

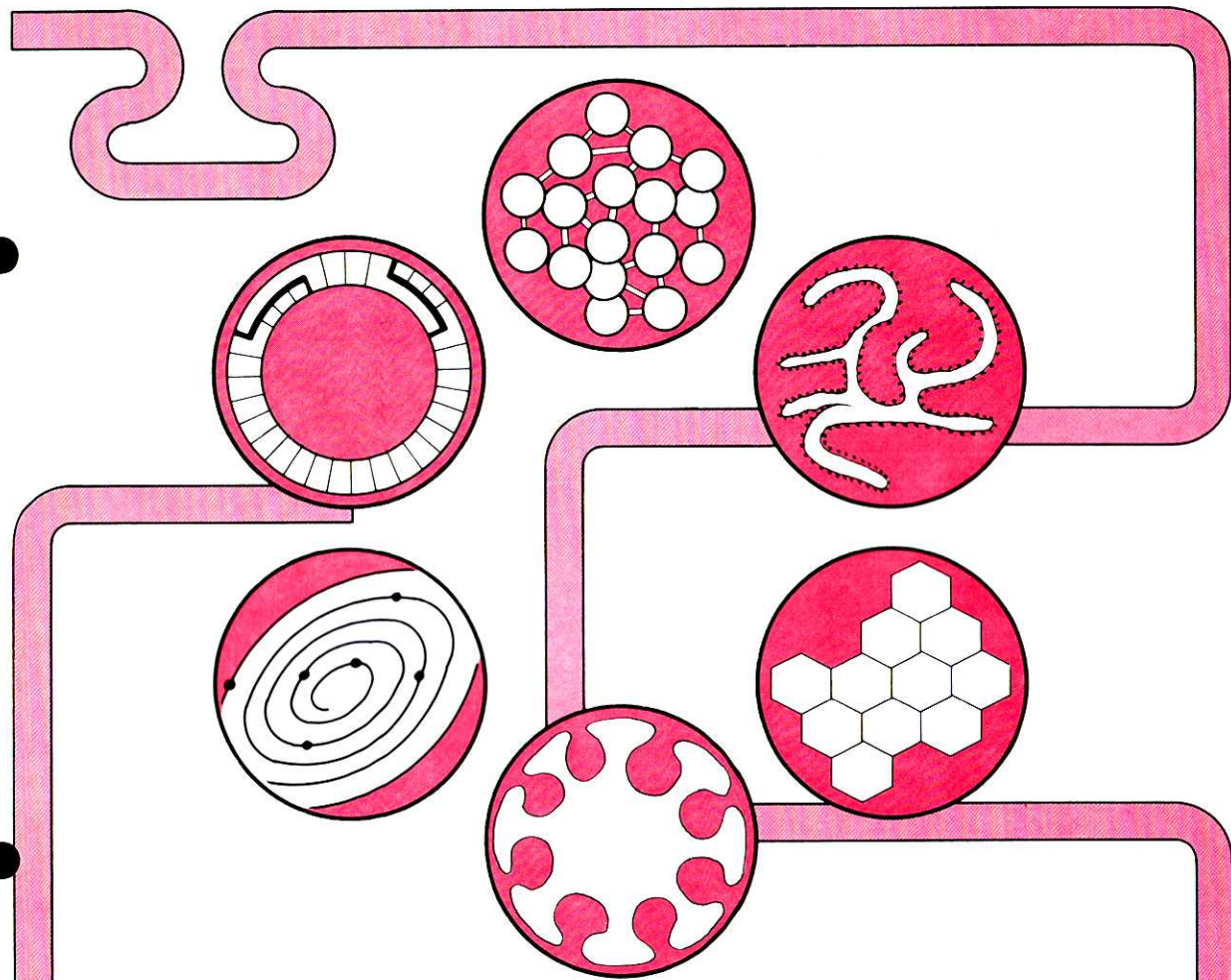
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

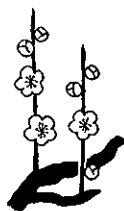
1986年 No.1 (通巻119号)



目 次

初春のご挨拶	取締役社長 野澤 俊太郎	2166
医薬品としての金属錯体	関西大学工学部 教授 工学博士 今井 弘	2167
ポリアミンの生化学(Ⅳ)	東京薬科大学 助教授 農学博士 山川 敏郎	2172
薬学ゆかりの外国人(21)	日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子	2182
——カール・リーベルマン Carl Theodor Liebermann ——		

新製品紹介・編集後記	2184
------------	------



初春のご挨拶

取締役社長 野澤 俊太郎

謹んで新春をお慶び申し上げます

去年は、米ソ首脳会談がジュネーブで開催され、真摯な討議の後共同声明の発表があつて、東西関係の緊張緩和に向けて歴史的第一歩を踏み出したことは誠に喜ばしい次第です。一方我が国における経済情勢は、諸外国との貿易摩擦、円高傾向を反映して、輸出に歯止めがかかり設備投資や公共投資も積極性に欠け国内需要も今一つ盛り上がり、明らかに景気に翳りが見え始めてきて厳しい環境になってきております。

こうした中で当社は岩手工場、柵原工場の第二期工事の完成、草加工場においては新EL工場の建設に取りかかり半導体関係の技術革新に対応するための新機軸を取り入れ、必ずや需要家の皆様方にご満足のいただける製品が生まれるものと確信致しております。一方試薬、臨床検査薬、化成品等においても数多くの新製品を生みだし製品群の充実を図りつつあり、これも偏に皆様方のお引立の賜と深く感謝し、心からお礼申し上げる次第でございます。

また当社は我が国科学界の発展にいささかなりと貢献できることを使命と考えており、日夜研究開発、生産に努力して参つてきておりますが、今後共尚一層の促進をしていく所存でございます。

今年度の経済環境は冒頭に述べました如く、国際的経済の跛行的現象解決の為の為替切り上げによる国内経済の波及等、不透明要因も多く、必ずしも楽観は許せないものがあると存じますが、新春を迎えるに当たりまして、社員一同一致団結して、日頃のご愛顧、ご期待に応えるべく努力していく覚悟でございます。何卒従来に比して一層のご指導、ご鞭撻を賜りますよう切にお願い申し上げます。

本年は皆様方にとりましても何卒良いお年でありますようお祈りし、初春のご挨拶と致します。

医薬品としての金属錯体

関西大学工学部 教養化学 教授 工学博士 今井 弘

1. はじめに

古代に用いられていた薬物は自然界中に存在する金属ならびに動植物体であろうと考えられる。B.C. 2500年頃、中国では自然に産出した金が永遠に輝く美しさから、生命も永遠であることを願って不老長寿の薬として、また重量感から富の象徴として非常に大切にされた。続いて、B.C. 約1500年にはエジプトで辰砂(硫化水銀)が不老長寿の薬として、またヒ素軟膏が皮膚病の治療薬として使用されたようである。一方、ギリシャではヒ素ならびにその化合物を強壮剤や造血剤に用いたという記録も残っている。古代、ギリシャの哲学者であり、科学者でもあったアリストテレス(B.C. 384~322)は、「元素というものはたがいに変換させることができる」という元素変換説を提案して以来、この説を信じる人達の黄金崇拜熱と薬を結びつけて銅、亜鉛、鉛、鉄などの金属元素を金に変えて不老長寿の薬をつくらうとした。このような錬金術時代からヒトは長寿であることを願い、また病気の治療に薬物を利用しようとした。たとえば、駆梅剤にヒ素化合物、水銀化合物、ヒスマス化合物が、駆虫剤に酒石酸アンチモニルナトリウムが用いられた。しかし、これらの薬物の強い副作用は避けることができなかった。現在では最も嫌われている水銀が過去において薬物として用いられ、また戦後30年間も酢酸フェニル水銀が避妊薬として、さらにマーキュロクロムが傷口の消毒剤として用いていたことは記憶に新しいところである。しかしながら、水銀の毒性、副作用、公害問題などの面から現在では製造ならびに使用は禁止されている。このように、種々のマイナス面があったけれども、化学療法薬としての基礎づくりには十分に貢献したものと思われる。

以上のような薬物は現在の化学知識からすると、ほとんどが金属錯体であろうと考えられる。最近になって、金属元素からなる特殊な化合物、すなわち金属錯体の生体内における生物活性について活発な研究が行なわれ、“生物無機化学”という分野に静かなブームが起っている。また、これに関する成書¹⁾も多く出版されている。このように、無機化学も生命科学に挑戦する時代になってきた。ここで、どのような錯体が、どのような治療効果を示し、また診断試薬として利用されるかということについて、まとめることにした。

2. 制ガン剤

金属錯体が生体の正常細胞と結合するならば、発ガン

する可能性がある。それに対して、ガン細胞と結合すると、制ガン作用が現われるであろうと考えられる。

一般に、ガン細胞は正常細胞と比較して急速に増殖するので、ガン細胞内のDNA合成の確率も高くなる。したがって、DNAの合成を阻害する薬物が一定期間、生体内に存在する場合、最も影響を受けやすいのは正常細胞よりもむしろガン細胞であるということになる。そこで、ある種の金属錯体が選択的にガン細胞のみに取り込まれるならば、優れた制ガン剤としての役割を担うことになる。いまのところではガン細胞のみに取り込まれる化学物質は見つかっていないので、正常細胞にも取り込まれ、その結果、正常細胞内のDNA合成も阻害されることになり、副作用があらわれてくる。

化学物質が細胞内への取り込まれ方には2つあって、細胞膜の細穴を通過するか、またはリン脂質からなる細胞膜を通過するかのどちらかである。いづれにしても、金属錯体を構成する置換基の種類や構造などによるものと思われる。ここでは、金属錯体が細胞内への取り込まれ方よりもむしろ、ガンの化学療法剤としての金属錯体に関する近年の研究成果を紹介する。

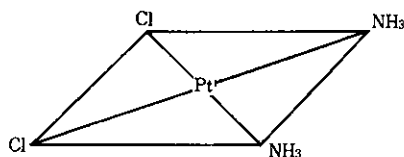
2.1. 白金錯体

2.1.1. 錯体の構造と制ガン活性

Rosenbergら²⁾はNH₄Clを含む培養液中で大腸菌(*Escherichia coli*)の生育に対する電場の影響を調べるために、白金電極を用いて実験したところ、大腸菌が繊維状になって、細胞分裂が阻害されることを発見した。この原因は培養液中で生成した *cis*-[Pt^{IV}Cl₄(NH₃)₂] によるものであって、*trans*型はこのような作用を示さないことが明らかになった³⁾。その後、*cis*-[Pt^{II}Cl₂(NH₃)₂] にもこのような性質があることがわかった。

一般に、大腸菌を繊維状にする化合物は制ガン作用を示す可能性があることから、ラットのガン細胞 sarcoma 180やLeukemia L-1210を用いて *cis*型の [Pt^{IV}Cl₄(NH₃)₂]、[Pt^{II}Cl₂(NH₃)₂]、[Pt^{IV}Cl₄en]、[Pt^{II}Cl₂en] について調べた結果、顕著な制ガン活性を示したことから⁴⁾、白金錯体は制ガン剤になることがわかってきた。これらのなかで、図1に示した *cis*-[Pt^{II}Cl₂(NH₃)₂] (*cis*-dichloro diammine platinum(II)), *cis*-DDP または cisplatin^{*1)} は優れた制ガン性をもっている。

*1 これはアメリカの Bristol 社の商品名である。

図1 *cis*-DDP

その後、*cis*-DDP を母体とした多数の $[\text{PtX}_2\text{A}_2]$ 形の錯体が合成され、これらの制ガン活性が研究された。その結果、つぎのようなことがわかってきた。

(1) 幾何異性体の効果。 *cis* 型のみが制ガン活性であることから、DNA に対する結合機構が *cis* 型と *trans* 型によって異なるものと考えられる。

(2) 電荷の効果。電荷をもつ錯体は制ガン性を示さない。このことから、電荷を帯びると細胞膜を通過しにくくなるものと考えられる。

(3) X^- の効果。種々な陰イオン (X^- , leaving ligand) に対する活性の強さと毒性との関係はつぎようになる。

$\text{NO}_3^- > \text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{N}_3^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_2^- > \text{CN}^-$
 †highly toxic † active † nontoxic and inactive †

最適な X^- は Cl^- であって、 X^- が解離しやすくても、また解離しにくくても制ガン活性は悪くなる⁵⁾。

(4) A の効果。*cis*-DDP の A (carrier ligand) である NH_3 を一級アミンに置き換えても制ガン活性を示す。しかし、 $\text{NH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2 > \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ の順に活性が低下する傾向がある。また、炭素数が多くなると、溶解度が減少するので不活性になる。*n*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ において、活性は最大である。

ここで、A をシクロ炭化水素の一級アミンに置き換えた錯体の活性傾向を表1にあげる^{5),6)}。

表1 *cis*- $[\text{PtCl}_2\text{A}_2]$ の制ガン活性

A: シクロ炭化水素系の第一アミン

A	LD ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	ID ₉₀ (mg/kg) ^{b)}	TI ^{c)}
NH_3 (1a)	13.0	1.6	8.1
<i>cyclo</i> - $\text{C}_3\text{H}_5\text{NH}_2$ (1b)	57	2.3	25
<i>cyclo</i> - $\text{C}_4\text{H}_7\text{NH}_2$ (1c)	90	2.9	31
<i>cyclo</i> - $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2$ (1d)	480	2.4	200
<i>cyclo</i> - $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ (1e)	>3200	12	267
<i>cyclo</i> - $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2$ (1f)	1000	7.7	130
<i>cyclo</i> - $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NH}_2$ (1g)	660	230	2.9

a) LD₅₀: 50%に達する致死量。この値が大きいほど、副作用は少ない。b) ID₉₀: 阻害効果。ガン細胞を90%殺すのに必要な量である。c) TI (Therapeutic Index) = LD₅₀/ID₉₀。治療係数で、この値が大きいほど良好である。

(1d)、(1e)のTIは高い値を示すが、水に溶けにくいのが欠点である。なお、配位原子のNをS, P, Cに変えると制ガン活性は減少するといわれている。

(5) 白金の酸化数の効果。 Pt(II) 錯体は四配位平面正方形であり、 Pt(IV) 錯体は六配位八面体型であって、ともに活性を示すが、後者の場合、生体内で Pt(II) に還元されてから活性を示す。

これらの錯体の中で、*cis*-DDPは骨肉腫、睾丸腫瘍、前立腺ガン、卵巣ガン、膀胱ガン、頭頸部ガン、子宮頸ガンなどに有効であるので、アメリカのガン研究所は1979年から臨床試験を始め、1984年から睾丸腫瘍、卵巣ガンへの適用許可を与えた。しかし、腎毒性がきわめて強く、また投与時にはげしい吐き気、嘔吐があらわれ、さらに難聴を引き起こすなどの副作用がある。

そこで、*cis*-DDPを改良して副作用の弱い新しい錯体が数多く合成された。それを表2にあげる。また、その一部の錯体に対するTIの値を表3にあげる。なお、(9)は Pt(IV) 錯体である。

表2 *cis*- $[\text{PtX}_2\text{A}_2]$ 型の種々な錯体

X^-	A
Cl^-	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (2) CH_3 $\text{CH}_3 > \text{CHNH}_2$ (3)
COO^- $\text{R}-\text{CH} < \begin{matrix} \text{COO}^- \\ \text{COO}^- \end{matrix}$, $\text{CH(OH)} < \begin{matrix} \text{COO}^- \\ \text{COO}^- \end{matrix}$ (4) $\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_5 < \begin{matrix} \text{COO}^- \\ \text{COO}^- \end{matrix}$ (5)	NH_3
$\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{COO}^- \\ \text{COO}^- \end{matrix}$	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (6), (7)
(8)	(7)

表3 *cis*-[PtX₂A₂] 型錯体の制ガン活性

錯 体	LD ₅₀ (mg/kg)	ID ₅₀ (mg/kg)	TI	備 考
[PtCl ₂ (en)] ^{a)} [2]	22.5	10	2.25	DDP より副作用は弱い。
[PtCl ₂ (<i>iso</i> -PrNH ₂) ₂] ^{b)} [3]	33.5	0.9	37	DDP より副作用は弱い。
[Pt(mal(OH)(NH ₃) ₂) ₂] ^{c)} [4]	150	4.9	30.6	ルイス肺ガン, B16黒色腫に有効
[Pt(1,1-CBDCA)(NH ₃) ₂] ^{d)} [5]	180	14.5	12.4	水に易溶。安定性大。結腸ガン26に有効。
[Pt(mal)(en)] ^{e)} [6]	220	18.5	12	水に易溶。安定性大。B16黒色腫に有効。
[PtCl ₂ (OH) ₂ (<i>iso</i> -PrNH ₂) ₂] ^{f)} [9]	90	7.5	12	DDP より制ガン性大。ルイス肺ガン, B16黒色腫に有効。

a) dichloroethylenediamineplatinum(II)

b) dichloro-bis(isopropylamine) platinum(II)

c) hydroxymalonatodiammineplatinum(II)

d) 1,1-cyclobutanedicarboxylatodiammineplatinum(II)

e) malonatoethylenediammineplatinum(II)

f) *cis*-dichloro-*trans*-dihydroxybis(isopropylamine) platinum(IV)

表3にあげた錯体はいずれも Leukemia L-1210 (白血病) に有効である。

以上のほかに、つぎのような錯体が合成されている。
malonato (1,2-diaminocyclohexane) Pt(II) (7)。これは腎毒性がきわめて低いことから大いに注目されている⁷⁾。

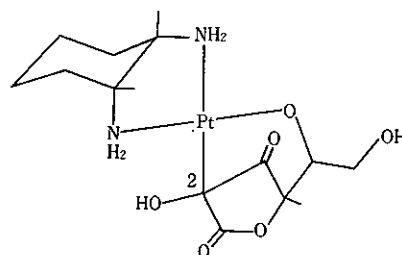
4-carboxyphthalato (1,2-diaminocyclohexane) Pt(II) (8)。これは制ガン活性が大で、水に溶けやすい。しかし、熱安定性に問題がある⁸⁾。

o-phenylenediamine ならびにその誘導体の Pt(II) 錯体。これには dichloro (*o*-phenylenediamine) Pt(II) があって、Leukemia P-388 に対して制ガン活性である⁹⁾。

その他の錯体。1,2-diaminocyclohexane 系白金錯体¹⁰⁾ ならびに含硫黄系白金錯体(mercaptapurine Pt(II)錯体¹¹⁾ dialkyldithiophosphate Pt(II) 錯体¹²⁾、さらにチオグワニン¹⁰⁾、チオセミカルバゾン、アルキルアミンチオールなどの白金錯体)がある。

また、Platinum blue がある¹³⁾。これは *cis*-DDP の加水分解生成物である *cis*-[Pt(H₂O)₂(NH₃)₂]²⁺ の水溶液にウラシル、チミン、ピリミジン、ビリジンなどを加えて長時間放置すると、濃青色の溶液が得られる。この錯体の構造は不明であり、また単離もされていないが、水に溶けやすく、強い制ガン性を示し、かつ腎毒性が低いことから注目されている物質の1つである。

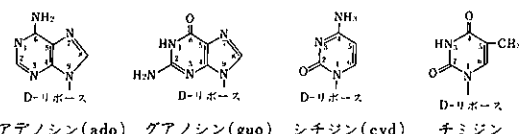
最も新しい、そして優れた制ガン性をもつ錯体として *cis*-1,2-diaminocyclohexane (ascorbate) platinum(II)¹⁴⁾ がある。これは窒素気流中でアスコルビン酸ナトリウム水溶液に *cis*-[Pt(H₂O)₂(NH₃)₂](NO₃)₂ を加えると得られる。結合は図2に示したように、アスコルビン酸のC(2)とPtが直接配位し、ついで脱プロトン化したOH基のOと結合している。この錯体は3種類の *cis* 型と数種類の *trans* 型があって、どれも制ガン性は *cis*-DDP と同じかまたはそれ以上であることが確認されている。

図2 *cis*-1,2-diaminocyclohexane (ascorbate) platinum(II)

2.1.2. 制ガン機構

制ガン活性を示す白金(II)錯体は Rosenberg らと同じように Howle ら¹⁵⁾ によっても DNA 合成を阻害することが確かめられた。また、Pascoe ら¹⁶⁾ はヒトの子宮頸ガンの HeLa 細胞を用いて DDP の *cis* 型と *trans* 型の制ガン活性を調べた結果、*cis* 型がいちじるしく活性を示し、DDP の大部分は DNA^{*2} に集中していることから、*cis*-DDP は容易に細胞膜を通して核酸やタンパク質と結合することが明らかになった。

*2 DNA の構成物質はつぎの4つからできている。

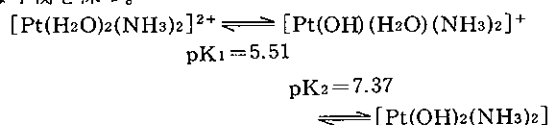


アデノシン(ado) グアノシン(guo) シチジン(cyd) チミジン

Nに結合しているD-リボースをHにかえると、それぞれアデニン、グアニン、シトシン、チミンになる。
D-リボースが結合しているのをヌクレオシドというのに対して、D-リボースのモノホスフェートが結合しているのをヌクレオチドという。

DDP は *cis* 型、*trans* 型のいずれにおいても DNA と反応するが、*cis* 型のみが制ガン活性を示すのは、*cis* 位の 2 つの Cl^- が解離して DNA と 2 座配位するからであるといわれている。また、DNA やポリヌクレオチドとの結合状態を調べると、 Pt(II) は (1) アデノシン、グアノシン、シチジンと 1:2 錯体を形成するが、チミジンと結合しないこと、(2) 反応速度はグアノシンが最も早いことから、主としてグアニンに結合するであろうと考えられている。

cis-DDP が生体内に入った場合、 Cl^- の濃度が高い血漿中では $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ を保っているが、細胞膜を通過して細胞内に入ると、 Cl^- 濃度は低いので加水分解し、 Cl^- を遊離して活性なアクア錯イオンになり、つぎのような平衡を保つ。



この活性種は DNA 中のグアニンの N(7) に結合して制ガン効果を発揮するという見方が有力である。

Macquet ら¹⁷⁾の研究によれば、*trans*-DDP は配位している Cl^- を 1 つ遊離してグアニンの N(7) と結合するが、*cis*-DDP は 2 つの Cl^- を遊離してグアニンの N(7) と O(6) でキレート環をつくって結合することを明らかにした。また、Gellert ら¹⁸⁾も同じような結果を得ている。これに対して、Mansy ら¹⁹⁾によれば、*cis*-DDP はグアニンの N(7) に選択的に配位し、またアデニンの N(7) にも配位するという結果を得ている。*cis*-DDP と同様の制ガン活性を示す $[\text{Pt}(\text{en})(\text{guo})_2]^{2-}$ を X 線解析した結果、 Pt(II) は en の N ならびに guo の N(7) に配位し、また en の NH_2 の H は guo の C(6) の O と水素結合していることが認められた²⁰⁾。

ここで、 $[\text{PtA}_2(\text{NH}_3)_2]$ 型の錯体と DNA との結合をまとめると、つぎの 4 つのタイプが考えられる。

(1) 制ガン活性である *cis* 型は図 3(a) のように、DNA 中のグアニン (G) の N(7) と C(6) の O 原子に配位してキレート環をつくるので制ガン性があるが、*trans* 型は図 3(b) のような結合であるので制ガン性を示さない。

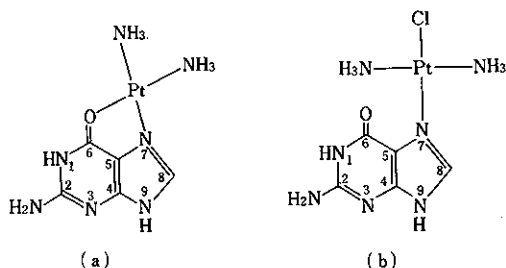


図 3 *cis*-, *trans*-DDP とグアニンの結合

(2) DNA 中の G の N(7)²¹⁾ ならびにその周辺に存在するタンパク質と結合して制ガン性を発揮する。

(3) Stone ら²²⁾は Intrastrand cross 結合を提唱した。これは DNA の二重らせんのうちのどちらか一方の鎖の中に存在する隣接した 2 つの G の N(7) と *cis* 型が図 4(a) のように配位してキレート環を形成し、DNA の合成を阻害する。それに対して、*trans* 型はこのような結合ができないので、DNA の合成が阻害できず、制ガン性を示さないという考え方である。

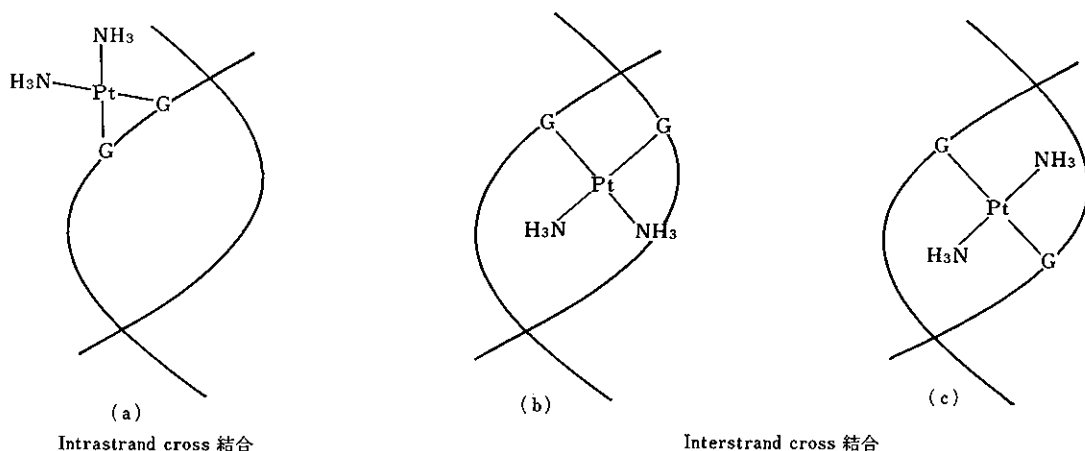


図 4 *cis*-, *trans*-DDP と DNA の結合

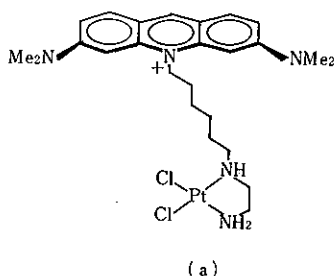
(4) Robertsら²³⁾は Interstrand cross 結合を提唱した。これは DNA の二重らせんの両鎖にある G の N(7) と結合し、*cis*型は図 4 (b) のように架橋結合して DNA の合成を阻害する。それに対して、*trans*型は図 4 (c) のように結合するために DNA の合成を阻害できないという考えである。

以上のほかにも、2 個のアデニンの N(6) に結合している NH₂ 間で Interstrand cross 結合するという説もある²⁴⁾。このように、DNA との結合については種々考えられているが、決定的な制ガン機構はまだ知られていない。

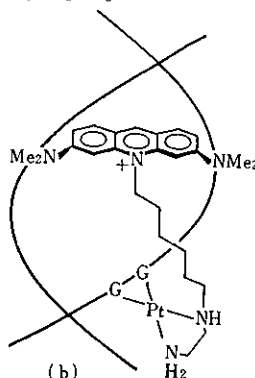
cis-DDP は生体内を移動する過程において 2Cl⁻ を失って DNA と結合する活性種ができるが、2.1.1 で述べた *cis*-1,2-diaminocyclohexane (ascorbate) platinum(II)

は炭素-白金結合があるので、*cis*-DDP と同じような結合は考えられない。そのために、この錯体の制ガン機構は全く異なった過程のもとで DNA と作用するか、または *cis*-DDP の DNA に対する作用機構を考えなおすかのいずれかであるといわれている。アスコルビン酸からなる Pt(II) 錯体について新しく合成されたものに、acridine orange と 1,2-diaminoethane を hexamethylene 鎖で結んだ図 5(a) のような白金(II)錯体が合成された²⁵⁾。この錯体の DNA に対する作用機構として、acridine orange 部分が DNA の二重らせんの所に挿入され、そして Pt(II) が DNA のどちらかの鎖と Intrastrand cross 結合するという考えを報告している(図 5 (b))。

いずれにしても、現在のところでは詳細な作用機構はわかっていない。



(a)



(b)

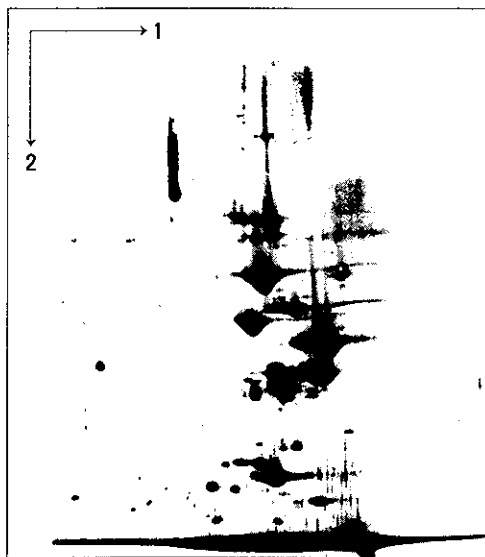
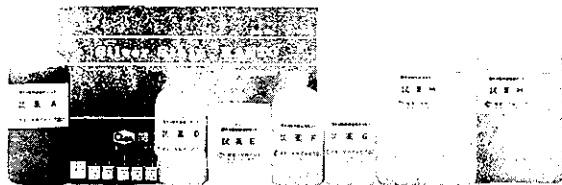
図 5 acridine orange からなる白金(II)錯体

Silver Stain KANTO 電気泳動用銀染色キット

シルバーステインKANTOは、蛋白・核酸を高感度で簡単に検出できます。

シルバーステインKANTOは、現像が緩やかにすすむように調製されています。現像停止のポイントを判断しやすく美しい染色像が得られます。

Cat.No.57650 **Silver Stain KANTO**
電気泳動用銀染色キット・シルバーステインKANTO
スラブゲル (140mm×140mm×1.0mm) 25枚分



O'Farrell 2D-electrophoresis (一次元目はNEPHGE(1)、二次元目は、SDS/PAGE(2))。試料は、筋蛋白 5 μg。

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3-7 03(663)7631
541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796

ポリアミンの生化学 (IV)

東京薬科大学 助教授 農学博士 山 川 敏 郎

付一 1 ポリアミンとその関連化合物

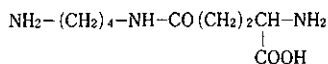
ポリアミンとその関連化合物について、その構造上の特性と機能面から分類し一覧表とした。文献は必ずしも原典のみでなく、その分野で総括されたものとしての総説も挙げた。

Polyamines and related compounds

Compound	Structure	References
1. Diamines		
1, 3-Diaminopropane	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	1
Putrescine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	2
Cadaverine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$	2
2. Triamines		
Norspermidine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	3
[Caldine, Bis (3-aminopropyl) amine]		
Spermidine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	2
Homospermidine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	4, 5
[sym-Homospermidine, Bis(4-aminobutyl) amine]		
Aminopropylcadaverine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$	5
3. Tetramines		
Norspermine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	6
[Thermine]		
Spermine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	2
Thermospermine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	7
Canavamine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	8
Homospermine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	(自然界に 未発見)
4. Pentamines		
Caldopentamine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	9
Homocaldopentamine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	10
5. Hexamines		
Caldohexamine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	11
6. Derivatives		
(a) Acetyl-derivatives		
N-Acetylputrescine	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	12
N-Acetylcadaverine	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$	13
N ¹ -Acetylspermidine	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	14
N ⁸ -Acetylspermidine	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{COCH}_3$	14, 15
N ¹ -Acetylspermine	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	16
N ¹ , N ¹² -Diacetylspermine	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{COCH}_3$	17
(b) Hydroxy-derivatives		
2-Hydroxyputrescine	$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	18, 19
2-Hydroxyspermidine	$\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	20

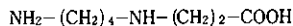
(c) Carboxyl-derivatives

γ-Glutamylputrescine



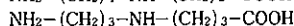
21

Putrescine

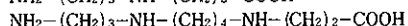


22, 23

Isoputrescine

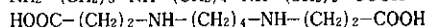


19

N⁶-(2-Carboxyethyl) spermidine

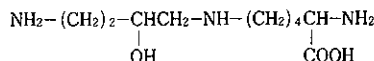
24

Spermic acid



25

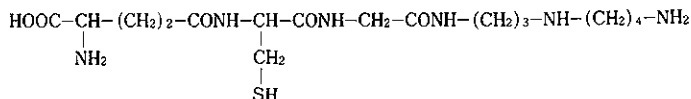
Hypusine



26

[N⁶-(4-amino-2-hydroxybutyl)-2, 6-diaminohexanoic acid, N^ε-(4-amino-2-hydroxybutyl) lysine]

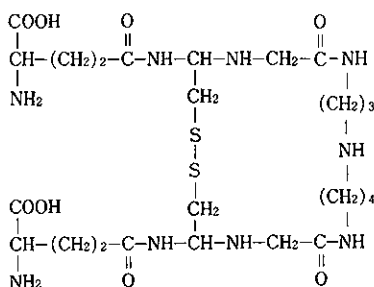
Glutathionylspermidine



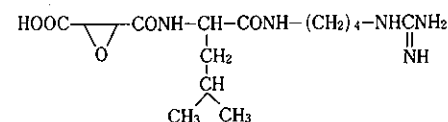
27

Trypanothione

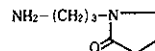
[Bis (glutathionyl) spermidine]



28

N-[N-(L-3-*trans*-Carboxyoxirane-2-carbonyl)-L-leucyl] agmatine
[E · 64]

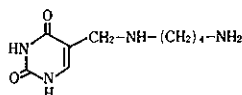
29

N-(3-Aminopropyl) pyrrolidine-2-one
[Isoputrescine lactam]

30

(d) Thymine-derivatives

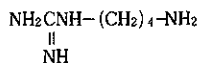
α-Putrescinythymine



31

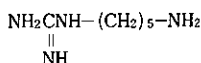
(e) Guanidinium-derivatives

Agmatine



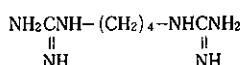
2

Homoagmatine



32

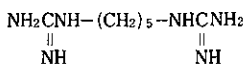
Diamidinoputrescine



32

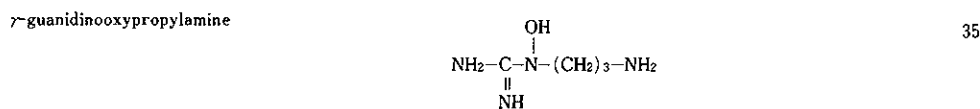
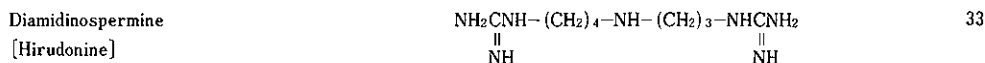
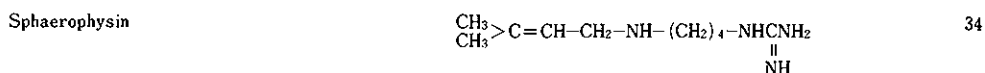
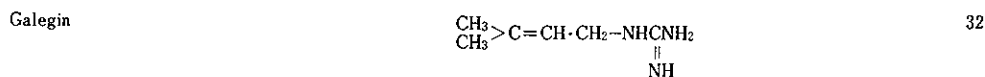
[Arcain]

Audouine



33

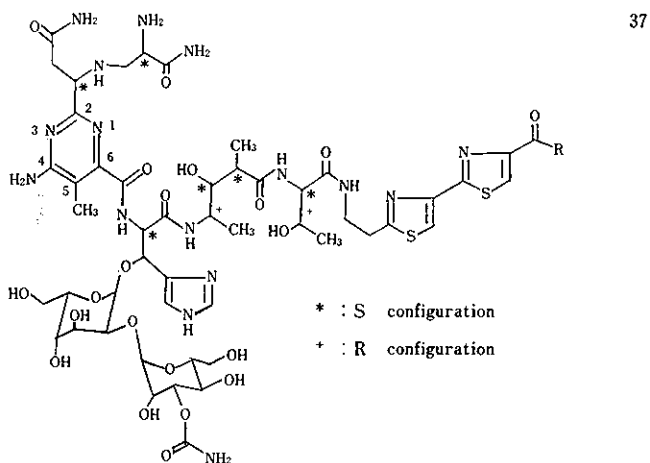
[Diaminocadaverine]



(f) carbamyl-derivatives
 N-Carbamylputrescine



7. Polyamine containing antibiotics
 Bleomycins

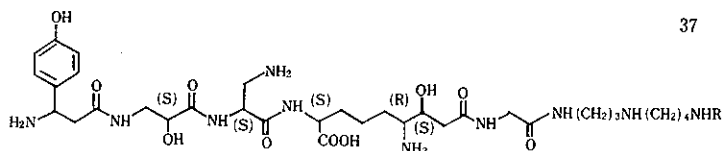


Various bleomycins : A1 (R=NH-(CH₂)₃-SO-CH₃),
 Demethyl-A2 (R=NH-(CH₂)₃-S-CH₃), A2 (R=NH-(CH₂)₃-S- $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$),
 A2¹-a (R=NH-(CH₂)₄-NH₂), A2¹-b (R=NH-(CH₂)₃-NH₂),
 A2¹-c (R=NH-(CH₂)₂- $\begin{smallmatrix} \text{N} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$), A5 (R=NH-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₄-NH₂),

A6 (R=NH-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₄-NH-(CH₂)₃-NH₂), B1¹ (R=NH₂),

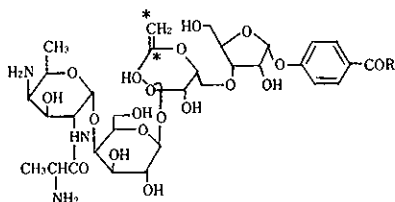
B2 (R=NH-(CH₂)₄-NH-C-NH₂), B4 (R=NH-(CH₂)₄-NH-C-NH-(CH₂)₄-NH-C-NH₂)
 and Bleomycinic acid (R=OH)

Edeine A, B



A (R=H) and B (R=CNH₂)
 $\parallel$
 NH

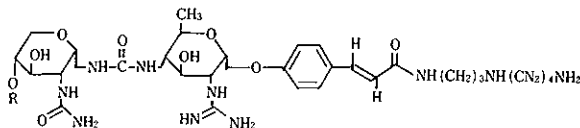
Glyesperin A, B, C



37

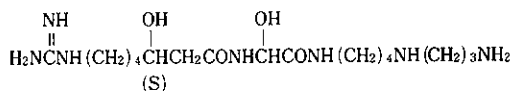
A : $R = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ B : $R = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ C : $\text{---}^*\text{---}^*\text{---}\text{OH}$, $R = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Glycocinnamoylspermidines



37

Spergualin

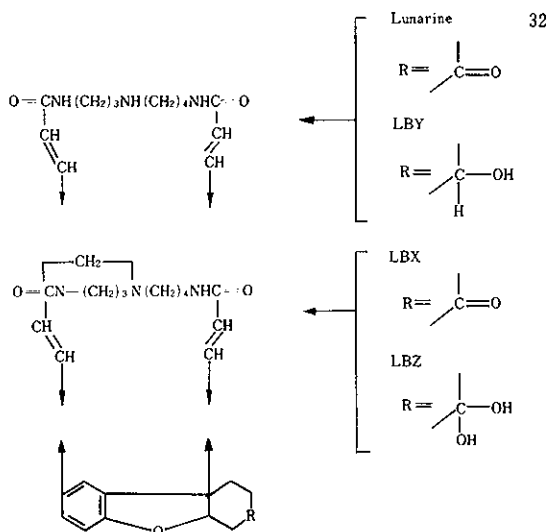


37

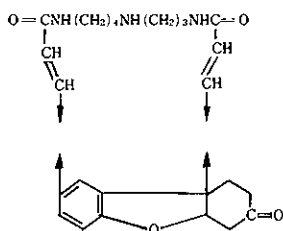
8. Polyamine containing alkaloids

(a) Cinnamic acid polyamine conjugates

Lunarine (and LBX, LBY, LBZ)

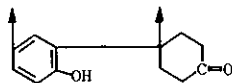


Lunardine

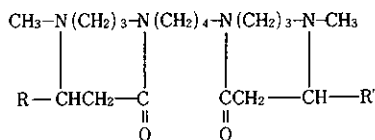


32

Numismine



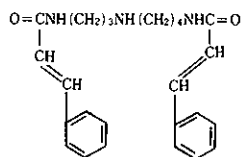
Homaline
Hoprominol
Hopromalinol
Hopromine



32

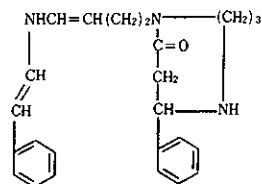
Homoline $\text{R}=\text{R}'=\text{Phenyl}$
Hoprominol $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{Me}$; $\text{R}'=\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$
Hopromalinol $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{Me}$; $\text{R}'=\text{---Phenyl}$
Hopromine $\text{R}=\text{---}(\text{CH}_2)_6\text{Me}$; $\text{R}'=\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$

Maytenin



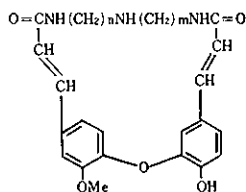
32

Periphylline



32

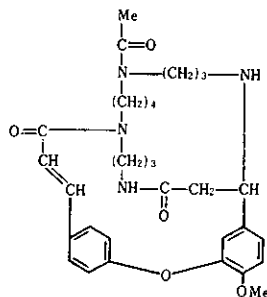
Codonocarpine



38

$n=4 \quad m=3$
or
 $n=3 \quad m=4$

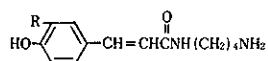
Chaenorrhine



32

(b) Cinnamic acid di- and polyamine conjugates

Coumaroylputrescine



38

Caffeoylputrescine

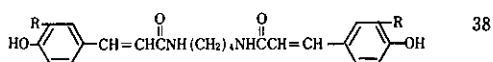
[Paucin]

Feruloylputrescine

Coumaroylagmatine

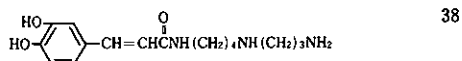
Coumaroylputrescine $\text{R}=\text{H}$
Caffeoylputrescine $\text{R}=\text{OH}$
Feruloylputrescine $\text{R}=\text{OCH}_3$
Coumaroylagmatine $\text{R}=\text{H}$
putrescine $\rightarrow \text{---NH}(\text{CH}_2)_4\text{---NHCNH}_2$
 $\parallel$
 NH

Dicoumaroylputrescine
Diferuloylputrescine

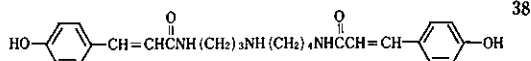


Dicoumaroylputrescine R=H
Diferuloylputrescine R=OCH₃

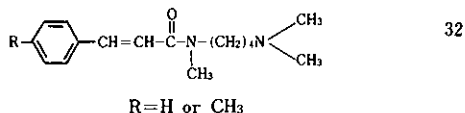
Caffeoylspermidine



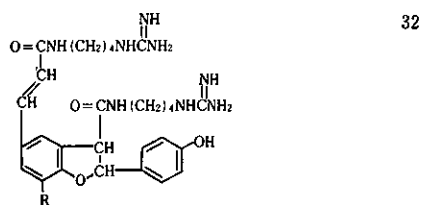
Dicoumaroylspermidine



N, N, N'-Trimethyl (4-hydroxy-*cis*-cinnamyl) putrescine



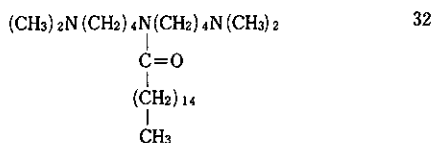
Hordatines A, B



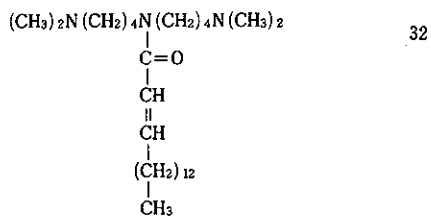
Hordatine A R=H
Hordatine B R=CH₃

(c) Fatty acid-polyamine conjugates

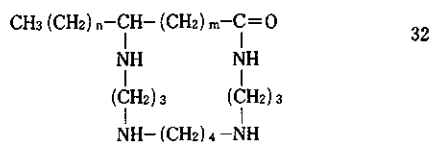
Solapalmitine



Solapalmitenine

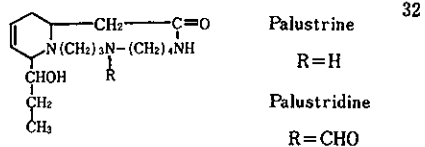


Pithecolobine



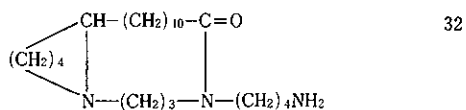
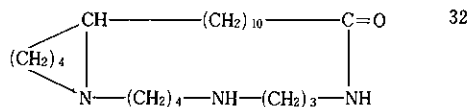
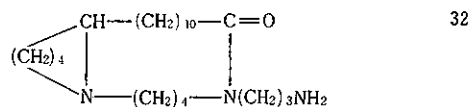
Palustrine

Palustridine

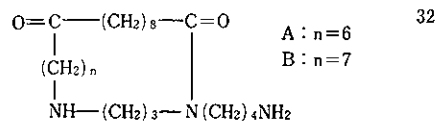


(d) Macrocyclic fatty acid-polyamine conjugates

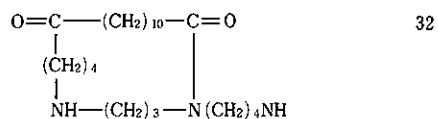
Oncinotine

*Iso*-oncinotine*Neo*-oncinotine

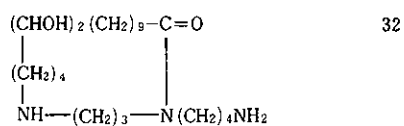
Inandenine A, B



Inandenine-10-one

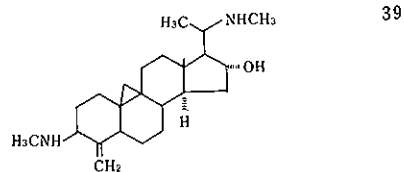


Inandenine-10, 11-diol

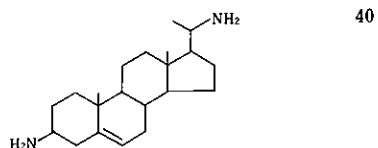


9. Steroidal polyamines

Cyclobuxine

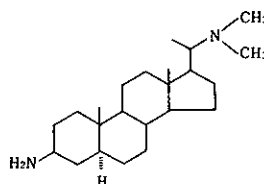


Irehdiamine A



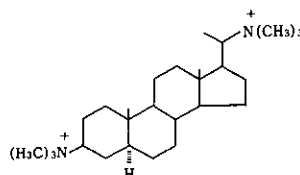
Chonemorphine

41



Malouetine

41



10. Polyamine-conjugated peptides

Hypsine in eukaryote initiation factor

42

Protein

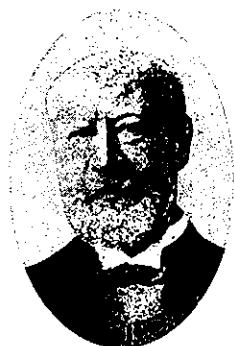
43, 44

References

- 1) Nakajima, T., Wolfgram, F. & Clark, W. G.
Identification of 1, 4-methylhistamine, 1, 3-diaminopropane and 2, 4-diaminobutyric acid in bovine brain.
J. Neurochem., 14 : 1113~1118, 1967.
- 2) Bachrach, U.
Function of Naturally Occurring Polyamines.
Academic Press, New York, 1973. p. 1~211.
- 3) Johnson, M. W. & Harkham, R.
Nature of the polyamine in plant viruses.
Virology, 17 : 276~281, 1962.
- 4) Kuttan, R., Radhakrishnan, N., Spande, T. & Witkop, B.
sym-Homospermidine, a naturally occurring polyamine.
Biochemistry, 10 : 361~365, 1971.
- 5) Dion, A. S. & Cohen, S. S.
polyamine stimulation of nucleic acid synthesis in an uninfected and phage infected polyamine auxotroph of *Escherichia coli* K12.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69 : 213~217, 1972.
- 6) Oshima, T.
Thermine: a new polyamine from a extreme thermophile.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 63 : 1093~1098, 1975.
- 7) Oshima, T.
A new polyamine, thermospermine, 1, 12-diamino-4, 8-diazadodecane, from an extreme thermophile.
J. Biol. Chem., 254 : 8720~8722, 1979.
- 8) Fujihara, S., Nakashima, T. & Kurogochi, Y.
Occurrence of a new polyamine, canavalmine, in the sword bean *Canavalia gladiata*.
Biochem. Biophys. Res Commun., 107 : 403~410, 1982.
- 9) Oshima, T.
A pentamine is present in an extreme thermophile.
J. Biol. Chem., 257 : 9913~9914, 1982.
- 10) Oshima, T. & Kawahata, S.
Homocaldopentamine: a new naturally occurring pentamine.
J. Biochem., 93 : 1445~1456, 1983.
- 11) Ohshima, T. & Senshu, M.
Unusual long polyamine in a thermophile.
Polyamines: Basic and clinical aspects. Abstracts p.25, 1984.
- 12) Nakajima, T., Zack, J. F. Jr. & Wolfgram, F.
N-monoacetyl spermidine as a normal constituent of urine.
Biochim. Biophys. Acta, 184 : 651~652, 1969.
- 13) Perry, T. L., Hansen, S. & MacDougall, L.
Amines of human whole brain.
J. Neurochem., 14 : 775~782, 1967.
- 14) Tsuji, M., Nakajima, T. & Sano, I.
Putrescine, spermidine, N-acetylspermidine and spermine in the urine of cancer patients with leukemias and tumors.
Clin. Chim. Acta, 59 : 161~167, 1975.
- 15) Blankenship, J. & Walle, T.
Acetylation of spermidine and spermine by rat liver and kidney chromatin.
Arch. Biochem. Biophys., 179 : 235~242, 1977.
- 16) Seiler, N., Bolkenius, F. N., Knödgen, B. & Haegeler, K.
The determination of N¹-acetylspermine in mouse liver.
Biochim. Biophys. Acta, 676 : 1~7, 1981.
- 17) Seiler, N., Bolkenius, F. N. & Rennert, O. M.
Interconversion, catabolism and elimination of the polyamines.
Med. Biol. 59 : 334~346, 1981.
- 18) Kullnig, R., Rosano, C. L. & Hurwitz, C.

- Identification of 2-hydroxyputrescine in a pseudomonas lacking spermidine.
 Biochem. Biophys. Res. Commun., 39: 1145~1148, 1970.
- 19) Noto, T., Tanaka, T. & Nakajima, T.
 Urinary metabolites of polyamines in rats.
 J. Biochem., 83: 543~552, 1978.
 - 20) Rosano, C. L., Hurwitz, C. & Bunce, S. C.
 Newly discovered polyamine, 2-hydroxyspermidine, in *Pseudomonas acidovorans*.
 J. Bacteriol., 135: 805~808, 1978.
 - 21) Nakajima, T., Kakimoto, Y., Tsuji, M. & Konishi, H.
 Occurrence and formation of γ -glutamylputrescine in mammalian brain.
 J. Neurochem., 26: 115~118, 1976.
 - 22) Kakimoto, T., Nakajima, T., Kumon, A., Matsuoka, Y., Imaoka, N., Sano, I. & Kanazawa, A.
 Putrescine, N-(4-aminobutyl)-3-aminopropionic acid. An amino acid occurring uniquely in the mammalian central nervous system.
 J. Biol. Chem., 244: 6003~6006, 1969.
 - 23) Shiba, T. & Kaneko, T.
 Putrescine, N-(4-aminobutyl)-3-aminopropionic acid, isolated from mammalian brain.
 J. Biol. Chem., 244: 6006~6007, 1969.
 - 24) Nakajima, T., Noto, T. & Kato, N.
 Isolation and identification of polyamine metabolites in urine of animals.
 Physiol. Chem. Physics, 12: 401~410, 1980.
 - 25) Imaoka, N. & Matsuoka, Y.
 Isolation and identification of spermidine, N¹-bis(2-carboxyethyl)-1, 4-diaminobutane, from bovine brain.
 J. Neurochem., 22: 859~860, 1974.
 - 26) Shiba, T., Mizote, H., Kaneko, T., Nakajima, T., Kakimoto, Y. & Sano, T.
 Hypusine, a new amino acid occurring in bovine brain.
 Biochim. Biophys. Acta, 244: 523~531, 1971.
 - 27) Tabor, H., Tabor, C. W.
 Isolation, characterization, and turnover of glutathionyl-spermidine from *E. coli*.
 J. Biol. Chem. 250, 2648~2654, 1975.
 - 28) Fairlamb, A. H., Blackburn, P., Ulrich, P., Chait, B. T., & Cerami, A.
 Trypanothione: A novel bis(glutathionyl) spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids.
 Science, 227: 1485~1487, 1985.
 - 29) Hanada, K., Tamai, M., Ohumura, S., Sawada, J., Seki, T. & Tanaka, I.
 Structure and synthesis of E-64, a new thiol protease inhibitor.
 Agric. Biol. Chem., 42, 529~536, 1978.
 - 30) Seiler, N., Knöden, B. & Haegel, K.
 N-(3-Aminopropyl) pyrrolidin-2-one, a product of spermidine catabolism *in vivo*.
 Biochem. J., 208: 189~197, 1982.
 - 31) Kropinski, A. M. B., Bose, R. J. & Warren, R. A. J.
 5-(4-aminobutylaminoethyl) uracil, an unusual pyrimidine from the deoxyribonucleic acid of bacteriophage ϕ W-14.
 Biochemistry, 12: 151~157, 1973.
 - 32) Smith, T. A.
 Recent advances in the biochemistry of plant amines.
 Phytochem. 14, 865~890, 1975.
 - 33) Roche, J., Audit, C. & Robin, Y.
 Isolement et identification d'un nouveau dérivé diguanidique biologique l'andouine (1, 5-diamidino cadaverine) et de l'arcanine (1, 4-diamido putrescine) chez une annélide polychète marine, *Andouinia tentaculata* Montagu.
 C. R. Acad. Sci. (Paris), 260, 7023~7026, 1965.
 - 34) Reuter, G. & Krone, I.:
 Zur biosynthese von sphaerophysin (4-[3-methyl-but-2-enyl-amino-(1)-]-butyl-1-guanidin) in *Sphaerophysa salsula* Pall
 Pharmazie, 24, 174~176, 1969.
 - 35) Hamana, K. & Matsuzaki, S.
 Natural occurrence of guanidinoxypropylamine in *Wistaria floribunda* and the sword bean *Canavalia gladiata*.
 Biochem. Biophys. Res. Commun., 129: 46~51, 1985.
 - 36) Yoshida, D.
 Effect of agmatine on putrescine formation in tobacco plants.
 Plant Cell Physiol. (Tokyo), 10: 923~924, 1969.
 - 37) Umezawa, H.:
 Roles of amines in the action of antibiotics-Bleomycin, spergualin, and aminoglycosides,
 Adv. Polyamine Res. 4, 1~15, 1983.
 - 38) Smith, T. A., Nagrel, J. & Bird, C. R.
 The cinnamic acid amides of the di- and polyamines.
 ibid., 347~370, 1983.
 (注) アルカロイドについては、(32) (33)のほかに Ganem B.:
 New chemistry of naturally occurring polyamines. Accounts of Chem. Res., 15, 290~298, (1982).
 - 39) Mahler, H. R. & Dutton, G.
 Nucleic acid interactions. V. Effects of cyclobuxine
 J. Mol. Biol. 10: 157~175, 1964.
 - 40) Truong-Ho, M., Khuong-Huu, Q. & Goutarel, R.
 Alcaloides stéroïdiques. XV. Les irehdiamines A et B, alcaloides du *Funtumia elastica*
 Stapf. Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, p. 594~597.
 - 41) Janot, M. M., Lané, F. & Goutarel, R.
 Alcaloides stéroïdes. V. Alcaloides du *Malouetia bequaertina*
 E. Woodson: la funtuphyllamine B et la malouetine Ann. Pharm. Fr. 18: 673~677, 1960.
 - 42) Cooper, H. L., Park, M. H., Folk, J. E., Safer, B. & Braverman.
 Identification of the hypusine containing protein Hy^+ as translation initiation factor eIF-4D
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 1854~1857, 1983.
 - 43) Chan, W. Y., Seale, T. W., Shukla, J. B. & Rennert, O. M.
 Polyamine conjugates and total polyamine concentrations in human amniotic fluid.
 Clin. Chim. Acta, 91: 233~241, 1979.
 - 44) Seale, T. W., Chan, W. Y., Shukla, J. & Rennert, O. M.
 A polyamine-conjugated peptide from human plasma.
 Arch. Biochem. Biophys., 198: 164~174, 1979.

(付記) ポリアミンに関する総説・刊行本・特集・学会記録等の一覧表(約二百件余)を別刷としましたので、ご希望の方は関東化学(株)編集委員会にお申し出て下さい。



薬学ゆかりの外国人(21)

カール・リーベルマン Carl Theodor Liebermann

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

天然色素アリザリン合成の金字塔

カール・リーベルマン(1842～1914)は、父の反対を押して化学者の道を直進した。天分は見事に花開いて、1868年26歳の研究生時代に、アカネの赤色素成分アリザリンの合成の栄光をつかんだ。天然の有機化合物の工業的合成法の難問を解決して、化学史上に不朽の名をとどめた。合成染料アリザリンの工業化の達成は、ドイツの染料工業興隆のきっかけとなり、国益にも大きく貢献した。恩師バイヤーの出藍の弟子で、父の最良の息子となった。

今世紀の初め、気鋭の薬学者、近藤平三郎博士(後の東京大学名誉教授、文化勲章受章)は、工科大学・ベルリン大学で老大家リーベルマン教授に師事して、日本の薬学に有機化学の新風を吹き入れたアルカロイド研究の権威である。

ブンゼン教室の分析化学修業

カール・リーベルマンは1842年、ベルリンで染色織物を業とする家に生まれた。ギムナジウムを修了した時点で、跡取り息子に家業を見習わせる父の当ては見事にはずれた。有機化学志向の彼は父を説き伏せて、はるばるハイデルベルク大学を目指して、あこがれのロバート・ブンゼン教授の化学教室に入学した。17歳で初の遊学であった。

1859年当時の生地のベルリン大学には化学科はあったが、まだ実験室の設備がなく、講義だけの授業では、実証の裏付けがなかった。そのような見地から、両者を兼ね備えたハイデルベルクは、研究者の言わばメッカであった。しかも化学界で最も光っている巨星、ブンゼンの存在は余りに大きく、その魅力は遠く海外からも馳せ参じる研究生で、実験室は超満員の活況を呈していた。

リーベルマンは期待に胸を躍らせて、その一員に加わった。初学者は教則に従って、夏学期の半年間を定性分析、冬学期の半年間を定量分析の授業を受けて、習熟する慣例になっていた。ブンゼン教授の教育方針であったが、分析化学は化学研究の基礎となる重要科目で、研究者はまず分析の理論と技術を徹底的に教え込まれた。実際、分析の成績によって、それぞれ研究テーマが与えられるので、学修の励みになる課程であった。

リーベルマンは忠実に教授の理念を守り、助手の指導を受けて、有機化学の基礎づくりに重要な分析化学の技

能の修練に熱中した。1年の修業期間を優良な成績で修了したが、予期に反して、教授から与えられた研究テーマは、有機化学とは領域を異にする光化学分析に関するもので、少なからず失望を禁じえなかった。

期待がはずれたリーベルマンは、改めて教授が有機化学史上に特筆されるカコジール酸発見の業績を忘れたかのように、光化学分野に集中している研究態度を思い知らされた。すでにブンゼン燈や新元素発見に画期的なスペクトル分光器の発明などに輝いていた。

光化学に興味のないリーベルマンは、分析化学に打ち込んだ夏冬2学期の学修に悔いのない気持ちで、ブンゼン教授のもとを去り、ベルリンに帰郷した。1860年彼は18歳であった。

バイヤーの有機化学研究生

彼は待ち構えた父を再び失望させて、家業の実務に背を向けたまま、ベルリン大学講師ゾンネンシャインの個人研究室で夏冬4学期、化学実験の研修に専念した。

ところで、A. W. ホフマンが、ベルリン大学の最初の有機化学の正教授として招かれたのは、それから5年後の1865年のことになる。実験室が創設されて、近代有機化学の教育と研究体制が一步を踏み出したのである。

5年前に戻して、リーベルマンがハイデルベルクから帰郷した1860年の夏頃、ベルリン大学から約1 kmのクロスター街にあった工業専門学校 Gewerde Akademieに、実験室を設置した有機化学講座が新設されて先例をひらいた。新任教授にブンゼン門下の先輩で同郷の A. バイヤーが就任したことは、リーベルマンにとって親近感とともに、絶好の機会であった。入学資格を得るために、ゾンネンシャインに師事したのであった。

2年の研修を経て、1862年20歳を迎えたリーベルマンは待望の工業専門学校に入学した。バイヤー教授のもとで、念願の有機化学の講義と実験に熱中して満足していた。

彼は後年の手記の中で、バイヤー教授の実験室の第一印象を次のように記述(抜萃)している。“私はブンゼンのところで2学期、ゾンネンシャインのところでは4学期を送った経験から、ここの実験室は優れており、気持ちのよい印象を与えた。気持ちがよいというのは、実験の設備が気が利いているといった意味ではない。10名の研究生を収容し得る二つの実験室、教授の個人研究室、天秤室、

それらのわずかな教室から成る手狭なものに過ぎなかったが、有機化学を研究するにふさわしい設備を持っていた。しかも、天井は高く、照明は豊富だった。また、バイヤーが巧みに設計した浸出釜が備えられていた。これは好評で、同型のものが各所で作られた……”。

リーベルマンは7歳年長のバイヤー教授の風格からしみ出る指導理念に心服していた。バイヤー教授の研究生に対する態度は、規則通りに教育しようとするのではなく、お互いに仲間同士で協調して教え合う独自の学風を作り上げていた。そこにお互いに親友として緊密な協同研究が行われるようになった。研究生の個性を生かし、たとえ後進の者でも専門に研究している事項については、それを伸ばす糸口を見付けたり、適切な忠告を与える。門下が成長することは指導者が伸びることで、指導者以上の出藍の育成につくす教授の真情が、研究室に独特の雰囲気をかもし出していた。

リーベルマンは幸福感に包まれて教授の指導を受けた。アリレン化合物の反応について研究を進め、ついにプロパルギルエーテルを発見した。この研究論文をまとめてベルリン大学に提出して、首尾よくドクターの学位を得た。22歳であった。

父は息子の栄誉に有頂天になり、実業界で父の跡を継がせたい熱望は募るばかりであった。彼はどこまでも学究として、バイヤーのもとで研究を続けたい心情は変らなかった。しかし、父の切なる願いに折れて、ミュールハウゼンの著名な染料・印刷経営のケヒリン・バウムガルテンに入社して、染色技術の指導を担当することになった。

染料会社技師の学究的ひらめき

その頃ヨーロッパでは、セイヨウアカネ *R. tinctorum* L. の根から採取した鮮麗な赤色の天然染料アリザリンの消費量が、年額70万kgにも上っていた。主産地のフランスは、莫大な輸出量で世界市場を独占していた。

アリザリンはインジゴとともに、古代エジプトの頃から神秘的な美しい染料として広く愛用されていた。19世紀の初め、アカネ根から結晶体として抽出され、アリザリンと命名されていた。

バイヤー教授は少年時代から青藍色のインジゴに魅せられ、生涯の研究として、本質究明に適切な方法を試みていた。

同じ頃、リーベルマンは父の命で不本意ながら染料会社技師として、工場で染色技術の仕事に従事していた。そこで取扱っている天然染料アリザリンが、殆どフランス製品で占められていることに、青年学究の愛国の反発心がゆり動かされたに違いない。バイヤー教授のインジゴ研究に共鳴し、刺激されたことは想像に難くない。これを人工的に合成して、ドイツ製合成アリザリンがフランスの天然アリザリンを駆逐し、世界市場を圧倒しようとする愛国の学究意欲に満ちていた。

1年余りで父を落胆させるのは忍びなかったが、壮大な国家的研究の企画に燃えて、じっとしていられなかった。会社に辞表を提出して、再びバイヤー教授の研究生

に舞い戻った。1866年彼は24歳であった。

アリザリン合成法の特許獲得

リーベルマンの優れた才能や融和性のある誠実な人柄を愛したバイヤー教授は、帰来した彼を喜んで迎えた。ことにアリザリン研究の着想を大いに激励して、種々指示を与えた。協力者として教授の助手中、最も実験能力を信頼している実験掛り助手 C. グレーベを指名したので、リーベルマンは直ちに協同研究に着手した。

まずアリザリンの基本物質を捉えるために、構造研究の計画を立てた。バイヤー教授がインジゴ研究で実験ずみの独特の亜鉛末乾溜法を試みた。アリザリンを亜鉛末と一緒に熱して還元すると、正しくアリザリンの本体である炭化水素アントラセンが証明されたのであった。これはアリザリンの人工合成の糸口となる極めて重要な発見であった。

しかもアントラセンは、石炭タール蒸溜の際に副産するものであるが、ほかに利用価値のない言わば廃物であった。リーベルマンとグレーベは緊密に協力して、アントラセンを原料とするアリザリンの合成研究に力を注いだ。バイヤー教授は愛弟子の協同研究の成功を期して、陰に陽に絶大の助力と激励を惜しまなかった。

アントラセンをアントラキノンに変えて、一層周到な実験操作によって、研究は順調に進んだ。初めての試みである天然産の有機化合物であるアリザリンの工業的合成が、異例のわずか2年で見事に達成した。時に1868年(明治1)、化学史上に不朽の業績を印したリーベルマンは24歳、グレーベは25歳で、一躍化学界に名声を高め、バイヤー教授も面目をほどこした。

当時ドイツには特許権が無かったので、リーベルマンとグレーベは連名で、アリザリン合成法に関する特許権の申請をイギリス特許局に申請した。1869年6月25日付で、天然色素アリザリン合成法の特許が授与された。わずか1日違いで翌日申請したイギリスのパーキンは特許を逸し、アリザリンの合成においては、ドイツが優先権を把握したのであった。

リーベルマンとグレーベは時を移さず、合成アリザリンの工業的製法を企画した。バーゼル・アニリンソーダ会社の H. カロと協力して完成し、製品化されて市場に登場した。

実質的にも合成染料アリザリンの商品的評価は、天然染料アリザリンに比べて、純度が高く、染色も鮮明で、使用法も簡単などの特色が需要を充たした。ドイツの染料工業界は競って、合成染料アリザリンの工業化に進出し、7年後には年額1億5千マルクの生産量を算するに至った。市場における商品価値は逆転して、フランス製天然染料アリザリンは姿を消した。

永遠の化学者の生命

元へ戻して、合成アリザリンの工業的製法に関する協同研究が、会社の工業化の軌道に乗った段階で、3人の協力者はそれぞれの運命に別れた。グレーベはバイヤー教授のもとを辞して、ケーニヒスベルク大学教授に栄転した。会社技師のカロは、合成アリザリンの工業化の責

任者となった。リーベルマンはグレーベの実験掛りの助手を引き継いで教授の信任を厚くしていた。自身の研究もアントラセン、アントラキノンの誘導体、肉桂酸の立体異性体ほか、領域を広げていた。その間、講師に進んだ。

1872年30歳のとき、バイヤー教授がストラスブール大学の正教授に招聘されたので、工業専門学校の化学教授の後任にリーベルマンを推薦した。

その後、同校は鉱山学校を合併して組織を拡充し、シャロットブルク工科大学に昇格した。機構改革に尽力して、ドイツの名門校に列した功勞によって、リーベルマン教授は正教授に推された。化学教室を担当する教授の態度は終始一貫して、懇切に温情をもって後進指導理念に徹した。

1892年、ドイツ化学会を25年主宰したベルリン大学のホフマン教授が死去した。当年50歳で円熟の教授生活20年のリーベルマン教授の業績からも、最適任の後継者に目された。しかし彼は名門校の雑事の多い正教授の招聘を辞退した。学究の本領から愛着のある母校を主体として、ベルリン大学は兼職の教授の名目で、有機化学の実習指導を承認して、アルカロイドの合成研究に力を注いだ。カイザー・ウィルヘルム研究所教授も兼ねて、研究と教育ひとすじの日々を送り迎えた。教授生活40年に達した1914年春、第1次世界大戦の風雲急を告げる直前、化学者の本望に徹した幸福な72歳の生涯を閉じた。

参照：桑田智「アドルフ・フォン・バイヤー」
(1955、広川書店)

＜新製品紹介＞

明治乳業 MIH モノクローナル抗体

——抗マウスリンパ球表面抗原

この度、当社では明治乳業㈱製 MIH モノクローナル抗体の取扱いを開始いたしました。

本製品は日常の免疫生物学研究に用いられるマウスリンパ球表面抗原を検出するアロ（同種）抗体で、各抗体毎に腹水と培養上清の2種類を用意、現在47品目94種類を取揃えております。また各抗体には免疫グロブリンクラスを明記しております。研究目的にあわせてお選び下さい。これらのモノクローナル抗体の精製品ならびに各種標識品についてもオプションで調製いたします。

MIH モノクローナル抗体の抗体の抗体価はウサギ血清補体を用いた細胞障害性試験により検出し、製品毎に試験成績書を添付しております。

MIH モノクローナル抗体の特長

●豊富な品揃え

47品目94種類。このうち約半数は日本で初めて発売されたものです。

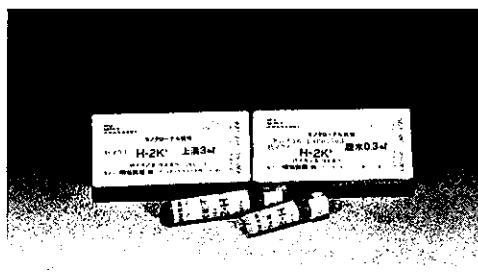
1) 抗リンパ球分化抗原抗体 (19品目38種類)

2) 抗主要組織適合抗原抗体ークラスⅠー

(18品目36種類)

3) 抗主要組織適合抗原抗体ークラスⅡー

(10品目20種類)



●技術サービス

各種抗体の精製品、標識品をご要望により調製。また、国内生産のメリットを生かし、技術的なご質問、ご要望にたいし、きめこまかいソフトウェアサービスを行います。

●迅速な供給体制

パンフレットのご請求は試薬事業本部学術部まで。

＜編集後記＞

明けましておめでとうございます

昨年は6年半ぶりに米ソ首脳会談が開かれ、東西の雪解けの方向に向かうことになりましたのは、誠にご同慶に堪えません。

さて、山川先生の「ポリアミンの生化学」は、一応今

回で終了させていただくことになりましたが、長い間有難うございました。本号より新たに今井先生の「医薬品としての金属錯体」を掲載させていただくことになりました。また前任者に代って小生が編集を担当することになり、同様にご指導、ご鞭撻を賜りますよう心からお願い申し上げます。

＜松田記＞



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 松田 三郎 昭和61年1月1日 発行