PH}_3)_3$ の PH_3 配位子は平面からはずむ方が良くとされている。¹⁴⁾ C-H 結合の場合も同様であると思われるが、その相互作用の大きさは水素分子の場合に比べて小さく活性化切断することは少し困難なようである。

4. C-H 結合の切断を伴った酸化的付加反応

前節までに一部述べてきたが、酸化的付加反応とはある分子が遷移金属に付加するとき、金属の酸化数の増加を伴う反応である。その逆反応は還元的脱離反応と呼ばれ、これらの反応は遷移金属を用いた触媒や有機合成反応において、結合の切断、生成を行なう重要な素反応と考えられる。酸化的付加反応の機構はとくに有機ハロゲン化物の場合によく研究されており、(1)協奏的三中心機構、(2)求核置換型反応、(3)電子移動を伴う反応などが知られている。¹⁵⁾

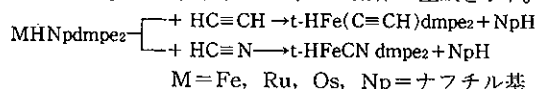


さて一般に酸化的付加反応は遷移金属の酸化を伴っているため、金属の求核性が大きい程良いと考えることができる(とくに(2)、(3)の場合)が、C-H 結合の場合には(1)の協奏的酸化的付加で進行する可能性があり、容易に結論は出せない。今までに知られているC-H 結合の酸化的付加の例を sp 、 sp^2 、 sp^3 炭素に分類して以下に示す。

4-1 spC-H 結合の酸化的付加

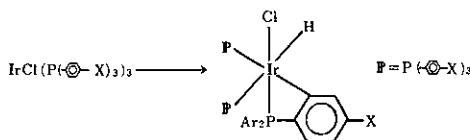
アセチレン等のC-H 結合は一般に酸性度が高く反応性が高い。事実アセチレン類は BuLi と反応しアルキニルリチウムを与える。遷移金属化合物と反応例として、求

核性の高い低原子価鉄錯体とアセチレンおよびニトリルとの反応によるヒドリドアルキニル錯体の生成を示す。³³⁾



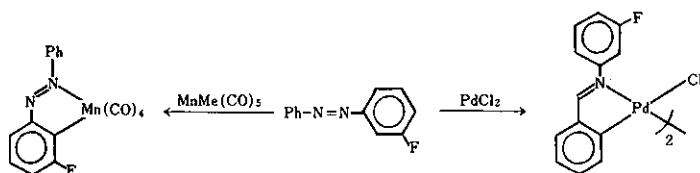
4-2 sp^2 C-H 結合の酸化的付加

トリフェニルホスフィンのようなアリール基をもつ配位子はオルトメタレーション反応を起こすことが知られている。¹⁶⁾ $\text{IrCl}(\text{P}(\text{Ar})-\text{X})_3$ の場合Xがより電子供与性の場合反応が起こりやすいことから、オルトメタレーション反応はいわゆる親電子置換反応と考えられている。しかし



反応の位置選択性やIr原子の電子密度の増加を考え合わせるといわゆる酸化的付加を支持する。また、Parshall等は3中心の中間体を提唱している。またm-フルオロアゾベンゼンも同様なメタレーション反応をするが、その選択性はMnとPdで逆転している。¹⁷⁾ 前者はMnが求核試料として、後者は求電子試料としてC-H結合と反応しているものと推定される。

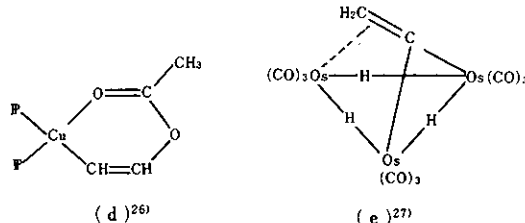
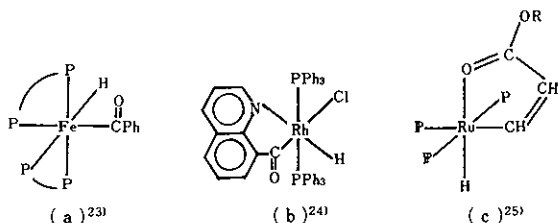
これらの分子内C-H結合の酸化的付加反応は分子間の場合に比べて $10^5 \sim 10^6$ 倍速いと言われている。オルト位のみが選択的に反応することから、遷移金属とC-H結合の立体的相互作用や生成する環の安定性が重要な因子となると思われる。またこの反応は可逆的な場合が多く、 $\text{D}_2/\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3$ を用いた PPh_3 のオルト位の選択的重水素化反応が知られている。¹⁸⁾



sp^2C-H 結合の酸化的付加は分子間でもおこる。 $FeHNPdmp_2^{19)}$ 、 $IrCp^*(PR_3)H_2^{20)}$ 、 $IrCp^*(CO)_2^{21)}$ 、 $WCp_2H_2^{22)}$ などは芳香族化合物と反応しヒドリドアリール型の錯体を与える。 $FeHNPdmp_2$ の場合には芳香族に電子吸引性の置換基がつくと反応は促進される。即ち鉄は電子密度が高い方がよくいわゆる酸化的付加と考えられる。Ir

$Cp^*(PR_3)H_2$ の場合も高い電子密度がIr上に期待されるが、同様のIr錯体で π -酸性のカルボニル基がついていても同様の反応が起きる。

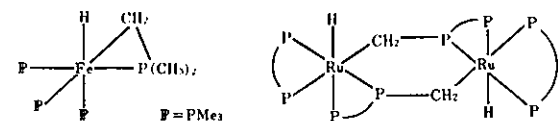
他の sp^2C-H 結合としてアルデヒド、メタクリル酸エステル、酢酸ビニル、エチレン等の酸化的付加反応も知られている。



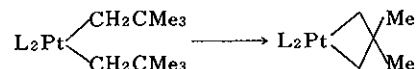
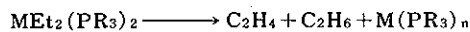
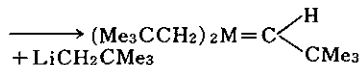
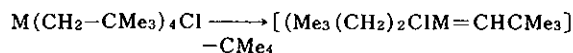
これらの化合物は配位的に不飽和な錯体との反応で生成する場合が多く、(c)などではMeIとの反応でメタクリル酸をメチル化することができる。(e)のようなクラスター化合物上でのC-H結合の切断も注目される。さらに紙面の都合上省略するが、パラジウム錯体による芳香族置換反応²⁸⁾や金化合物とアレンの反応²⁹⁾でも sp^2C-H 結合の切断が起きることが知られている。

4-3 $sp^3 C-H$ 結合の酸化的付加

sp^3C-H 結合の活性化は最も困難なものと考えられるがオルトメタレーション反応に似た分子内メタル化反応が古くから知られている。例えば PMe_3 や $dmpe$ を配位子とする配位的に不飽和な錯体では容易にメタル化する³⁰⁾



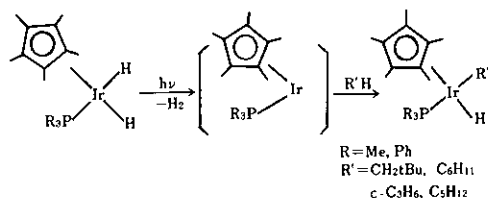
また遷移金属触媒反応における重要な中間体の一つと考えられるアルキル遷移金属錯体からの α および β 脱離反応も分子内 sp^3C-H 結合の活性化の一つと思われる。 α 脱離としてはSchrock等によるTaのカルベン錯体の合成が知られている³¹⁾またWhitesides等による β または γ 水素引きぬきによるアルキル基の不均化やメタラシクロブタンの生成がよく知られている³²⁾



これらの錯体はオレフィンのメタセシス、異性化、重合等の中間体として注目されている。

分子間での sp^3C-H 結合の酸化的付加反応はあまり知られていないが最近いくつか知られるようになってきてお

り注目されている。求核性の高い $FeHNPdmp_2$ はエステル、ケトン、アセトニトリル等若干活性化された sp^3C-H 結合の酸化的付加を受ける³³⁾ Cp_2WH_2 は照射下で $SiMe_4$ と反応し二核のヒドリドメチル錯体を与える³⁴⁾最も注目値する反応はBergmanおよびGraham等により独立に報告されたIr錯体と飽和アルカンの反応であろう^{20,21)} $IrCp^*(PR_3)H_2$ は次のような反応をする。



全く同様の反応が $IrCp^*(CO)_2$ においても起こる。ごく最近これらの錯体において最も不活性で単純分子と考えられるメタンが酸化的付加をすることが報告された。Ir $Cp^*(CO)_2$ の系では8 atmのメタンが常温で反応し対応するヒドリドメチル錯体を与え、 $IrCp^*(PMe_3)H(C_6H_{11})$ とメタンの反応は20 atm 140°~150°で進行するようである。なお前者では光で後者では熱的に進む³⁵⁾またJonesによる $RhCp^*L$ によるプロパンのC-H結合の酸化的付加も興味深い³⁶⁾

以上のように飽和炭化水素のC-H結合の活性化は電子密度の高い遷移金属を必要としているように見えるが、多くの塩基性の高い遷移金属がC-H結合の酸化的付加を受けるとはかぎらない。たとえば、ここでは詳細は述べないが K_2PtCl_4 によるアルカンと D_2O のH-D交換もC-H結合の活性化を含んでいるが、この場合は白金が求電子試剤として働いている³⁷⁾Crabtree等³⁸⁾は $IrH_2S_2L_2$ によるシクロペンタンの脱水素の反応を通して、飽和炭化水素のC-H結合の酸化的付加がまず求核的なend-on配位をして、その後side-on型になり酸化的付加が進行すると考えている。これが多くの求核性の高い錯体においてC-H結合の活性化が容易には起こらない理由であると推定している。

5. おわりに

遷移金属錯体によるC-H結合の活性化について概観してきたが、未知の問題が多く結果の羅列となってしまった。ここにあげていない反応もいくつかあったが紙面の都合で割愛させて頂いた。読者にとって何らかの参考になれば幸いである。

文 献

- 1) たとえば G.W. Parshall, *Acc. Chem. Res.*, **8** 113 (1975); **3** 139 (1970); A. E. Shilov and A. A. Shteinman, *Cood. Chem. Rev.* **24**, 97 (1977); A. E. Shilov, *Pure. Appl. Chem.*, **50**, 725 (1978) D. E. Webster, *Adv. Organomet. Chem.*, **15**, 147 (1976) *Found. Res. in Homogeneous Catalysis*, vol 1, 2, Plenum Press New York; *Chem. & Eng. News*, **61**(7) 9 (1983); **61**(37) 33 (1983); J. P. Collman and L.S. Hegedus, "Principle & Application of Organotransition Metal Chemistry" University Books, Mill Valley (1980); 小宮三四郎、山本明夫、山本隆一、有機合成化学協会誌、**38**, 633 (1980).
- 2) A. E. Shilov and A. A. Shteinman, *Cood. Chem. Rev.*, **24**, 97 (1977).
- 3) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **12**, 173 (1973).
- 4) F. A. Cotton, et al, *Inorg. Chim. Acta*, **6**, 543 (1972); *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 754 (1974); *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 415 (1974).
- 5) S. D. Ittel, et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 981 (1980); *ibid.*, **100**, 7409 (1978); *ibid.*, **101**, 6905 (1979).
- 6) M. Tachikawa and E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4542 (1980).
- 7) M. Brookhart, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 989 (1981); *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2117 (1982); *Organometallics*, **2**, 638, 649 (1983); P. Baldon, G. A. M. Monro, P. L. Pauson and C. A. L. Mahaffy *J. Organomet. Chem.*, **221**, C79 (1981); M. Brookhart, et al., *Science*, in press.
- 8) G. M. Dawkins, M. Green, A. G. Orpen and F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 41 (1982); see also M. Brookhart and M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.*, **250**, 395 (1983) and references cited therein.
- 9) Z. Dawoodi, M. L. H. Green, V. S. B. Mtetwa and K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 802 (1982).
- 10) Z. Dawoodi, M. L. H. Green, V. S. B. Mtetwa and K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1410 (1982).
- 11) A. J. Schultz, J. M. Williams, R. R. Schrock, G. Rupprecht and J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1593 (1979).
- 12) M. Green, N. C. Norman and A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1739 (1981).
- 13) J-Y Saillard and R. Hoffmann, *ibid*, **106**, 2006 (1984).
- 14) A. Dedieu and A. Strich, *Inorg. Chem.*, **18**, 2940 (1979).
- 15) たとえば、日本化学会編、"有機金属錯体の化学" 化学総説No32 p75 (1981) 学会出版センター。
- 16) G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.*, **3**, 139 (1970).
- 17) M. I. Bruce, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **16**, 73 (1977); M. I. Bruce, R. C. F. Gardner, B. L. Goodall, F. G. A. Stone, R. J. Doedens and J. A. Morelad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 185 (1974).
- 18) G. W. Parshall, W. H. Knoch and R. A. Schunn, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4990 (1969).
- 19) C. A. Tolman, S. D. Ittel, A. D. English and J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1742 (1979); J. Chatt and J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.*, 843 (1965).
- 20) A. H. Janowicz and R. G. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3929 (1983); *ibid.*, **104**, 352 (1982).
- 21) J. K. Hoyano and W. A. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3723 (1982).
- 22) M. L. H. Green, et al., *J. Chem. Soc. A*, 1508 (1971); *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1114 (1972); K. L. T. Wong, J. L. Thomas and H. H. Brizinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3694 (1974).
- 23) C. A. Tolman, S. D. Ittel, A. D. English and J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1742 (1979).
- 24) J. W. Suggs, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 640 (1978).
- 25) S. Komiya, T. Ito, M. Cowie, A. Yamamoto and J.A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3874 (1976); S. Komiya and A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, 475 (1975).
- 26) M. Kubota, A. Miyashita, S. Komiya and A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.*, **139**, 111 (1977).
- 27) A. J. Denny, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 807 (1974); *ibid.*, 277 (1973); *J. Chem. Soc. Dalton*, 1415 (1974); J. B. Keinter and J. R. Shapley, *J. Organomet. Chem.*, **85**, C29 (1975).
- 28) 大塚編、"金属錯体による新しい合成反応" 化学の領域増刊89, p185 (1970) 南江堂。
- 29) M. S. Kharasch, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 3053 (1931); *ibid.*, **56**, 2057 (1934); P. W. J. de Graaf, J. Boersma and G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.*, **105**, 399 (1976).
- 30) H. H. Karsch, H. F. Klein and H. Schmidbaur, *Chem. Ber.*, **110**, 2200 (1977); H. H. Karsch, *ibid.* **110**, 2222 (1977).
- 31) G. M. Whitesides, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5258 (1972); *ibid.*, **101**, 2732 (1979); *ibid.*, **104**, 124 (1982).
- 32) R. R. Schrock, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6236 (1980); *ibid.*, **104**, 6332 (1982).
- 33) S. D. Ittel, C. A. Tolman, A. D. English and J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7577 (1978).
- 34) M. Berry, K. Elmitt and M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1950 (1979).
- 35) *Chem. & Eng. News*, **61**, (37) 33 (1983). J. K. Hoyano, A. D. McMaster and W. A. G. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7190 (1983); M. J. Wax, J. M. Stryker, J. M. Buchanan, C. A. Kovac, and R. G. Bergmann, *ibid.*, **106**, 1121 (1984).
- 36) W. D. Jones and F. J. Feher, *Organometallics*, **2**, 562 (1983); *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4240 (1982); *ibid.*, **106**, 1650 (1984).
- 37) J. L. Garnett, R. J. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4546 (1967); R. J. Hodges and J. L. Garnett, *J. Phys. Chem.*, **72**, 1673 (1968); J. L. Garnett, *Catal. Rev.*, **5**, 229 (1972); A. E. Shilov and A. A. Steinman, *Cood. Chem. Rev.* **24**, 97 (1977).
- 38) R. H. Grabtree, M. F. Mellea, J. M. Mihelcic and J. M. Quirk, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 107 (1982); R. H. Grabtree, R. H. Mihelcic and J. M. Quirk, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7738 (1979).

味を変える物質 (Taste modifier)

横浜国立大学教育学部 教授 理学博士 栗原良枝
教育学修士 高木由美子

1. はじめに

日常われわれが食べている食物の味は、多種多様であるが、生理学の分野では、酸味、塩味、甘味、苦味などを基本的な味としている。化学者は、昔から味と化学構造の関係について興味をもち、どういう構造のものがどういう味を示すのかという研究を行ってきた。一方、ある種の物質は、舌表面に結合して、これらの味の質を変えてしまう。例えば、ミラクリンという蛋白質は、酸味を甘く変えるし、ギムネマ酸やジジフィンと呼ばれるテルペン配糖体は、甘味だけを選択的に感じなくさせる。

筆者らの研究室では、ここ10数年、これら「味を変える物質」の化学構造に関する研究を行っている。ここでは、筆者らの研究結果を中心に、「味を変える物質」の紹介をする。なお、味覚全般にわたる成書^{1,2)}や総説³⁾があるので詳細はそれらを参考にさせていただきたい。

2. すっぱいものを甘くする蛋白質(ミラクリン)

西アフリカ原産の植物(Richardella dulcifica)の成熟した赤い実(通称ミラクルフルーツ)は、これを口に含んでから、すっぱいものを味わうと甘く感じるという特異

モロコシの粉で作った醗酵したパンを食べたりする前に、この植物の実を食べて、すっぱい食物や飲料に甘みをつける習慣がある。

筆者の1人(栗原)は、フロリダ州立大学に留学していたが、ここでミラクルフルーツの活性成分の研究が行われていた。この結果、ミラクルフルーツの活性成分は、分子量44,000の糖蛋白質であることが明らかになった。^{5,6)}その後、オランダのBrouwerら⁷⁾も活性物質の研究を行い、活性物質をミラクリンと名付け、分子量42,000~48,000の蛋白質であると報告した。帰国後も、ミラクリンの研究を続けるために、横浜国立大学農学教室麻生武夫教授に依頼して、30株程のミラクルフルーツの木の栽培育成を行っている。生育が緩慢な植物であるが、今春白い花が咲き始めた(写真1, 2)。麻生教授によれば、来年は次々に実がなるそうで期待している。



写真1
横浜国立大学農学教室温室で育成されているミラクルフルーツの木

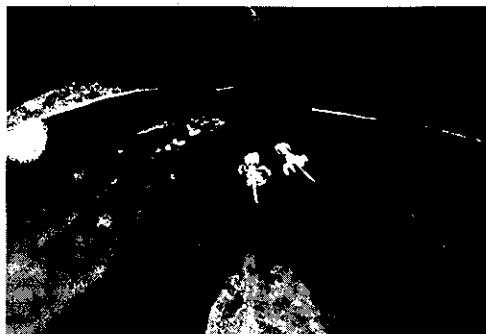


写真2 ミラクルフルーツの花

写真1, 2は
(横浜国立大学教育学部農学教室)
麻生武夫教授提供

な性質をもっている。例えば、この味を口に含んでからレモンを味わうと、甘いオレンジのような味がする。実際アフリカの原地人は、すっぱいヤシ酒を飲む前や、トウ

フロリダ州立大の研究やBrouwerらの研究では、有効成分が糖蛋白質であることを明らかにしたが、その化学構造については、殆んど研究が行われていなかった。そこで、フロリダ州立大のBeidler教授より凍結乾燥したミラクルフルーツの果肉を送っていただき、ミラクリンの化学構造に関する研究を行ってきた。

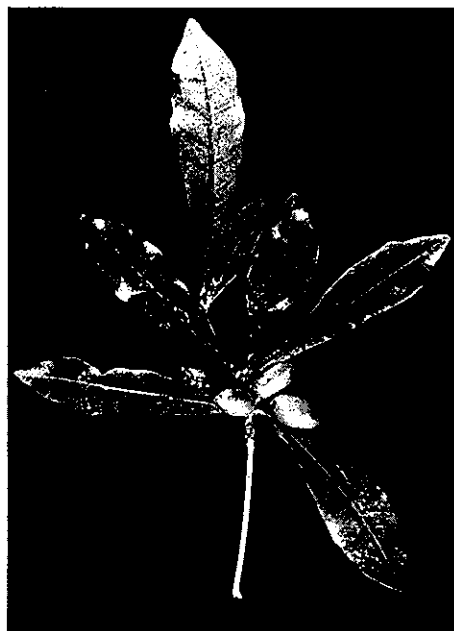


写真3 ミラクフルーツ
長径2 cm位の楕円形の実

2-1 ミラクリンの新しい精製法⁸⁾

従来の精製法には、いろいろな問題があったので、新しい精製法を工夫した。まず、凍結乾燥したミラクリンの果肉を0.1M炭酸塩緩衝液(炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム(pH 10.5))中でホモジナイズし、活性物質を抽出する。抽出液を0.8 飽和になるように硫酸アンモニウムを加え、塩析した。得られた沈澱を0.01Mリン酸塩緩衝液(リン酸二水素カリウム-リン酸水素二ナトリウム(pH 8.0))に溶解し、透析によって硫酸アンモニウムを除いた後、得られた活性ある溶液を等電点電気泳動用の試料とした。

等電点電気泳動は、LKB8100の装置を用い、pH7-9、pH9-11、pH3.5-10のアンホラインを2:2:1の割合で混ぜたものをキャリアーとして用いた。通常、5°C、600V、60-70時間通電した。図1は、このような条件で得られた等電点電気泳動パターンである。図の斜線の部分は活性を示し、それぞれ、ミラクリンI、IIと呼ぶ。これらはいずれもディスク電気泳動で単一なバンドを与える。

2-2 ミラクリンの分子量、アミノ酸組成

ミラクリンI、IIを通常の条件(110°C、22時間、6N塩酸)で加水分解した後、アミノ酸分析を行った(表1)。表1からわかるようにミラクリンI、IIのアミノ酸組成は類似しており、各蛋白質中には、グリシン、アスパラギン酸、アルギニン、リジンなどが比較的多く含まれている。システインに関しては、ミラクリンI、IIを還元カルボキシルメチル化した後、アミノ酸分析することにより、その存在が確認された⁹⁾。

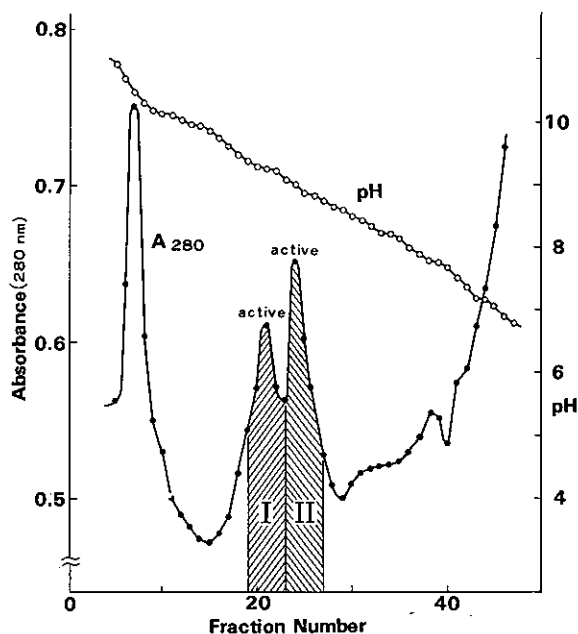


図1 ミラクリンの等電点電気泳動^{8,9)}

表1 ミラクリンのアミノ酸組成(残基/100残基)

	ミラクリン I	ミラクリン II
Asp	11.4	11.0
Thr	7.0	6.5
Ser	7.0	8.8
Glu	7.7	9.4
Pro	8.2	7.2
Gly	10.9	12.6
Ala	5.0	6.6
Cys	—	—
Val	9.7	7.1
Met	—	—
Ileu	4.8	4.9
Leu	6.0	5.8
Tyr	0.5	2.9
Phe	8.1	6.3
Lys	6.7	5.2
His	1.2	1.5
Arg	5.7	4.3

ミラクリンの分子量を、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動により検討した所、ミラクリンI、IIいずれも分子量は30,000前後であることが確認された。また、-S-S-結合を切断して分子量を測定することによって、ミラクリンは一本鎖であることも明らかになった⁹⁾。これまで

に報告されたミラクリンの分子量は、42,000~44,000 という値であるが、これらはいずれもゲル滲過法によって決定している。ゲル滲過による分子量決定法は、簡便なためよく用いられるが、分子量のみではなく、分子の形状によっても影響される。最近、筆者らの研究室でクロマトフォーカシング法によって精製したミラクリンの分子量の測定を行ったところ、28,000 という値が得られた。これらの結果から、筆者らは、ミラクリンの分子量は、従来報告されたものより小さいと考えている。

また、ミラクリン I、II の N-末端アミノ酸残基は、ゲンシル化法により、いずれもアルギニンであることが確認された^{8,10)}

さらに、フェノール-硫酸法および Lowry 法によりミラクリン中に含まれる糖の割合を検討したところ、ミラクリン I は10%前後、ミラクリン II は15%前後の糖が含まれていることがわかった。また、ミラクリン I に含まれる糖は GC-MS 分析により L-アラビノース、L-ラムノース、L-フコース、D-キシロース、D-マンノース、D-ガラクトース、D-グルコースであることを確認した⁹⁾

2-3 ミラクリンの作用機構

ミラクリンは、すっぱいものを甘く感じさせるのであるが、最初にミラクリン溶液と酸味物質を混ぜて一定時間放置した後、この溶液を口の中に入れても甘味を示さない。つまり、この蛋白質は溶液中で酸を甘味に変えるのではなく、味受容器の機能を変化させるのである。また、ミラクリンの作用を発現させるためには、口の中に2分間程度、ミラクリンを含んでおく必要がある。これは、恐らく、ミラクリンが舌上皮表面に吸着する時間であろうと考えられる。実際にミラクリンが舌上皮表面に吸着しているかどうか確かめるために、ミラクリンに蛍光色素フルオレセインイソチオシアナート (FITC) を活性がなくなる程度に反応させ、Sephadex カラムで低分子の蛍光色素をとり除き、FITC 化されたミラクリンを用意した。これをニホンザルの舌表面に与え、蛍光顕微鏡で表面を観察した所、ミラクリンが舌表面に吸着されていることが明らかになった¹¹⁾

後に述べるギムネマ酸 (甘味だけを感じなくさせる物質) を使って実験すると興味あることがわかる。ミラクリンを口に含み、次にギムネマ酸を口に含み、その後、レモンを味うと、甘味は全くなくなり、酸味だけが感じられる。すなわち、ミラクリンは、酸味を抑制するのではないことがわかる。それ故、ミラクリンは酸味を甘味にかえるのではなく、酸味は酸味として感じ、その上に甘味をつけ加えることになる。これらのことから、ミラクリンの作用機構については、まずミラクリンが舌上皮に吸着され、つぎに酸が働くことにより、ミラクリンの潜在的甘味発現要素が、舌上皮の甘味受容体と何らかの相互作用をすることにより、甘味が感じられると考えられる。

最後にミラクリンの安定性についてふれておこう。ミラクフルーツの赤い実の果肉は、実をとった直後に活性を示す。活性を保持させるためには、実又は果肉を凍

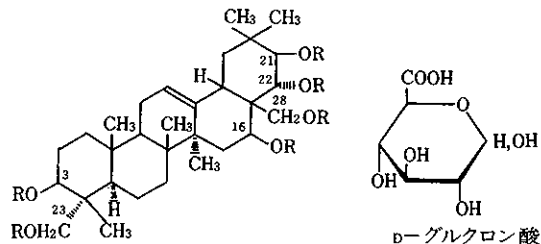
結乾燥すればよく、凍結乾燥したものは、数年は失活しない。またミラクリン溶液は、pH2 以下、pH12 以上では失活し、pH4-10 の範囲で室温において1時間程度安定である。50°C 以上では pH に関係なく直ちに活性が失われる¹²⁾

3. 甘味抑制物質

3-1 ギムネマ酸 Gymnemic acid

インド産の植物 *Gymnema sylvestre* の葉を数枚かんでから、ショ糖、サッカリン、ステビオシド、サイクラミン酸などの甘味物質を味うと、甘味は全く感じなくなる。ただし、甘味以外の味は、そのまま感じられる。

この葉の中に含まれる有効成分 (ギムネマ酸) に関する研究は何人かの研究者によって行われているが¹²⁻¹⁶⁾筆者の1人も、この成分の研究を行ってきた。ギムネマ酸には A₁~A₄ の同族体があり、その基本構造は、トリテルペンであるギムネマゲニン (3 β , 16 β , 21 β , 22 α , 23, 28-ヘキサヒドロキシolean-12エン) の誘導体と D-グルクロン酸から成る配糖体である¹⁵⁾ (図1)。トリテルペンの水酸基



ギムネマゲニン (R=H)

酸成分 (R)

ギ酸 HCOOH

酢酸 CH₃COOH

酪酸 CH₃CH₂CH₂COOH

イソバリアン酸 (CH₃)₂CHCH₂COOH

チグリン酸 CH₃CH=CH(CH₃)COOH

図1 ギムネマ酸の化学構造

は、種々の有機酸でエステル化されており、有機酸の種類は、それぞれの同族体で異なる。筆者の一人はギムネマ酸 A₁ を単離する方法を開発した¹⁷⁾ すなわち、乾燥した *Gymnema sylvestre* の葉を 60°C の温水で数時間浸出を行う。この抽出を数回くり返した後、抽出液を 2N 硫酸で pH3.0 に調節すると、沈澱が得られる。これをエタノール、続いてアセトンで処理し、不溶部分を除いた後、DEAE-Sephadex カラムを通し、得られた粗ギムネマ酸を炭酸ジエチルから再結晶する。ギムネマ酸 A₁ を加水分解して1分子の酢酸を除去するとギムネマ酸 A₂ を与える。A₂ は A₁ の 1/2 の活性しか示さないことなどから、活性を示すためには、エステル部分が必要なことを明らかにした¹⁷⁾ ギムネマ酸は4基本味のうち、甘味だけを抑制するが、その作用機構は明らかでない。ギムネマ酸の構造が甘草の甘味成分であるグリチルリチン (図2) とよく似ていることから、ギムネマ酸が甘味受容部位に吸着するのではないかと考えられる¹⁸⁾

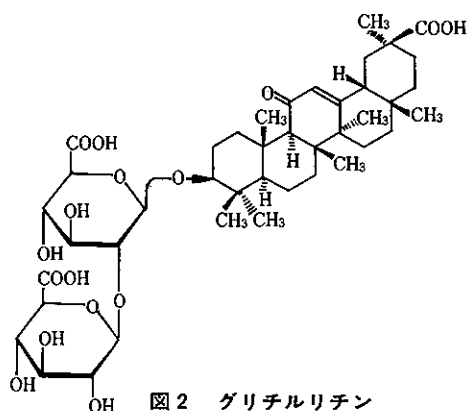


図2 グリチルリチン

3-2 ジジフィン Ziziphin

コーネル大学の Halpern 教授は、*Ziziphus jujuba* (日本名ナツメ) の葉にも、甘味抑制物質が含まれていることを報告している¹⁹⁾。実際、ナツメの葉をかんでから、砂糖を味うと、ギムネマ酸と同じ様に、甘味が消失する。しかし、ギムネマ酸の場合は、一度口に含むと10~20分間、甘味抑制作用が持続するが、ナツメの葉の場合は、甘味抑制作用は3分程度で消失する。Halpern 教授は生理学者であり、ナツメの葉から有効成分の単離およびその化学構造に関する研究は、ほとんど進んでいない。昨年から筆者らは、Halpern 教授と共同で、ナツメの葉から有効成分(Ziziphin)の精製に関する研究を始めた。*Ziziphus jujuba*と先の *Gymnema sylvestre* は、植物系統図によれば、class まで同じであり、甘味抑制物質の構造も、ギムネマ酸と類似であろうと推定される。現在の所ジジフィンは、ギムネマ酸と同様に、トリテルペン配糖体であり、糖成分はグルコースであること、トリテルペンの側鎖のエステル部分は、ギ酸と酢酸であることが確認された。今後、ジジフィンの抽出・精製法を確立しその構造を明らかにしたい。

4. おわりに

味細胞に存在する甘味受容体が、どのような構造をしていて、どのような機構で甘味が引き起こされるのかまだよくわかっていない。ミラクリンは、酸により甘味を引き起こす特異的な性質があるので、この機構を明らかにすることは、甘味発現機構そのものの解明にも役立つものと思われる。

一方、ギムネマ酸やジジフィンは、トリテルペン配糖体であり、甘味のみを抑制した。これらは、甘味物質であるグリチルリチンと構造が似ているので、甘味受容体と拮抗的に結合するものと思われる。今後、ギムネマ酸やジジフィンの側鎖を修飾することによって種々の誘導体を合成し、甘味抑制作用と構造の関係を調べていきたい。これによって、甘味受容サイトの構造を知る手がかりが得られるものと期待している。

文 献

- 1) 佐藤昌康編“味覚・嗅覚の化学”朝倉書店(1972).
- 2) 栗原堅三“味覚”東京大学出版会(1978).
- 3) “味とにおいの化学”日本化学会編 東京大学出版会(1976).
- 4) 栗原良枝, 有合化 31, 900(1973).
- 5) K. Kurihara, L. M. Beidler, Science, 161, 1241 (1968).
- 6) K. Kurihara, Y. Kurihara, L. M. Beidler, "Olfaction and Taste" Vol. IV, Rockefeller Univ. Press (1969) p.450.
- 7) J. N. Brouwer, H. Vander Wel, A. Franke, G. J. Henning, Nature, 220, 373 (1968).
- 8) Y. Kurihara, S. Terasaki, Biochim. Biophys. Acta 719, 444 (1982).
- 9) 高木由美子, 横浜国立大学教育学研究科修士論文(1984).
- 10) 栗原良枝, 第14回味と匂のシンポジウム講演集 p.49 (1980).
- 11) 寺崎主津, 横浜国立大学教育学研究科修士論文(1981).
- 12) D. Hooper, Nature, 35, 565 (1887).
- 13) R. M. Warren, C. Pfaffmann, J. Appl. Physiol. 14, 40 (1959).
- 14) W. Stöcklin, E. Weiss, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 50, 474 (1967).
- 15) W. Stöcklin, ibid., 50, 491 (1967); 51, 1235 (1968); 52, 365 (1969).
- 16) J. E. Sinsheimer, G. S. Rao, J. Pharm. Sci. 59, 622 (1970).
- 17) Y. Kurihara, Life Sci., 8, 537 (1969).
- 18) G. E. Inglett, "Symposium, Sweeteners" The Avi Publ. Co., Inc, Westport, Connecticut (1974).
- 19) L. M. Kennedy, B. P. Halpern, Chemical Senses and Flavor 5, 123 (1980).

ステロイド系新植物生長調節物質

——ブラシノライド——

東京大学応用微生物研究所 助教授 農学博士 大石 邦夫

動物の場合と同じように、植物にも豊富かつ多様なステロイド化合物が存在する。高等植物においても、動物においてと同じように、ホルモン作用を持つステロイド化合物が存在するのを期待することは、ごく当然なことといえよう。¹⁻³⁾ コンチュウ脱皮ホルモン、エクダイン ecdysone は、B 環にケトン基を有するステロイド化合物であるが、これと類似の活性と構造を持つ物質は、コンチュウよりもむしろ植物から数多く見出されている。⁴⁾ しかしながら、植物自体に作用するステロイド化合物は、ごく最近まで知られていなかった。

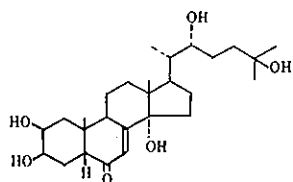
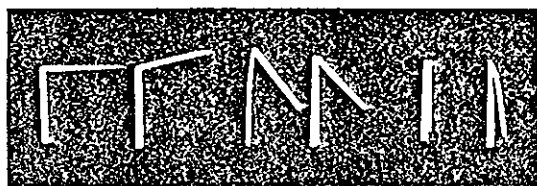


図1 α-エクダイン

1968年、名大の丸茂らは、イスノキの虫えいからイネラミナジョイントテストできわめて強い活性を示す物質を単離した。⁵⁾ このテストは、名大前田によって開発されたオーキシン検定用の方法で、暗黒下に生育させたイネ幼植物の第2葉鞘が葉身との間に示す傾斜角度により、サンプル中のオーキシン量を測定する一種のバイオアッセイ法である。⁶⁾ 丸茂らの物質は、ごく微量でコントロー

ルのオーキシンよりはるかに強い活性を示した。

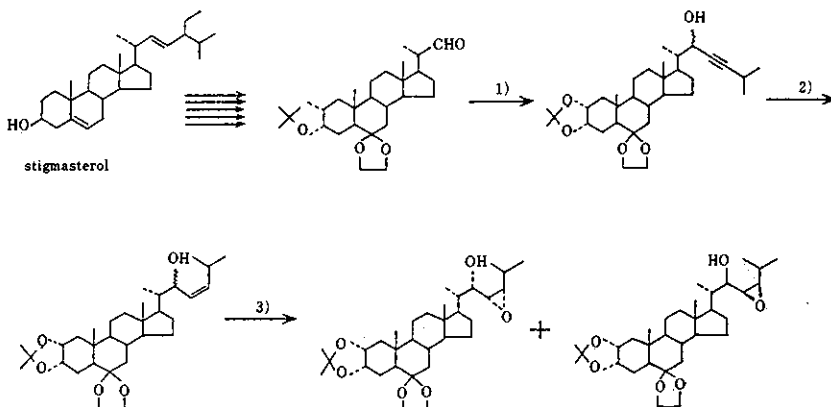
図2 イネラミナジョイントテスト (Wada ら¹⁴⁾)

左; 対照, 中; ブラシノライド 0.5 ng/ml

右; ブラシノライド 5 ng/ml

1970年に、アメリカの Mitchell らは新しいタイプの植物ホルモンがアブラナ花粉のエーテル抽出物に含まれていることを報告した。⁷⁾ ブラッシン Brassin と名づけられたこの物質は、インゲンマメ幼植物の第2節間を著しく伸長させた。この物質の本体については、種々のいきさつもあったが、1979年にいたりついにB環にラクトンを有する特殊なステロイドであることが明らかにされ、ブラシノライド Brassinolide と名づけられた。⁸⁾

ブラシノライドの構造が、絶対配位も含めて明らかにされると、東工大の池川ら⁹⁾ Siddall ら¹⁰⁾ Thompson ら¹¹⁾ 東大の森ら^{12,13)} によって全合成が達成された。ここでは森らの改良法¹³⁾ を例としてあげるにとどめる。合成ではブラシノライドの特徴であるA環の2α, 3α-ジオール構造、B環のラクトン構造、側鎖の22R, 23R-ジオールおよび24S-メチル構造のうち、側鎖部分の構築がもっとも問題とされている。



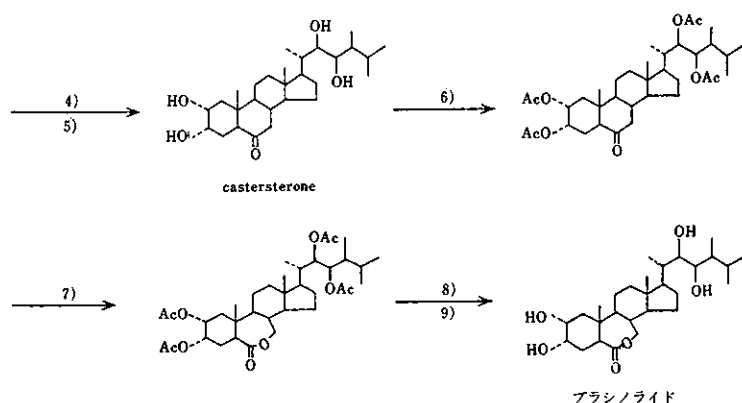


図3 ブラシノライドの全合成 (Sakakibara and Mori¹³⁾)

- 1) 1, 1-dibromo-3-methyl-1-butene, *n*-BuLi,
- 2) H₂/P2-Ni, NH₂CH₂CH₂NH₂, 3) *m*-CPBA,
- 4) Me₃Al-*n*-BuLi, 5) CH₃COOH-H₂O, 6) Ac₂O-pyridine-DMAP,
- 7) CF₃COOH, Na₂HPO₄, 8) NaOH, 9) HCl

イネラミナジョイントテストが、他のいかなる方法よりも、ブラシノライドアッセイに好ましい方法であることは、和田ら¹⁴⁾によって池川ら⁹⁾森ら¹⁵⁾の標品を用いて明らかにされた。丸茂らがイヌノキから得た物質がブラシノライド類に属することも、明らかにされた。¹⁶⁾

表1 ブラシノライドおよび(22S, 23S)-ホモブラシノライドのイネラミナジョイントテスト (Wadaら¹⁴⁾)

葉身と葉鞘間の傾斜角度			
Cone (μg/ml)	IAA	Br	homoBr
0 (control)	91 ± 6.6		
50	124 ± 8.6		
10	90 ± 1.7		
5	101 ± 12.4		
1	85 ± 9.0		
0.5		161 ± 9.1	175 ± 8.3
0.1		169 ± 11.6	159 ± 9.7
0.05		158 ± 8.5	159 ± 9.8
0.01		156 ± 9.9	155 ± 12.9
0.005		163 ± 7.2	151 ± 11.0
0.001		150 ± 16.2	114 ± 12.7
0.0005		143 ± 11.1	123 ± 6.6
0.0001		116 ± 9.8	112 ± 17.1

Br: ブラシノライド homoBr: ホモブラシノライド IAA: インドール酢酸

ブラシノライドは超微量で植物に対し有効に作用するが、逆にいうと、植物体内に超微量しか存在しない。今までに知られている中でもっとも含量の多いアブラナ花粉でも 100 μg/kg、その他の植物ではかろうじて活性が検出されるだけというものが多し。じつに、自然界からこのように超微量しか見出されないということが、ブラシノライド研究に非常に困難をもたらしたのであり、機器分析技術の最近の急速な進歩なしには、この研究の発

展はなかったのである。このあたりの事情については、丸茂の総説^{17, 18)}が生々しく語ってくれて、読む者の胸をうつ。

ブラシノライドは、オーキシシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシジン酸、エチレンに続く第6の植物ホルモンと期待されている。植物生長調節物質が植物ホルモンであるためには、植物間で普遍性があり、正常な植物体内に見出され、含有植物において一定の生理活性を示さなければならない。イネラミナジョイントテストの超高感度性を利用して、ブラシノライドの検索が多くの植物で試みられ、1983年末現在12種のブラシノライド類が得られている。東大の横田がまとめた表¹⁹⁾によると、ブラシノライド類はその炭素数によって C₂₇、C₂₈、C₂₉ステロイドに分けられる。そのうち、C₂₈ステロイドは全ブラシノライド類12種中7種を占め、知られている全ての例において主成分として存在するなど、植物界にもっとも広く、かつ量的にも多く存在する。たとえば、ブラシノライドはアブラナ花粉中に 100 μg/kg 以上、カスターステロンはクリ虫えい中に 10 μg/kg 含まれる。一方、C₂₉ステロイドはもっとも多量に見られるフジマメの例でせいぜい数 μg/kg 以下であり、C₂₇ステロイドはハクサイやチャで 1 ng/kg 以下報告されているにすぎない。これは、コレステロールなど C₂₇ステロイド含量が植物では非常に低い事実とよく一致する。クリの虫えいから見出されたカスターステロン castasterone²⁰⁾を初めとし、現在までに見出されたブラシノライド類のちょうど半分にあたる6種までが、B環がラクトンでなくケトン構造をとっていることは注目に値する。また、ケトン構造すらとらないものも2種見出されている。

ブラシノライド類が検出された植物は、分類学的には被子植物中双子葉類6科8種、単子葉類1科1種、裸子植物1科1種である。ブラシノライドは高等植物間に広く分布しているのではないと思われる。ブラシノライ

表2 高等植物に見出されるブラシノライド類 (横田¹⁹⁾)

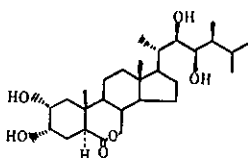
	Plant material	Part	
Brassinolide	アブラナ	<i>Brassica napus</i>	Pollen
	クハリ	<i>Castanea crenata</i> **	Gall
	ハクサイ	<i>Brassica campestris</i> **	legume
	フジマメ	<i>Tea sinensis</i> **	leaf
Castasterone		<i>Dolichos lablab</i> *	immature seed
	クハリ	<i>Castanea crenata</i>	Gall, stem**, leaf**, flower bud**
	インゲン	<i>Phaseolus vulgaris</i> *	immature seed
	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i> *	immature seed
	チヤ	<i>Tea sinensis</i> **	leaf
	クロマツ	<i>Pinus Thunbergii</i>	pollen
6-Deoxocastasterone	ハクサイ	<i>Brassica campestris</i> **	legume
	マルバアサガオ	<i>Pharbitis purpurea</i>	immature seed
	インゲン	<i>Phaseolus vulgaris</i> *	immature seed
	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i> *	immature seed
Dolicholide	クハリ	<i>Castanea crenata</i>	Gall*, stem**, leaf**, flower bud**
	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i>	immature seed
Dolichosterone	インゲン	<i>Phaseolus vulgaris</i> *	immature seed
6-Deoxodolichosterone	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i> *	immature seed
	インゲン	<i>Phaseolus vulgaris</i> *	immature seed
Typhasterol (2-Deoxycastasterone)	クロマツ	<i>Pinus Thunbergii</i>	pollen
	ガマ	<i>Typha latifolia</i>	pollen
Homodolicholide	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i>	immature seed
Homodolichosterone	フジマメ	<i>Dolichos lablab</i>	immature seed
(24s)-24-Ethylbrassinone	チヤ	<i>Tea sinensis</i> **	leaf
	ハクサイ	<i>Brassica campestris</i> **	legume
28-Norbrassinolide	ハクサイ	<i>Brassica campestris</i> **	legume
Brassinone	チヤ	<i>Tea sinensis</i> **	leaf
	ハクサイ	<i>Brassica campestris</i> **	leaf
	クハリ	<i>Castanea crenata</i> **	gall
	イスノキ	<i>Distilium racemosum</i> **	leaf
	マルバアサガオ	<i>Pharbitis purpurea</i> **	immature seed

Unless asterisked, compounds isolated in pure state were subjected to rigorous structural determination.

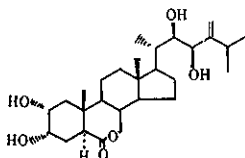
* Identifications are based on full mass spectra (EI) obtained by GC-MS.

** Identifications are based on selected ion monitoring (EI or CI).

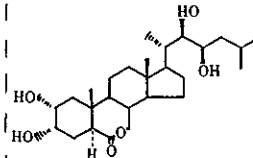
! Identification is ambiguous.

C₂₈ steroids

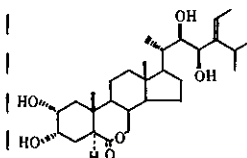
Brassinolide



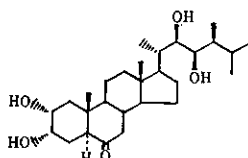
Dolicholide

C₂₇ steroids

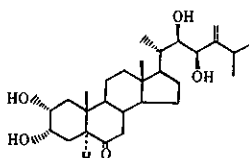
28-Norbrassinolide

C₂₉ steroids

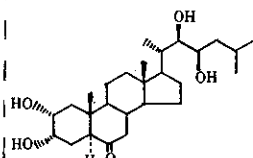
Homodolicholide



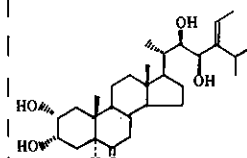
Castasterone



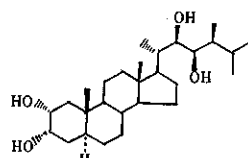
Dolichosterone



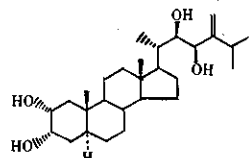
Brassinone



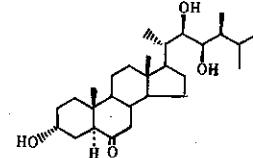
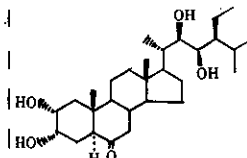
Homodolichosterone



6-Deoxocastasterone



6-Deoxodolichosterone

2-Deoxycastasterone
or Typhasterol

(24s)-24-ethylbrassinone

ド類が含まれる器官としては、花粉、未熟種子、枝、葉、虫えいなどがあり、殆んど全ての器官と推定してもよからう。未熟種子や花粉が植物ホルモン含量の高い器官であることはよく知られているが、ブラシノライド類の場合もこの傾向が当てはまる。また、ブラシノライド類はフジマメ種子では未熟期に多く、完全期には殆ど零になるが、これも既知植物ホルモンの変動傾向と似ていると、

横田は述べている。¹⁹⁾日本農芸化学会大会では、毎年新ブラシノライド類の存在と構造について盛んに発表が行われているので、上記の表は数年のうちにさらに充実され、新植物ホルモンとしてのブラシノライド類の位置づけはさらに確められていくだろう。

横田¹⁹⁾は、既知のブラシノライド類を植物の持つ代表的なステロイドの骨格に対応させて分類した。植物ステ

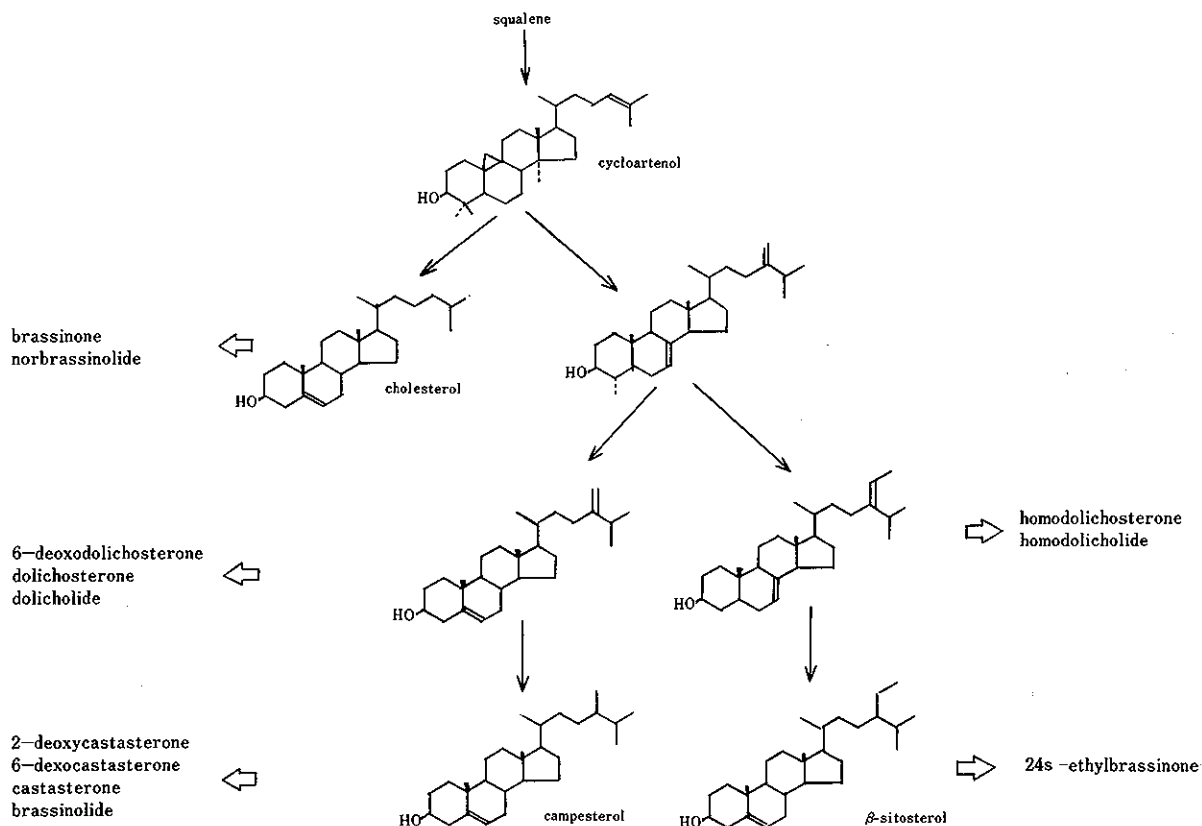


図4 植物の代表的ステロイドの骨格とそれに対応する
ブラシノライド類 (横田¹⁹⁾)

ロイドの生合成経路はスクアレンから出発し、24(25)-二重結合を有する前駆体がメチオニンによってアルキル化され24-メチレン型になり、さらにこれがアルキル化されて24-エチリデン型に変換されて進行する。これらのステロイドは24位の置換基によってノル、メチレン、メチル、エチリデン、エチルの5型に大別出来る。ブラシノライド類も、やはりこれら5つのタイプに分けられる。ブラシノライド類の構造的特徴である24位のアルキル化、A環ジオールの導入、22位、23位の水酸基の導入、B環のラクトン化またはケトン化がどのような順序で行われているかはまだ明らかでないが、横田らは2-デオキシカステロンを除くブラシノライド類には全てA環と側鎖にジオールが導入されているが、B環の酸化段階は6-デオキソ型、6-ケトン型、ラクトン型が存在することから考

えると、A環と側鎖へのジオールの導入が、B環の酸化に先立って起っていると考えるのが自然であると述べている。¹⁹⁾しかしクロマツ花粉におけるように、2-デオキシカステロンとカステロンが共存する場合もあるので、ケトン化のあとに2位の水酸化が起る可能性も否定出来ない。現在まで、まだ外から与えたブラシノライド類が植物体内で相互に交換する現象は見出されておらず、まして酵素学的な研究は何もなされていないが、生合成および生物変換の問題は今後至急検討されるべきテーマであろう。

ブラシノライド類の構造と、イネラミナジョイントテストにおける活性の間の関係は、植物由来物および合成物を用いて検討されている。^{19,21,22)}ラクトン型の化合物中では、6-オキサ型は正常な7-オキサ型ブラシノライドの

100分の1の活性しか示さなかった。6-ケトン型化合物はラクトン型のものよりやや弱く、数分の1の活性となる。6-デオキシ型になると、ラクトン型の約100分の1の活性低下になった。A環では、2 α 、3 α -ジオールが存在しないと、活性は200分の1ないし1000分の1と著しく低下し、この構造の重要性を示した。また、側鎖では3個の不斉中心が(22R、23R)、あるいは(24S)のいずれかを保持すれば、活性の低下はごく少く、2分の1ないし10分の1にとどまるといわれる。

ブラシノライド類は、今まで述べてきたイネやインゲンマメに対してのみでなく、他の多くの植物の生長も調節する。宇都宮大の竹松ら²³⁾は、Yoopのデータ²⁴⁾も合

わせて、それらを表にまとめた。竹松らは、また、生長調節物質の農業生産への応用を考えるならば、植物の切片ではなく、より自然に近い無傷植物での活性評価を重視すべきだと考えて、無傷植物への活性について検討している²⁵⁾それによると、ホモブラシノライドの根部浸漬処理に対し、ダイコン、ハクサイ、トマトなどが高い感受性を示している。アメリカで行われた圃場試験では、24-エピブラシノライドの2つの異性体を含む混合物を0.01 ppmの水溶液として散布したところ、レタスで30%、ハツカダイコンで15%、ソラマメで7%、バレイショで25%の収量増加が見られたといわれる²⁶⁾この物質は、ブラシノライドの約10分の1の活性を持つ。安価なエルゴス

表3 ブラシノライド類の主な生物検定法一覧(竹松ら²³⁾)

試験法名	検定に つかう部分	検定植物 育成条件	反 応 ^(*)		
			IAA	GA ₃	brassinolide
アズキ上胚軸切片伸長試験	上胚軸切片	暗	+	-	+(10 μ M)
黄化トウモロコシ中茎切片伸長試験	中茎切片	暗	+	+	+(10 μ M)
黄化エンドウ上胚軸切片伸長試験	上胚軸切片	暗	+	+	+(10 μ M)
ヤエナリ下胚軸不定根形成試験	根を切除した カッティング	明	+	×	×
エンドウ頂芽截頭による側芽伸長試験	頂芽を切除 した植物体	暗	+	...	-
クレス幼植物根部伸長試験	無傷植物	暗	× 阻害	...	+(10 μ M)
黄化インゲンの頂芽鉤状部展開阻害試験	根を切除した カッティング	暗	+	-	+(10 μ M)
キクイモ塊茎組織切片重量増加試験	塊茎切片	...	+	...	+(10 μ M)
黄化エンドウ上胚軸肥大試験	頂芽をふくむ 上胚軸	暗	-	+	+
イネ葉身屈曲試験	第2葉身と葉鞘 を含む切片	暗	+	-	+(*) (0.0005 μ g)
黄化インゲン下胚軸切片伸長試験	下胚軸切片	暗	-(+) 活性小	+	+(10 μ M)
ヤエナリ上胚軸部伸長試験	根と下胚軸を切除 したカッティング	明	-	+	+(1 μ M)
キウリ下胚軸伸長試験	根と下胚軸下部を 切除したカッティング	暗	+	+	+(1 μ M)
黄化矮性エンドウ上胚軸切片伸長試験	上胚軸切片	暗	×	+	+(10 μ M)
明条件におけるアオゲイトウのベータシアニン形成試験	インタクト	明	...	× (阻害)	× (10 μ M) (阻害)
ギシギシ葉ディスク老化防止試験	葉うちぬき	明	...	+	-(促進)
インゲン第2節間伸長試験	インタクト	明	-	+	+
黄化とマワリ下胚軸伸長試験	下胚軸切片	暗	+	+	+
矮性エンドウ上胚軸切片肥大試験	頂芽をふくむ 上胚軸	暗	kinetin +	...	-
黄化アオゲイトウのベータシアニン形成促進試験	インタクト	暗	kinetin +	...	-
オナモミ葉ディスク老化防止試験	葉うちぬき	明	kinetin +	...	-(促進)
黄化キウリの子葉拡大試験	子葉	暗	kinetin +	+	+(100 μ M)

...: 反応無し, +: 反応有り, ×: 阻害 (): 最大活性発現濃度 (*) 最低有効濃度

テロールを原料として合成され、1ppmの水溶液を用いる時、1エーカー当りの費用は5—10ドルという。

ブラシノライド類の生理作用の機構はまだ明らかでない。多くのオーキシン検定法で陽性を示すが、全てのテストでというわけではない。一方、ブラシノライド類はオーキシンと併用することにより著しい作用の増巾、いわゆる相乗効果を示す場合がある。ブラシノライド類は、ジベレリン類の試験法に反応することも多い。しかし、

多くのジベレリン作用阻害剤は、ブラシノライド類には無効である。外から植物に与えたホルモンは、体内で特定部位の内生ホルモンレベルに影響を与え、特定の生理反応を誘起する場合がしばしばあること²⁶⁾を考えると、この問題の解明はなかなか一筋縄ではいかないというべきかも知れない。

先に述べたエクダインの場合、動物(コンチュウ)ホルモンが植物に存在した例であるが、逆に、植物ホル

表4 ホモブラシノライドの主な植物に対する
伸長促進効果(根部浸漬処理)(竹松ら²³⁾)

科名	日本名	学名	伸長発現濃度(ppm)	
			下胚軸	子葉葉柄
アブラナ	ダイコン(トキナシ)	<i>Raphanus sativus</i>	0.03	0.03
	ダイコン(リソウ)	<i>Raphanus sativus</i>	0.03	0.03
	ダイコン(カイワレ)	<i>Raphanus sativus</i>	0.03	0.03
	ハクサイ	<i>Brassica pekinensis</i>	0.03	0.03
	アブラナ	<i>Brassica napus</i>	0.03	0.03
ナス	カブ	<i>Brassica rapa</i>	0.3	0.03~0.1
	ピーマン	<i>Capsicum annuum</i>	>0.3	...
	ナス	<i>Solanum melongena</i>	0.3	...
	トマト	<i>Lycopersicon esculentum</i>	0.03	...
	ヨウシュチョウセンアサガオ	<i>Datura stramonium</i>	0.3	...
ウリ	メロン	<i>Cucumis melo</i>	0.3~1	...
セリ	ニンジン	<i>Daucus carota</i>	0.3~1	...
ヒルガオ	マルバアサガオ	<i>Ipomoea purpurea</i>	0.3~1	...
マメ	ムラサキウマゴヤシ	<i>Medicago sativa</i>	0.03~0.1	...
	ヤエナリ	<i>Phaseolus aureus</i>	0.03~0.1	...
キク	ゴボウ	<i>Arctium lappa</i>	30	...
	アスター	<i>Aster chinensis</i>	30	...
	コセンダングサ	<i>Bidens pilosa</i>	>30	>30

注) ...: 葉柄が短かいので未測定

モンであるオーキシンも動物に広く見出される²⁷⁾植物ホルモン、オーキシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシジン酸、エチレンは、微生物によっても作られる²⁷⁻³⁰⁾これらのホルモンが、相互の生態に影響しあっているのか、あるいは自己内部で未知の生理的役割を演じているのかは、非常に興味深いことである。異なる生物界で、共通の生長調節作用を示す可能性も考えられないわけではない。じっさい、動物ホルモンが植物の生長に、植物ホルモンが動物の発生や分化に影響しているという報告もある²⁶⁾ブラシノライドの研究はまだ始まったばかりであるが、将来は植物界のみでなく、動物界、微生物界にまたがる広い視野の研究が要求されるようになるだろう。

文 献

- 1) C. Grunwald, Ann. Rev. Plant Physiol., 26, 209 (1975).
- 2) G. A. Bean, Adv. Lipid Res., 11, 193 (1973).
- 3) W. R. Nes, Adv. Lipid Res., 15, 233 (1977).
- 4) 石井象二郎, 昆虫の生理活性物質, 南江堂 (1969).
- 5) S. Marumo, H. Hattori, H. Abe, Y. Nonoyama and K. Munakata, Agric. Biol. Chem., 32, 528 (1968).
- 6) E. Maeda, Physiol. Plant, 18, 813 (1965).
- 7) J. W. Mitchell, N. Mandava, J. F. Worley and J. R. Plimmer, Nature, 225, 1065 (1970).
- 8) M.D. Grove, G. F. Spencer, W. K. Rohwedder, N. Mandava, J. F. Worley, J. D. Warthen, G. L. Steffens, J. L. Flippen-Anderson and J. C. Cook, Jr., Nature, 281, 218 (1979).
- 9) M. Ishiguro, S. Takatsuto, M. Morisaki and N. Ikekawa, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1980, 962.
- 10) S. Fung and J. B. Siddall, J. Am. Chem. Soc., 102, 6580 (1980).
- 11) M. J. Thompson, N. B. Mandava, W. J. Meudt, W. R. Lusdy and D. W. Spaulding, Steroids, 38, 567 (1981).
- 12) K. Mori, M. Sakakibara, Y. Ichikawa, H. Ueda, K. Okada, T. Umemura, G. Yabuta, S. Kuwahara and M. Kondo, Tetrahedron, 38, 2099 (1982).
- 13) M. Sakakibara and K. Mori, Agric. Biol. Chem., 47, 663 (1983).
- 14) K. Wada, S. Marumo, N. Ikekawa, M. Morisaki and K. Mori, Plant Cell Physiol., 22, 323 (1981).
- 15) K. Mori, Agric. Biol. Chem., 44, 1211 (1980).
- 16) H. Abe, S. Marumo and N. Ikekawa, Plant Cell Physiol., 投稿中, 18) から引用.
- 17) 丸茂晋吾, 和田弘次郎, 植物の化学調節, 16, 1 (1981).
- 18) 丸茂晋吾, 生物の生活と生理活性物質, 日本農芸化学会編, p.102, 朝倉書店 (1983).
- 19) 横田孝雄, 昭和59年度植物化学シンポジウム要旨集 (1984).
- 20) T. Yokota, M. Arima and N. Takahashi, Tetrahedron Lett., 23, 1275 (1982).
- 21) S. Takatsuto, N. Yazawa, N. Ikekawa, T. Morishita and H. Abe, Phytochemistry, 22, 1393 (1983).
- 22) K. Wada, S. Marumo, K. Mori, S. Takatsuto and N. Ikekawa, Agric. Biol. Chem., 47, 1139 (1983).
- 23) 竹松哲夫, 竹内安智, 古口正巳, 植物の化学調節, 18, 38 (1983).
- 24) J. H. Yoop, G. C. Colclasure and N. B. Mandava, Physiol. Plant., 46, 247 (1979).
- 25) T. H. Maugh, Science, 212, 33 (1981).
- 26) 増田芳雄, 勝見允行, 今関英雅, 植物ホルモン, 朝倉書店 (1971).
- 27) 柴田承二編, 生物活性天然物質, 医歯薬出版 (1978).
- 28) 田村三郎編, ジベレリン, 東大出版会 (1969).
- 29) 小清水弘一, 生物の生活と生理活性物質, 日本農芸化学会編, p.135, 朝倉書店 (1983).
- 30) 小川隆平, 小佐井美恵子, 藤井隆夫, 福田秀雄, 昭和59年度日本農芸化学会大会要旨集, p.260 (1984).

蛍光X線分析用試薬 **Spectromelt®**

Reagents

MERCK

- 特長 ●高純度
 ●高いカサ比重
 ●均一、安定で平滑なビードが容易に作製できる。

10783 Spectromelt A10

スペクトロメルト A10

di-lithium tetraborate

100g

1Kg

含量 (Li₂B₄O₇) min. 98%

Cl max. 0.005%

SO₄ max. 0.005%PO₄ max. 0.002%

Pb max. 0.002%

Fe max. 0.001%

Mg max. 0.002%

Ca max. 0.005%

Na max. 0.005%

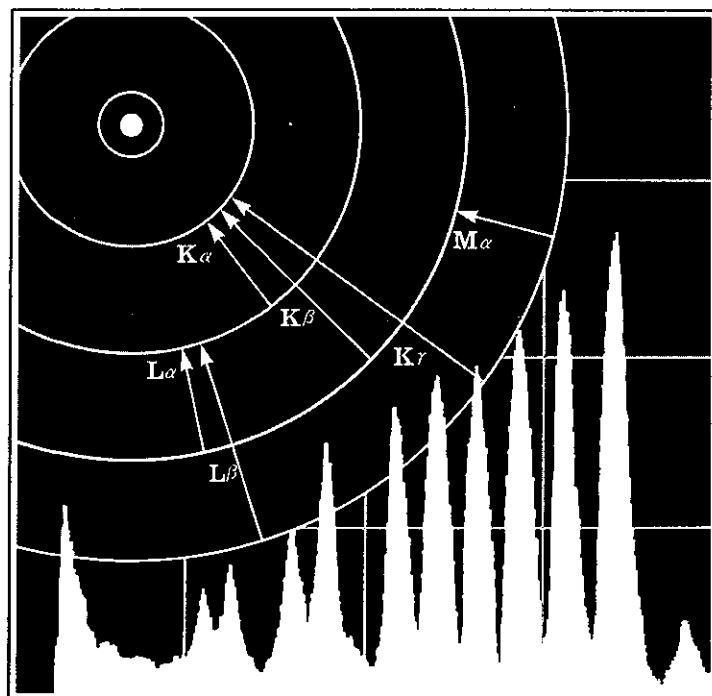
K max. 0.005%

乾燥減量 (1,000°C)

max. 2%

カサ比重

ca. 40~50g/100ml



5654 Spectromelt A11

スペクトロメルト A11

di-lithium tetraborate 80%

lanthanum(III) oxide 20%

100g

6304 Spectromelt B10

スペクトロメルト B10

di-sodium tetraborate

1kg

13824 Spectromelt B11

スペクトロメルト B11

di-sodium tetraborate 90%

lanthanum(III) oxide 10%

100g

パンフレットをご請求下さい。

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 (17)

——ハインリッヒ・エマヌエル・メルク Heinrich Emanuel Merck——

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

近代製薬工業の急先鋒

西ドイツ・ダルムシュタット市に本拠のある E. Merck 社は、高度試薬と純正医薬品を生産供給する有数の化学・製薬会社として、世界の信頼と名声を博している。

E. Merck 社の発祥は、今から300年余り昔の1668年、メルク家の始祖がダルムシュタットに、薬学史上、最古の薬局として記録される、由緒あるエンゲル薬局 Engel Apotheke の創業に始まる。

約150年後の1816年、本題のハインリッヒ・エマヌエル・メルクが、父祖伝来のエンゲル薬局6代目を継承してから、苦節10年の研鑽を経て1827年、時代に先駆けて近代製薬会社 E. Merck 社を設立して、今日の地歩を築いたのであった。

エマヌエル・メルクは薬局に付設した実験室で多年にわたり、モルヒネをはじめとする多くの重要なアルカロイドおよび植物成分の研究に没頭して、化学上の新知見を得た。彼の秀抜な着眼点は、誰よりも早く、これら国際級の重要医薬品の製品化に全力を傾注した。

アルカロイドの近代製薬工業化の計画は大当たりであった。1832年からモルヒネ、キニーネの発売に続いて、新製品が世界薬品市場に登場するとともに、需要は伸びる一方で、新薬の王座を占めるに至った。

エンゲル薬局とその周辺

記録によると、ダルムシュタットのエンゲル薬局のそもそもは、1654年、薬剤師の S. Böckler が領主の許可を得て開設したことが伝えられている。



1668年創業時のエンゲル薬局

ドイツの薬局は数が制限されているので、1668年、資産家のメルク家初代の Friedrich Jacob Merck (1621～1678) が、多額の権利金を支払って、エンゲル薬局を譲り受け、メルク家の所有となった。

エンゲル薬局 Engel Apotheke すなわち“天使の薬局”が、メルク家の薬局のトレードマークであった。当時中世におけるドイツの薬局はそれぞれ、自家の薬局を印象づける象徴的な薬局名を表示していた。

これより先、ドイツを中心に周辺の国々が、新旧教徒と諸侯の反目による30年戦争 (1618～1648) 後の荒廃から立ち直ったところであった。ドイツは北部のプロシア、中部のヘッセン大公国ほか、大小の王国に分裂して連邦を組織していた。ダルムシュタットはヘッセン公国の首都として、市道が改装され、教会を建設するなど整備されていた。

エンゲル薬局の初代薬剤師、F. J. メルクには実子が無かったので、甥の薬剤師、G. F. メルクが2代目を相続した。3代目の J. F. メルク、4代目の J. J. メルクに次いで、5代目 J. A. メルク (1756～1805) に継承された。エマヌエル・メルクの背後に光る賢明な父である。

このようにメルク家のエンゲル薬局は、発祥のダルムシュタットで5代130年余り、連綿と来歴を経た有力者として重きをなしていた。薬剤師は法令で定められた医業分業を守り、処方製剤を司るが、薬局の定数は地域によって規制されていた。

一方、既に12世紀頃からヨーロッパに定着したギルドの慣例に従って、薬局薬剤師も同業組合を組織していた。ギルドは商工業者の技術と福利擁護を目的とする自治団体で、封建諸侯に対抗する実力を持っていたが、18世紀以後、近代化の波に衰退した。

ところで、まだ薬学校が設立されない頃は、薬局は組合の規約に従って、親方つまり薬剤師は、薬局徒弟を職人つまり薬剤師に育成する義務があり、薬局には実験室が付設されていた。

薬局で取扱う薬はもっぱら植物性薬品が多かった。しかし処方製剤に用いる薬の知識も実証的な薬学理論に基づくものでなく、薬の鑑別や処理方法なども、在来の経験的な職人技能の実務の域を出るには至らなかった。

半面、設備のよい優良な薬局実験室は、19世紀前半、ドイツの大学で化学実験室が設置されるまでは、化学研

究者に利用された。エンゲル薬局もその系列に入る。リービッヒ、クロブラートらの著名な化学者の履歴に「薬局出身」と記されて、現代感覚では疑問視されるのは、理解し難い前近代の学習事情の相違を物語っている。

メルク生誕のころ

エンゲル薬局 5 代目の薬剤師、Johann Anton Merck は 1794 年、38 歳の年に息子のハインリッヒ・エマヌエル・メルクが生まれた。ハインリッヒ・エマヌエル・メルクの天性の敏智は父譲りのものであった。

先見の達識に富む父は、時代の推移を洞察して、依然として旧慣を踏襲している薬局の改善に着目し、対策を講じていた。

メルクがこの世に生をうけた 18 世紀から 19 世紀にかけて、人智の進歩によって、ヨーロッパの情勢は、近代文明の方向へ、大きく流れを変えようとしていた。例えば、イギリスに始まる産業革命は、伝統の家内手工業から、資本主義体制による機械工業へと発展して、産業経済構造が変動しつつあった。

ヨーロッパを震撼させたフランス革命 (1789~1799) によって、ブルボン王朝が崩壊して、フランスは共和制に変貌した。

長い間ヨーロッパに低迷していた錬金術の錯誤から覚めて、事象の基本原則を追究する哲学思想が興った。それとは別に、物質の本体を理論と実証によって探究する近代化学の夜明けは、薬学の領域にも新しい光が射し込む動機となった。

沈滞した伝統の薬局の改善や、薬剤師の職人的意識を科学的に向上させる使命感から、偉大な薬学鼓吹の先覚者が現れた。奇しくもメルク生誕 1 年前の 1793 年、エルフルト生まれの薬学者、Johann Bartholomäus Tromsdorff (1770~1837) が、薬学専門雑誌としては前人未発の、化学に基づいた定期刊行物 "Journal der Pharmazie" を創刊した。

トロムスドルフの非凡な学識経験を活用した編集方針で、重要な論文が掲載された。例えば、ゼルチュルネルのモルヒネ発見の論文は顕著な事例である。メルクのアルカロイド研究の論文も本誌で発表して、フランス学会から金メダルを受領するなど、権威ある学術書として、学界の貢献度は極めて高い。序でに付け加えると、本誌はそれから 41 年間トロムスドルフ主幹で継続刊行されたが、晩年の 1834 年、親交のあるリービッヒが 2 年前発刊した "Annalen der Pharmazie" に合併存続を依頼して生命を保った。

ひるがえって、トロムスドルフは雑誌創刊 2 年後の 1795 年、科学的に薬の本質と倫理を指導して、近代的薬剤師養成を目的とする研究所を、エルフルトの自宅に開設した。

遊学履歴

父の期待に応える利発なハインリッヒ・エマヌエル・メルクは、幼くして 11 歳の年に、最大の不幸に遭遇した。柱と頼む父は 1805 年、49 歳でこの世を去った。

エンゲル薬局は、メルクが薬剤師の資格を受け、成年

に達するまで、管理を他に委任して、勉学に専念することになった。

1810 年、16 歳でダルムシュタットのギムナジウムを修了した。同年 5 月 9 日の旅券を手にして、初めて生まれ故郷を離れ、遊学の途に上った。若い薬学志望者たちがあこがれる、エルフルトのトロムスドルフ教授の薬学研究所を目指した。その頃のメルクは、鼻筋がとおった卵形の顔立ちで、髪は暗褐色の好青年であったといわれる。

研究所の授業は午前 6 時から講義が始まる。実験は午後 2 時から 6 時、時には 8 時頃まで、教授は熱心に独特の有機分析の蒸留法で、植物成分抽出の技術指導に努めた。教授は学生たちに研究テーマを与え、論文を作成して、彼が創刊した薬学雑誌 "Journal der Pharmazie" に発表するよう奨励した。

メルクはフマリア草の成分研究に取り組み、結晶状の酸 (フマル酸) を発見した。1811 年刊の薬学雑誌 20 巻に「フマリア草の化学分析」と題する論文を発表した。入学後 1 年足らずの短期間に、若年 17 歳で習得した鋭敏な学才は教授を驚かせた。

4 月の学期初めに、教授はメルクら学生と、ライプチヒの化学工場見学の舟旅を楽しんだ。メルクは初め 1 年の予定で入学したが、研究の興味にひかれて 1 年延期した。要因は、ゼルチュルネルが雑誌に掲載した阿片の成分研究に刺激された。ゼルチュルネルが 1817 年、モルヒネ発見の糸口となるもので、メルクがアルカロイドの製薬工業化への構想のヒントにつながるものであった。

1812 年 4 月、18 歳のメルクは、教授から 2 年間訓練を受けた修了証書を授与された。薬学校未設当時のこの証書は、薬剤師の資格を証する重要文書であった。

メルクはエルフルトからストラスブルクの薬局で実地研修に努めた。更にベルリン大学化学教室で、分析化学の実技を磨いた。化学科初代教授の M. H. クラプロート (1743~1817) は、分析化学の基礎を築いた著名な化学者で、1789 年に新元素ウラン、ジルコンを発見した。

世界的偉業

1816 年、遊学遍歴は 6 年に及び、メルクは 22 歳で、郷里のダルムシュタットに呼び戻された。手続きを踏んで、父の遺したエンゲル薬局を受け継いだ。ナポレオンがロシア遠征から敗走した際の戦禍は、エンゲル薬局も免れなかった。当面は薬局の修復整備に努め、一段落すると、業務のかたわら、実験室で植物成分研究に着手した。

メルクの優れた着想は、ゼルチュルネルが発見したモルヒネ、フランスのペレチュエらのキニーネほかの重要なアルカロイドを、薬局で純良医薬品として製造して、治療界に提供するという先見性であった。品質の不安定な生薬から純粋な有効成分の製品化は、偉大な発見であった。薬局が生薬の有効成分を製造する小工場の要素を備え、製薬工業に発展する機運に向かっていった。

有機化学の先覚、J. リービッヒは同郷でメルクより 9 歳年少のギムナジウムの後輩である。1824 年リービッヒがバリの遊学を終えて、21 歳でギーセン大学教授就任を機に、分析上の助言を求めた。

1827年、メルクは多年の研究が実を結び、モルヒネ以下16種の重要アルカロイドの製品化に成功した。これらの医薬品について詳述した小冊子を出版した。製品のコレクションは今も古文書館に展覧されている。

メルクは記念すべきこの年、製薬会社 E. Merck 社を設立して、製造発売の準備を進めた。1830年、メルクは多年の研究業績を集大成して、アルカロイドを鑑別する分析上の新知見について、トロムスドルフの薬学雑誌に発表した。前に触れたが、この論文は高く評価され、特にフランス薬学会から金メダルが贈られた。

メルクの異例の成功の秘訣は、精選された高純度の試薬を用いて、高性能の設備で厳密周到な化学分析を施行することにあった。

こうして1832年には150ポンドの阿片を処理したモルヒネおよびキニーネ、エメチン、ストリキニーネ、33年にサントニン、34年にはコデインの新製品が売り出された。予想外の好評で、更に製品の品種と数量を増やす研究を進めた。1836年エンゲル薬局は拡張を迫られ、ダルムシュタットのルイセンブラッツに改築し、世界にメルク製品が広まる源泉となった。

1846年、ダルムシュタットとハイデルベルク間に、初

めて汽車が開通した。それまで駅伝馬車で5～10時間要した距離が、2時間16分に短縮された文明の余沢であった。

その頃ルイセンブラッツのエンゲル薬局は、生産量が急増して、1848年には製薬工場を建設し、蒸気機関を新設して、先端技術を開発した。1853年にはニューヨークで開催された万国博覧会にアルカロイド医薬品を出品して、金メダルを獲得した。

2年後の1855年、ハインリッヒ・エマヌエル・メルクは、エンゲル薬局から世界に雄飛する製薬工業の典型的な偉業を成し遂げて、61歳の至福の生涯を閉じた。

ゲッツ博士の独日薬史学会の友好

昨秋、御来社のE. Merck社のWolfgang Götz博士は、薬史学に御造詣の深い西ドイツ薬史学会会員で、日本薬史学会の為に特別講演をお願いしたところ、御多忙中快く「19世紀前半におけるドイツ薬学：その教育と工業化の発展」について、明快な御解説を感銘深く拝聴させて頂いた。幸い本稿は、ゲッツ博士の講演要旨および御寄贈の「Merck and Darmstadt」に拠りましたことを併せて厚く御礼申しあげます。また御配慮に与かりまして通訳の労をとられた山田 博 部長およびWalter Bardorff博士の御厚意に感謝申しあげます。

〈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致しました。

当 Organics はアルキル化剤、求核試剤、還元剤、触媒等に使用される試薬で、これまで入手しにくかった試薬もできるだけ取り揃えております。

なお今後は、ホスフィン、アルキルリチウム等についても製品化を検討したいと考えております。

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。

製品例

有機金属化合物

(CH ₃) ₂ AlCl 1 mol/l in <i>n</i> -hexane	500ml ¥12,000
	100ml ¥ 5,500
(C ₂ H ₅) ₃ Al 1 mol/l in <i>n</i> -hexane	500ml ¥ 9,000
	100ml ¥ 4,000
(C ₂ H ₅) ₃ B 1 mol/l in <i>n</i> -hexane	500ml ¥18,000
	100ml ¥ 8,000
(C ₂ H ₅) ₂ Zn 1 mol/l in <i>n</i> -hexane	500ml ¥16,000
	100ml ¥ 7,000
(CH ₃) ₃ SnCl	5g ¥ 7,500

(CH ₃) ₃ SiCN	10g ¥11,000
(CH ₃) ₂ (<i>t</i> -C ₄ H ₉)SiCl	10g ¥ 6,500
[RhCl(C ₆ H ₁₂)] ₂	1g ¥16,000
[PdCl ₂ {P(C ₆ H ₅) ₃ } ₂]	1g ¥ 5,500
[PdCl ₂ (C ₆ H ₅ CN)] ₂	1g ¥ 8,500

アルコキシド

(C ₂ H ₅ O) ₂ Mg	25g ¥ 5,000
(C ₂ H ₅ O) ₃ Al	25g ¥ 4,000
<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	25g ¥ 2,800

金属水素化物

NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ 70% in toluene	500ml ¥ 9,500
	100ml ¥ 3,500
BH ₃ · N(CH ₃) ₃	25g ¥11,000
BH ₃ · H ₂ NC(CH ₃) ₃	25g ¥ 9,000
9-BBN	5g ¥ 4,500

〈編集後記〉

昨年は春から異常気象で、桜の開花も半月近くも遅れるという低温に驚きましたが、夏は予想に反し、高温となり、猛暑にあえぎました。その代り秋の爽快さは一しおでした。ところで、はや新年を迎えることになりました。今年は爽快な景気上昇の年になるよう念願しております。最後にご執筆の諸先生方はじめご愛読者、お取扱店の皆様のご健勝とご繁栄をお祈り申し上げます。〈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) 279-1751

編集責任者 山田 博 昭和60年1月1日発行