

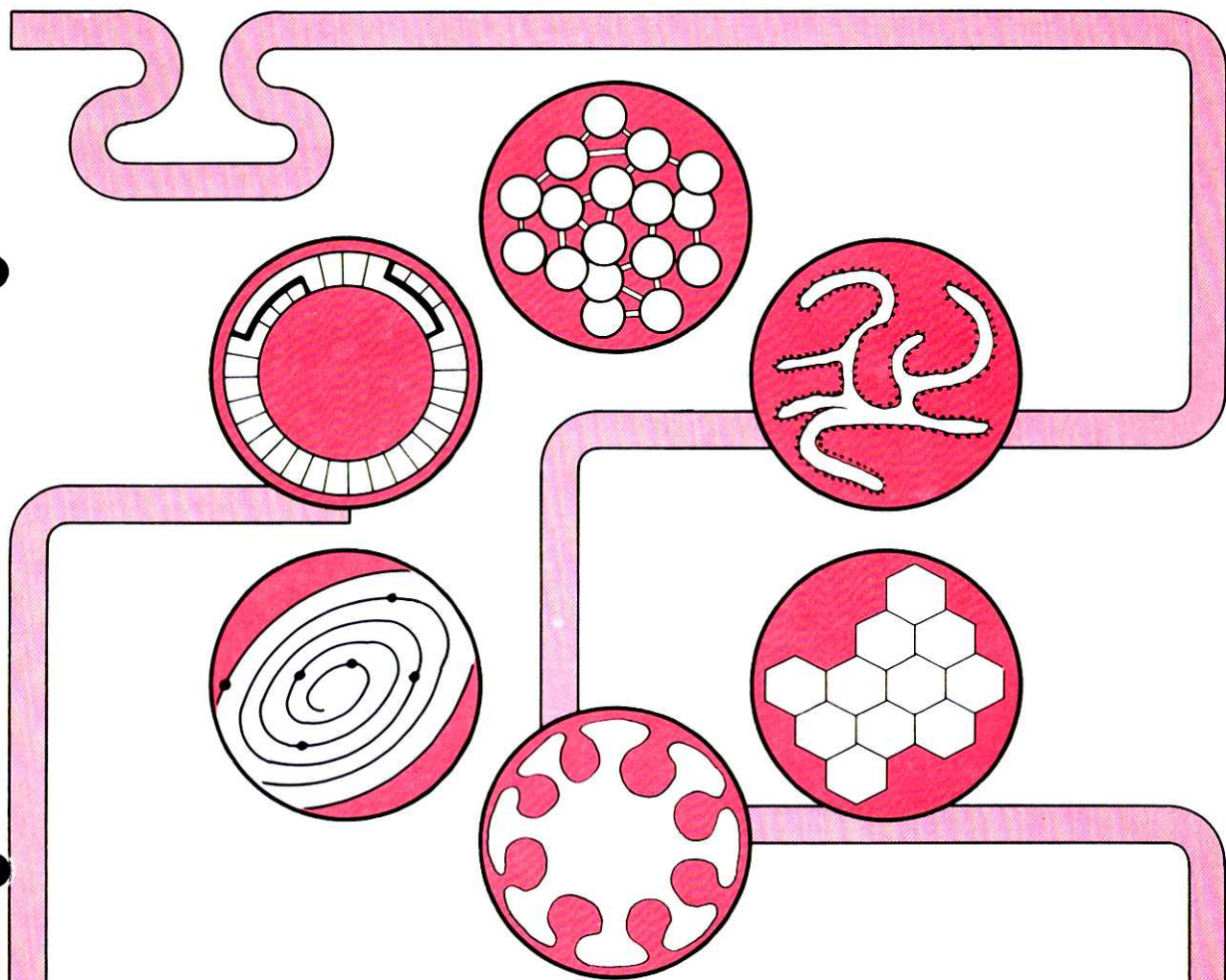
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

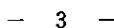
1986年 No.2 (通巻120号)



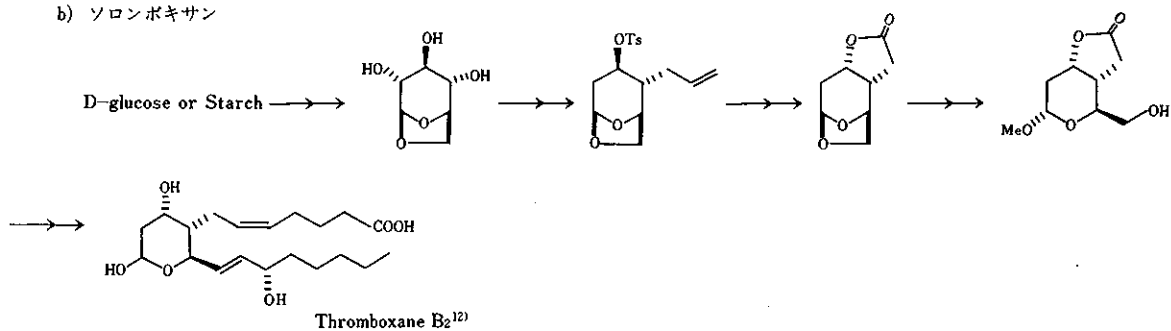
目 次

最近の生物活性天然物の不斉合成	北海道大学薬学部 助教授 若 松 武	2186
化合物の番号と記号(XII)	株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭	2192
医薬品としての金属錯体(II)	関西大学工学部 教授 工学博士 今 井 弘	2195
19世紀前半のドイツ薬学：その教育と工業化の発展	エー・メルク社 理学博士 ウォルフガング・ゲルツ	2201
薬学ゆかりの外国人(22)	日本薬史学会 薬学博士 根 本 曾代子	2203
——ウィーラント Heinrich Otto Wieland ——		

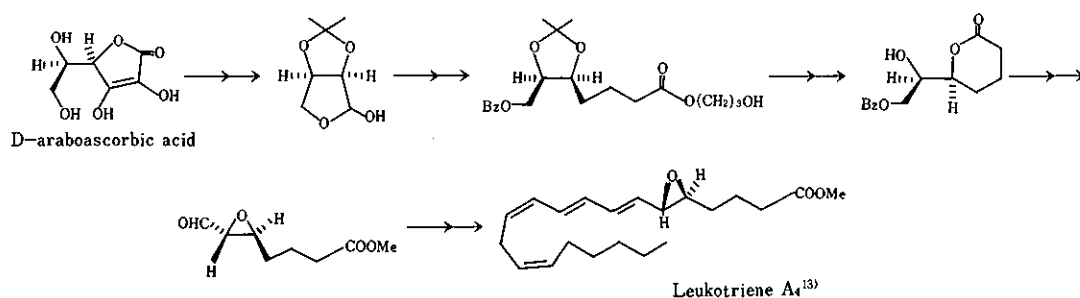
新製品紹介	2194
ニュースコラム・編集後記	2204



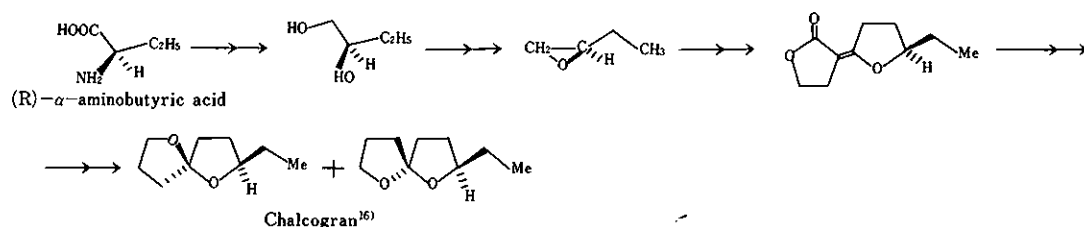
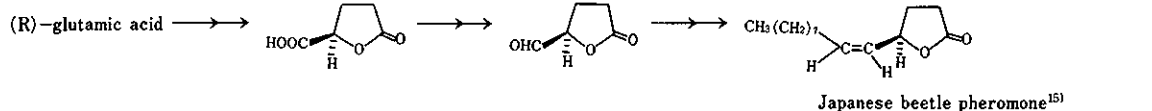
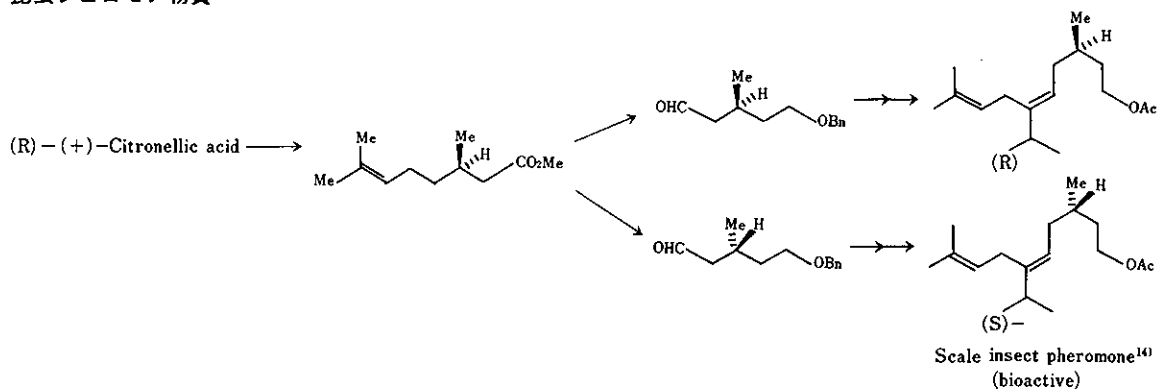
b) ソロンボキサン

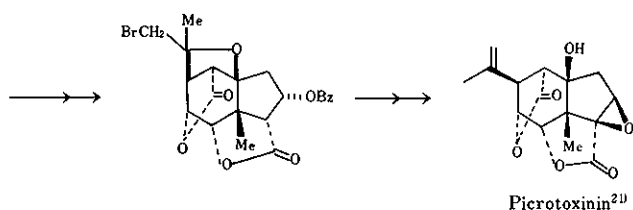


c) ロイコトリエン

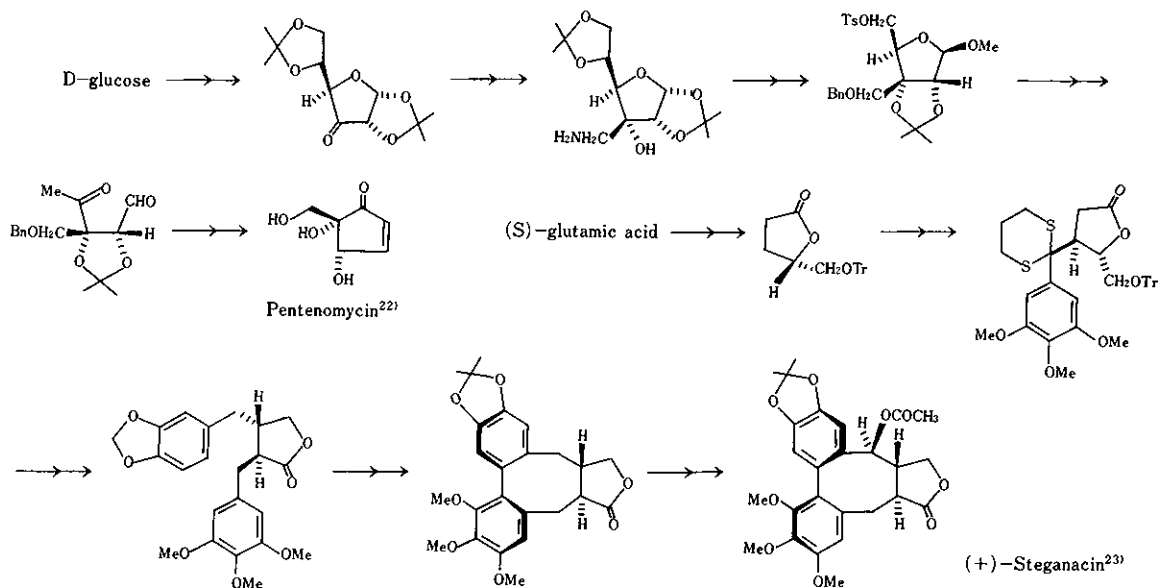


昆虫フェロモン物質





その他生物活性物質



参考文献

- 1) T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, and F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6161 (1980).
- 2) G. A. Koppel, L. McShane, F. Jase, and R. D. G. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3933 (1978).
- 3) a) D. Seebach, B. Seuring, H.-O. Kalinowski, W. Lubosch, and B. Renger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 264 (1977).
b) B. Seuring and D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.*, 2044 (1978).
- 4) T. Kitahara, K. Mori, and M. Matsui, *Tet. Lett.*, 3021 (1979).
- 5) G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, and W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7775 (1978).
- 6) K. Tatsuta, Y. Amemiya, S. Maniwa, and M. Kinoshita, *Tet. Lett.*, 2837 (1980).
- 7) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, and T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984).
- 8) a) K. C. Nicolaou, D. P. Papahatjis, D. A. Claremonte, and R. E. Dolle, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6967 (1981).
b) K. C. Nicolaou, D. A. Claremonte, D. P. Papahatjis, and R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6969 (1981).
- 9) S. Takano, N. Tamura, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1155 (1981).
- 10) W. Oppolzer and M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 2755 (1978).
- 11) M. Naruto, K. Ohno, and N. Naruse, *Chem. Lett.*, 1419 (1978).
- 12) A. G. Kelly and J. S. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 228 (1980).
- 13) a) N. Cohen, B. L. Banner, and R. J. Lopresti, *Tet. Lett.*, 4163 (1980).
b) N. Cohen, B. L. Banner, R. J. Lopresti, F. Wong, M. Rosenberger, Y.-Y. Liu, E. Thom, and A. A. Liebmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3661 (1983).
- 14) K. Mori and S. Kuwahara, *Tet.*, **38**, 521 (1982).
- 15) R. E. Doolittle, J. H. Tumlinson, A. T. Proveaux, and R. R. Heath, *J. Chem. Ecol.*, **6**, 473 (1980).
- 16) K. Mori, M. Sasaki, S. Tamada, T. Suguro, and S. Masuda, *Tet.*, **35**, 1601 (1979).
- 17) D. E. Plaumann, B. J. Fitzsimmons, B. M. Ritchie, and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **47**, 941 (1982).
- 18) K. Mori, T. Takigawa, and M. Matsui, *Tet.*, **35**, 833 (1979).
- 19) T. Ogawa, T. Kawano, and M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, **57**, C 31 (1977).
- 20) R. Barner and M. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2384 (1979).
- 21) E. J. Corey and H. L. Pearce, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5841 (1979).
- 22) J. H. P. Verheyden, A. C. Richardson, R. S. Bhatt, B. D. Grant, W. L. Fitch, and J. G. Moffatt, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 1363 (1978).
- 23) K. Tomioka, T. Ishiguro, and K. Koga, *Tet. Lett.*, 2973 (1980).

化合物の番号と記号 (XII)

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

12. 試薬のコード番号

試薬会社は、その会社の商品である試薬にコード番号をつけているが、最近コンピュータの導入による販売、在庫管理のため特に必要なものになってきている。しかしその番号システムは各社によって千差万別である。これらの番号のひとつひとつを研究者がおぼえておく必要はないが、各社はどのような番号システムをとっているかを理解することは大切であり、それによって購入発注するときの誤りも少くなる。特に日本に在庫がなく、一回ごとに外国から輸入する試薬はテレックスで注文する場合が多く、コード番号を誤りなく表記することは入手を円滑に進行させるため大切である。

ここでコード番号の説明をする前に試薬を入手する手順を説明しておく。国内メーカーの試薬は東京、大阪をはじめ大都会地区では発注してから通常3~10日ぐらいのうちに入手できる。しかし外国からの輸入試薬は平均30~50日を要する。このようにかかるのはどこに問題があるのであろうか。

日本の試薬会社が外国メーカーの試薬を受注した場合その外国メーカーの日本支店または代理店があればそこに発注する。支店や代理店がなければ直接外国のメーカーにまずテレックスを打って在庫有無、見積、納期その他について問い合わせる。この問い合わせに対して早くして翌日に返信がくることも可成り一般化しているものの、対応の悪い会社は10日以上たってから返事がくる場合もある。この返事によって納期、料金、包装単位等で折り合いがつけばその外国の試薬会社に改めて正式発注する。対応の早い会社なら受注の翌日には発送されるが在庫さえあれば航空便なら2~3日のうちに日本につく。船便でも2~3週間で日本の港につく。問題は航空便であれ、船便であれ日本についてからであって、まず税関で足どめをうける。化学薬品は種類によって税率がことなるため税率査定に時間を要することと麻薬取締法や専売法に違反していないかどうかの査定にも時間を要することがある。ほとんどの場合通関に1週間から1ヶ月をついやしたのち日本側の支店・代理店を通して、または直接に試薬会社に配達される。ここから発注者の手もとにつくのは更に最低2日はかかる。

結局ユーザーである研究者が発注伝票をかって購売担当者に伝票を提出した時点から、よほど早くても20日、平均で40日、おそければ100日以上かかることになるのである。

また試薬の価格であるがアメリカの場合円が安くても1ドル250円だと思って計算するのは誤りである。国内メーカーは特に大都会において試薬カタログの価格より割引きした額でユーザーに渡すのが慣習になっているが外国にはそのようなことはなく、カタログ価格はその額面どおりを価格として請求することになっている。したがってこれに梱包費、運賃、関税、輸入業者手数料、代理店がある場合はその手数料が加味されるので1ドルは400~700円になる。同じようにイギリスからは1ポンド360円の為替レートのとき700~1,000円、西ドイツからは1マルク90円のとき170~250円と考えるのが妥当であろう。

さて話をもどして試薬のコード番号の説明に入るが、各社のそれぞれの番号システムについてのべる前に、試薬コード番号を大別したらどのように分類されるかについてのべてみる。実際多くのコード番号システムをしらべてみると下記のI~IVのいずれかに該当することがわかった。

〔I〕化合物をその会社が試薬として採用した順に無作為に番号をつける。

〔II〕化合物をアルファベット順にならべそれに一連番号をつける。追加が出ればそのあとに番号を追加する。

〔III〕化合物をアルファベット順にならべ間隔をあけて番号をつける。追加があればアルファベット順になるように番号を挿入する。このとき番号は次のいずれかとする。

(a) 算用数字のみからなる数ケタの番号

(b) 試薬のアルファベット名の最初の文字に関係なくA, B, C等のアルファベットを番号の順におく

(c) 試薬の名称の最初のアルファベットを番号の頭におく。

〔IV〕化合物以外の情報をコード番号に加える。

(a) 原料入手先の区別

(b) 用途別

(c) 純度別

(d) 包装単位別

〔V〕その他

実際には〔I〕~〔IV〕でほとんどが網羅されるが、完全に分類し切れない面もあるので〔V〕としてその他の項を加えた。それはそうとして〔I〕~〔IV〕については以下に具体例で示す。

まずこのケミカルタイムス発行の親元である関東化学

を最初に、ついで外国の主な試薬会社について説明してみよう。

(1) 関東化学

基本的には01000 Abietic acidからはじまり、48094 Zinc toluene-3, 4-dithiolateまでの5万弱の番号範囲にアルファベット順に配列するⅢa型配列を基本としている。但し5万～6万番台に特殊用途試薬、7万番台にE. Merck社と協業してつくられたCica-Merck規格の試薬、8万番台は数少ないが特定メーカーの特殊試薬、9万番台はEastman-Kodak社の試薬の取扱品を入れているので50001～99999はⅣaおよびⅣb型配列となる。

コード番号は化合物につけ、純度や包装単位は無関係であることの例をAcetoneで例示する。

01026	一般試薬、特級、1級、EL、UGRを含む
56121	PCB分析用
56400	残留農薬分析用
62001	EL-S規格
62101	EL-SS規格
62201	EL-SSS規格
77200	高速液体クロマトグラフィー用(Cica-Merck)
77300	Uvasol, 分光分析用(Cica-Merck)

Acetoneはこれ以外にE. Merck社でつくられているものを扱う場合は同社のコード番号を使用する。

このように一化合物にいくつものコード番号がついている例は一般溶媒、酸、アルカリ、塩等にみられるがその他はおおむね1化合物1番号である。

(2) Eastman-Kodak

以前はKodak社の一部門であるDistillation Products IndustriesのEastman Organic chemicals Departmentからイーストマン有機試薬(Eastman Organic Chemicals)として売り出されていたが現在はEastman Kodak社からコダック試薬(Kodak Laboratory Chemicals)として売り出されている。しかしこれは名称が変わっただけでコード番号システムを含めて内容は本質的にはかわっていない。

Eastman-Kodak社のカタログは現在No.51になっているがその配列はⅡ型である。ただNo.1以降50回も追加と削除があり、見かけ上はⅠ型にみえる。Eastmanのカタログ第1号はいつ発行されたのか筆者は知らないが1年以上の間隔をおいて発行されているのでおそらく今世紀はじめ頃と思われる。その第1号には277種の試薬がリストアップされ、それが1番から277番までアルファベット順にならんでいるのが現在のカタログをみてもわかる。そのNo.1は不明であるがNo.2はAcetamideでありNo.277はp-Xyleneであった。その後No.278以降追加があり現在最終番号は12000前後になっている。またこれとは別に13001～15417の範囲でⅣc型を採用し、この番号のものは名前としては12000以前のものと同様に重複しているが純度のよいものを採用している。

(3) E. Merck (Merck-Schuchardt)

E. Merck社は現存する試薬会社では世界で最も古い。

その業務分野はどちらかと云うと分析試薬に力を入れていたが10年ほど前、有機合成試薬を扱っているSchuchardt社を吸収し、Merck-Schuchardt試薬カタログを出しているが会社名はやはりE. Merckである。

さてそのMerckの1984年版カタログをみると本文以外にいろいろの索引があり、それらをしらべると各種のデータが明らかになる。まず試薬のコード番号であるが3から824593までであるが実際の数8467である。この中でCAS番号がつけられているものは5826である。CAS番号があると云うことは化学的に純品であり、化学構造式を提示できる物質であると理解してよい。但しその5826項の中にはEthanol(64-17-5)のようにコード番号で24項もあったりAcetic acid(64-19-7)のように同じく18項もあるものもあり、化合物の種類としては4000～4500の間と考えられる。CAS番号のついていないものはシリカゲルや滴定液のように機能性試薬でありこれがコード番号で2641項もある。

1984年版カタログからE. Merck社のカタログの最初の形を類推してみると次のようなことがわかった。

コード番号順とアルファベット順を組みあわせてみると下記ようになる。

(コード番号)	(名称)
5	Acetaldehyde
10, 11	Acetanilide
3, 16, 30	Acetonitrile
12, 13, 14, 17, 20, 22, 24, 27	Acetone
19, 21	Acetone-d ₆
31	Acetyl chloride
32	Acetylcholinium chloride
33, 34	1, 1, 2, 2-Tetrabromoethane
35	Muthmann's liquid
37	Acetic acid-d ₄
39	Acetyl bromide
41, 42	Acetic anhydride
44, 46, 47, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 139	Acetic acid
67	2-Naphthyl acetate
83	N-Acetyl-L-tyrosine ethyl ester
..... (中略)	
825	Vanadium pentoxide
829	Tungsten oxide
838	Adenine
..... (以下略)	

これらをみるとコード番号は一化合物ごとに必ずしもまとまっていないうし、アルファベット順も多少前後するが1～829の間で間隔のあいたコード番号順とアルファベット順は一致する。しかし838のAdenine以降はこの一致が全くみられなくなる。この中で33、34の1, 1, 2, 2-Tetrabromoethaneや35のMuthmann's liquidは異なったものにみえるが35は33、34と同じ化合物であり、これらをAcetyltetrabromid(ドイツ語)と云いかえればおおむねアルファベット順に入ってくる。また825と829をドイツ語になおせばそれぞれVanadinoxidと

Wolframoxyd となり、アルファベット順に合致する。

以上のことから当初 E. Merck のコード番号は前記のコード番号のつけ方の分類では〔II〕に相当していた。但し一連番号でなく 1~829 の間に適当な間隔をおいてアルファベット順に配列した化合物に番号をつけたと考えられる。コード番号で 3~829 の中で 272 項があり、化合物の種類は 115 種であるが 19、21 や 37 のような重水素化合物が最初から収載されていたとは考えられないし、746 Tridecanoic acid, 666 Pentadecanoic acid, 224 2-Ethylhexylamine のように近年になって合成されたものが昔から存在したとは考えられないので当初は 90~100 種の試薬を 1~829 の間に番号を割り振ってきめたのであろう。

さて現在のカタログは品質の相違も別物質としたとき 8467 種の化合物に 3~824593 のコード番号がついていることは既にのべたが、これについて更に分類してみると次のようになる。

(A)	3~ 17352	4869種	一般試薬
(B)	24013~ 25011	99種	生化学試薬
(C)	50002~ 58746	129種	機能性試薬
(D)	447015~524950	104種	臨床試薬
(E)	800004~824593	3266種	Schuchardt 有機試薬

(12, 未完)

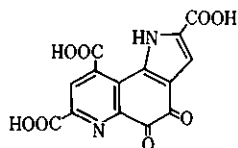
＜新製品紹介＞

1. ピロロキノリンキノン (PQQ)

——新しい補酵素——

生物体のエネルギー獲得系にとって必須な酸化還元の前補酵素として、NAD, FAD が知られております。これに次ぐ第 3 の補酵素 PQQ が C_1 資化微生物の研究により新たに発見されました。PQQ はメタノール資化細菌の他、酵母、カビ、動物細胞においてもアルコール、アルデヒド、アミン、グルコース、グリセリンなどの脱水素酵素およびアミン酸化酵素の前補酵素として広く生物界に存在しています。PQQ の活性として、細菌、酵母および動植物の育生を促進する効果があげられます。また、近年 PQQ を必須栄養素とする細菌が発見されています。

PQQ の研究はまだ端緒についたばかりで、今後、PQQ が関与する多くの酵素の発見、微生物、動植物の培養・栽培への利用、PQQ 添加培地による微生物の分離法など多くの研究分野、応用分野が期待されます。



物性：分子量 330.21
酸化還元電位
+90mV (pH7.0)
水溶性

ピロロキノリンキノン

(2,7,9-tricarboxy-1H-pyrrolo
[2,3-f]quinoline-4,5-dione)

製品番号 55902

ピロロキノリンキノン (PQQ)

0.5mg PQQ/0.5ml of 20mM KCl soln.

(製造元：三菱瓦斯化学株式会社)

この中の (A) には先述の基礎試薬およびその追加が全体をなしているが、9000 番以降は例えば多孔性液体クロマト用充填剤をはじめ機能性加工製品が多い。(B) は最初の 24013 Deoxyribonucleic acid, for biochemistry grade で代表されるように生化学試薬、(c) は 50002 Hibar pre-packed column RT 125—4 多孔性液体クロマトグラフィー用カラムで示されるような一連の機能性を売り物にする商品、(D) は 447015 Glucose, for tolerance test で示されるような試薬、(E) は 800004 Acetaldehyde ではじまり途中 801068 Aluminium bromide のような無機試薬——但しこれはフリーデルクラフト反応のような有機合成反応に使用するための品質を保証したもの——も含みながら 824593-Vinylanthracene までを含む。

以上通覧するとコード番号の分類は前述のように当初分類〔II〕に入ったが現在は実質〔I〕の形になっている。且つ〔IVa〕〔IVb〕〔IVc〕の要素も含んでいると云えよう。

2. DNA オリゴマー受託合成

遺伝子操作技術の考案、実用化により分子生物学のみならず生物学全般にわたって DNA レベルでの研究が進められるようになり、今日の生物学の発展に大きく寄与していることは周知のとおりです。DNA オリゴマーの化学合成技術の開発は、この目覚ましい進歩の一つの因子と考えられます。特定の塩基配列をもつ DNA オリゴマーは、ハイブリダイゼーションプローブとして、無数の DNA, RNA の中から目的とする塩基配列をもつ DNA, RNA の検出に用いられ、相補的 DNA を酵素によって作成する際のスペシフィックプライマーとして用いられます。またさらに、人工的に作成した遺伝子を発現させる目的とするタンパク質を得たり、あるいはその発現の調節機構の研究、人工的に突然変異を発生させることによる遺伝子の細胞あるいは生物個体に及ぼす影響を調べるには、DNA オリゴマーは大変に重要です。

この様に合成 DNA は数多くの分野で利用され、今後さらにその割合が高まると思われます。

弊社試薬事業本部では明治乳業ヘルスサイエンス研究所と協力し、固相フォスフォアミグイト法による DNA オリゴマーの受託合成を開始いたしました。

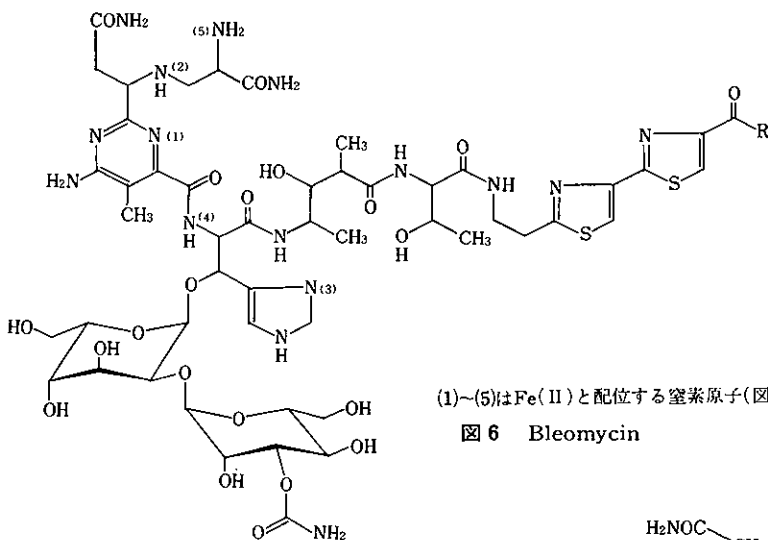
ご希望の DNA シーケンスを高純度かつ低廉な価格で合成し迅速にご提供いたします。パンフレットのご請求、詳細につきましては最寄りの関東化学営業所ないし関東化学(株)代理店へお問い合わせ下さい。

医薬品としての金属錯体(II)

関西大学工学部 教養化学 教授 工学博士 今 井 弘

2.2. 鉄錯体

2.2.1. Bleomycin-鉄錯体の構造と性質

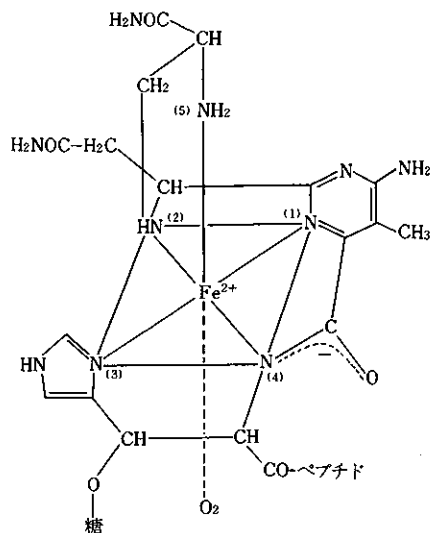


(1)~(5)はFe(II)と配位する窒素原子(図7も参照)

図6 Bleomycin

白金錯体について注目されているものに Bleomycin (BLM) の鉄錯体がある。BLM は1962年に梅沢ら²⁶⁾によって発見された抗腫瘍性の抗生物質で、皮膚ガン、悪性リンパ腫などの治療薬として広く用いられている。これは図6のような構造であって、多くの遷移金属イオンと配位結合して安定な錯体をつくる。これらのうちで、制ガン性を示す錯体は BLM-Fe(II) に酸素分子が結合した BLM-Fe(II)-O₂ 錯体である。これが DNA 切断に重要な役割をもっているといわれている。

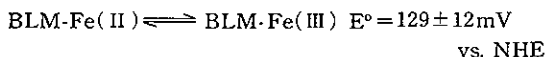
この BLM-Fe(II) 錯体の構造は十分にわかっていないが、BLM の生合成のときに中間体として得られる P-3A の Fe(II) 錯体は図7に示したように4つのキレート環をもつ五配位四角錐型(実線で表示した部分)であることから、BLM-Fe(II) 錯体も類似の構造であろうと推察されている。一般に、Fe(II) 錯体は六配位八面体型になりやすいことから、六番目に空いている配位座に O₂ が配位して八面体型の酸素付加錯体(点線で表示した部分)になるものと考えられている²⁷⁾。



(1)~(5)は図6に示した窒素原子の番号と同じ

図7 P-3A のFe(II)錯体とその酸素付加錯体

BLM-Fe(II)は赤色で、空气中に放置すると容易に酸化されてBLM-Fe(III)になる。また、3価の錯体は容易に還元される。その酸化-還元電位は



である²⁸⁾。このことから、BLM-Fe(III)は生体内に存在するNAD($E^\circ = -318 \text{ mV}$)、アスコルビン酸($E^\circ = -58 \text{ mV}$)、グルタチオン($E^\circ = -230 \text{ mV}$)、システイン($E^\circ = -340 \text{ mV}$)のような還元剤でBLM-Fe(II)に還元されやすいので、生物学的に重要な意味をもっている。

BLM-Fe(II)-O₂錯体は非常に不安定であるので、その性質はほとんどわかっていない。

2.2.2. DNAの切断

BLM-Fe(II)-O₂の化学的性質は十分に知られていないが、生物学的にはDNAの二重らせんの2本鎖、1本鎖に関係なく、GCやGT配列の位置を優先的に切断することがわかっている。この切断に対する活性化は図8のように説明されている²⁹⁾。

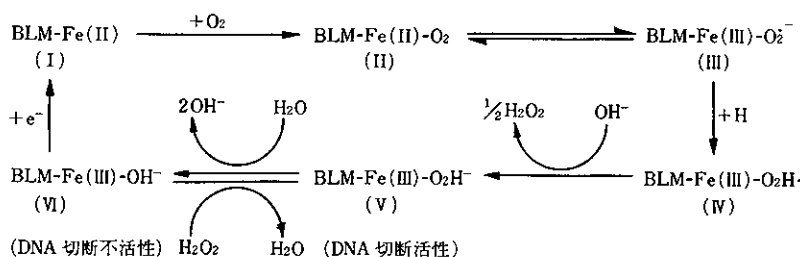


図8 DNA切断に対する活性化サイクル

(I)に酸素分子が付加すると、(II)の錯体になり、これが還元的に活性化すると、(III)のようなラジカルイオン種が生成し、ついで(IV)のような酸素ラジカル種ができる。これがイオン化すると(V)になる。この(V)はDNAを切断する活性物質であって、DNAのGTまたはGC部分を選択的に切断してDNAの合成を阻害する。DNAを切断したのち、(V)は水と反応して(VI)のようなDNA切断不活性物質に移行し、つづいて生体内の還元剤によって(I)の錯体にもどる。以上のように、(V)はDNAに対して活性であるが、r-RNAやt-RNAに対しては不活性であると考えられている。

2.2.3 その他の鉄錯体

BLM-Fe(II)錯体のほかに、注目されはじめているものにチオセミカルバゾン誘導体、たとえば3-ethoxy-2-oxo-butylaldehydebis(thiosemicarbazone)の鉄錯体について制ガン性が検討されている。

2.3 コバルト錯体

コバルト錯体において、生理活性を示す有名な物質にビタミンB₁₂がある。最も代表的なビタミンB₁₂はシアノコバラミンであって、悪性貧血症の治療に用いられている。最近、Co(III)錯体に対する制ガン性が活発に議論されはじめてきているが、最も重要なことはCo(III)錯体が異常細胞にどの程度とり込まれるかということである。このことに関して、Fujiwaraら³⁰⁾は大腸菌にとり込まれるCo(III)錯体の量を経時的に調べている。

表4からわかるように、[Co(NH₃)₆]³⁺が最もよくとり込まれていることがわかる。しかし、大腸菌を繊維状にし、またDNAの合成を阻害する傾向がある錯体は[Co

表4 大腸菌にとり込まれるCo(III)錯体の量

錯体	3時間(μg)	6時間(μg)
[Co(NH ₃) ₆] ³⁺	60.4	85.4
[Co(en) ₃] ³⁺	27.9	30.7
Co(acac) ₃	13.3	
[Co(bipy) ₃] ³⁺	12.3	20.9
[Co(C ₂ O ₄) ₃] ³⁻	5.9	4.8
[Co(CN) ₆] ³⁻	1.1	< 1.0

(注) acac: アセチルアセトン, bipy: バイピリジル

(NH₃)₆]³⁺よりも[Co(NH₃)₅NO₂]Cl₂やcis-[Co(trien)Cl₂]Cl(表4に示されていない)であることが確認されている。このことから大腸菌へのとり込まれる量とDNA合成の阻害との関連性は十分にわかっていない。

以上のようなことから、Co(II)、Co(III)錯体の制ガン性について論じられるようになり、医学方面への利用について期待されている。とくに、制ガン活性を示す錯体として、salicylaldehydeの Schiff塩基のCo錯体³¹⁾とポルフィリン系のプロトポルフィリン-Co錯体がある。前者はsarcoma 180に対して制ガン活性を示し、後者は腫瘍組織に集積されやすく、そして造血機能、肝ならびに腎機能にあまり影響をおよぼさないで、副作用の弱い物質であるということで注目されている。

2.4 その他の金属錯体

以上のように、多くの白金、鉄、コバルトの錯体のうちである種のものはいちじるしい制ガン活性をもっていることがわかってきた。近頃、これらの三金属以外の金

属錯体にも制ガン活性を示すものが次第に見つげだされてきている。そこで、このような性質をもつ金属錯体を以下に紹介する。

(1) **クロム**。3価のクロムは生体にとって微量必須元素の1つであって、血液中の糖濃度を常に一定に保つための役割をもっている。錯体化学の分野として、クロムの金属錯体は非常に興味があって、広く研究されている。それらの中で、大腸菌を繊維状にする錯体がいくつか見つかった³²⁾。一般に、白金錯体と同じように、*cis*型が有効である。とくに、Cr(IV)錯体である[Cr(dien)(O₂)₂]・H₂Oは*cis*-DDPと同程度の制ガン性をもつといわれている。

(2) **ニッケル**。これにはdialkyl dithiophosphateのNi(II)錯体がある。詳しいことはLivingstonら¹²⁾の研究を参照されたい。

(3) **銅**。Cu(II)も生体にとって微量必須元素として取り扱われている。生体内に存在するほとんどのCu(II)はタンパク質と錯形成して酸素の運搬や電子の伝達などの

役割を果たしている。このCu(II)は種々な配位子と結合して非常に安定な錯体ができるので、よく研究されている。これらの錯体のなかで制ガン活性を示すものとして注目されているものにチオセミカルバゾン誘導体のCu(II)錯体がある。これには3-ethoxy-2-oxo-butylaldehydebis(thiosemicarbazone)(=kethoxal bis(dithiosemicarbazone), H₂KTS)-Cu(II)錯体³³⁾があって、Cu(II)は図9のようにH₂KTSに配位している。

この錯体は脂溶性であるので、急速に細胞内にとり込まれ、同時に解離してCu(II)は細胞内に残ってDNA合成を阻害し、一方H₂KTSはすみやかに排泄されるものと考えられている。なお、H₂KTS自体も抗腫瘍活性であるといわれている。

以上のほかに、ジメチルグリオキシム-Cu(II)錯体も制ガン性を示すとのことである。また、オキシム自体には制ガン性は全く認められないが、Cu(II)と錯形成すると、Carcinoma(腹水ガン)やSarcoma 180に対して制ガン活性であるといわれている。

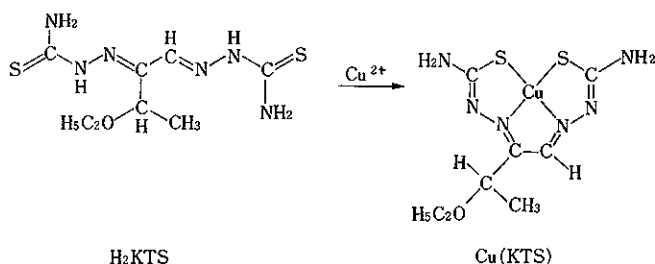


図9 H₂KTSとその銅(II)錯体

(4) **亜鉛**。Zn(II)も生体にとって重要な金属元素である。これが不足すると、食欲不振、味覚低下、生殖腺機能障害などがあらわれる。生体中に存在するZn(II)は種々のタンパク質と錯形成し、金属酵素となって生理作用を営んでいる。このように、Zn(II)は多くの無機、有機配位子と結合して安定な錯体をつくる。最近、これらの錯体の中にも制ガン活性を示すものが見つかった。たとえば、チオセミカルバゾン誘導体であるCu(KTS)につづいて、Zn(KTS)の制ガン性が注目されてきている³³⁾。

(5) **ゲルマニウム**。Geは生体における微量必須元素として取りあげられていないが、Ge化合物が悪性腫瘍やリウマチの治療に効果的であるということで、話題の多い元素の1つである。そのために、Ge成分が多量含まれているといわれている朝鮮人参やサルノコシカケなどの生薬に人気が集まっている。最近、ビス-β-エチルカルボン酸ゲルマニウムセスキオキサイドが合成され、この化合物の抗腫瘍性が調べられている。

(6) **セレン**。Seは生体中の濃度が数10ppm以上になると、中毒を起こすが、微量であれば非常に大切な元素であることがわかってきた。というのは、Seの摂取量が成人1人当り1日に約0.3mg/kgであれば、発ガンはいちじるしく抑えられということをSchrauzer³⁴⁾が報告したからである。その後、数人の研究者によってSeには制ガン作用があることがわかりだしてきた³⁵⁾。このようなことから、将来有望な元素であるとして、この分野では重要視されている*3。

(7) **パラジウム**。Pdは生体に対して必須な元素ではないが、mercaptopurine¹¹⁾やdialkyl-dithiophosphate¹²⁾のPd錯体は制ガン性をもっていることが報告されている。

3. 臨床検査用試薬

放射性の金属錯体を投与して、生体組織への集積性を検討することによって病気を診断する臨床検査用試薬が開発されている³⁶⁾。たとえば、正常細胞とガン細胞とでは放射性金属錯体の集積性が異なるので、これを利用して発ガン箇所を描写して診断することができる(ガン細胞への集積性の高い金属をガン親和性金属という)。

* 3 食物中のSe含有量は、魚0.05~3.6ppm、肉類0.01~0.05ppm、穀類0.02~0.9ppmである。

放射性のガン親和性金属は ^{57}Co , ^{59}Fe , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{87}Sr , ^{99}Tc , ^{111}In などであって、これらの錯体が臨床検査用試薬になる。これらのなかで最もよく用いられるのが ^{99}Tc の錯体であって、その数種類を表5にあげる。

表5 臨床検査用の ^{99}Tc 錯体

^{99}Tc 錯体	診断箇所
Tc-ascorbic acid	腎臓, 脳
Tc-bleomycin	ガン
Tc-citric acid	腎臓
Tc-penicillamine	胆管
Tc-polyphosphate	骨
Tc-toluidine blue	肝臓

^{99}Tc 錯体が表5に示した箇所の診断や血液循環の検査に用いられるのは、

- (1) 正常組織の細胞に取り込まれにくいこと
- (2) 排泄が早いこと

などによるためである。

また、BLMやアルブミンの ^{58}Co ならびに ^{60}Co 錯体も細胞中のDNAに作用して合成を阻害することから、ガン細胞の検出と診断に用いられる。

4. リウマチの治療薬

金は錬金術時代から薬物として用いられていたことはすでに述べたが、本格的に利用され始めたのは、Au(I)のシアン化物が結核菌の生長を阻害することをKochによって発見された1900年頃からである。その後、1929年にForestierによって変形性関節炎の治療に金療法が有用であることを指摘して以来、急に活発に用いられるようになった。

現在、関節リウマチの治療には図10のような金(I)錯体が用いられている³⁷⁾。

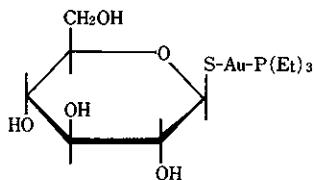
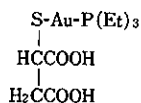
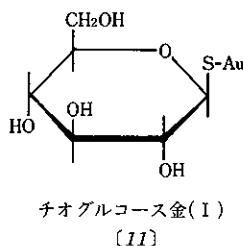
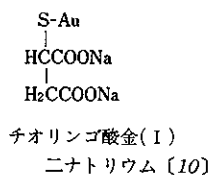
これらの錯体にはAu-S結合が存在している。〔10〕は脂質への溶解度が大きいので、〔10〕、〔11〕と比較して非常に吸収されやすい特徴をもっている。

生体に投与した金(I)錯体の一部は徐々に排泄されるが、残りの錯体は炎症を起した関節に集まり、炎症過程に関与する酵素の活性を阻害するものと考えられている。とくに、〔10〕は酸性ホスファターゼ、 β -グルクロニダーゼ、グルコサミン-6-ホスファターゼシンターゼのような酵素の活性を阻害することが知られている。その作用機構は、これらの酵素中のチオグループにAu(I)が配位して種々の影響をおよぼすものと思われる。

これらの錯体は経口投与される場合があるが、通常は筋肉注射によって投与される。投与量は1週間に約50mgである。長期間にわたって服用すると、腎臓に濃縮され、皮膚炎、口内炎、腎臓障害があらわれる。また、胸腺、肝臓、脾臓、視床下部にも濃縮される。しかし、〔12〕は腎臓への濃縮がいちじるしく減少することから、副作用は〔10〕、〔11〕ほど強くあらわれない。このことから、アルキルホスフィンの導入によって副作用は抑制されることがわかる。

5. おわりに

近年の錯体化学の発達は目ざましく、1969年に発見された制ガン性物質、*cis*-DDPを契機にして、制ガン性があると思われる金属錯体が数多く見つかった。すでに、錬金術時代の人々が、金属元素を不老長寿の薬に利用しようとしていたことが、こんにちになって徐々に実現されつつあるように思われる。将来、制ガン性物質に限らず、種々な疾患に対しても有用な金属錯体が見つかるものと思われる。



アルキルホスフィン金(I)類〔12〕

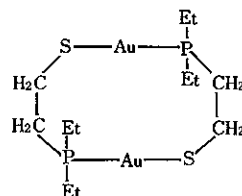


図10 関節リウマチの治療用金(I)錯体

この原稿を書き終ったとき、山野に自生する多年性植物、アカネが優れた制ガン性をもっているという発表が

あった。合成物や天然物に関係なく、副作用の少ない制ガン剤が1日も早く開発されることを望んでいる。

文献

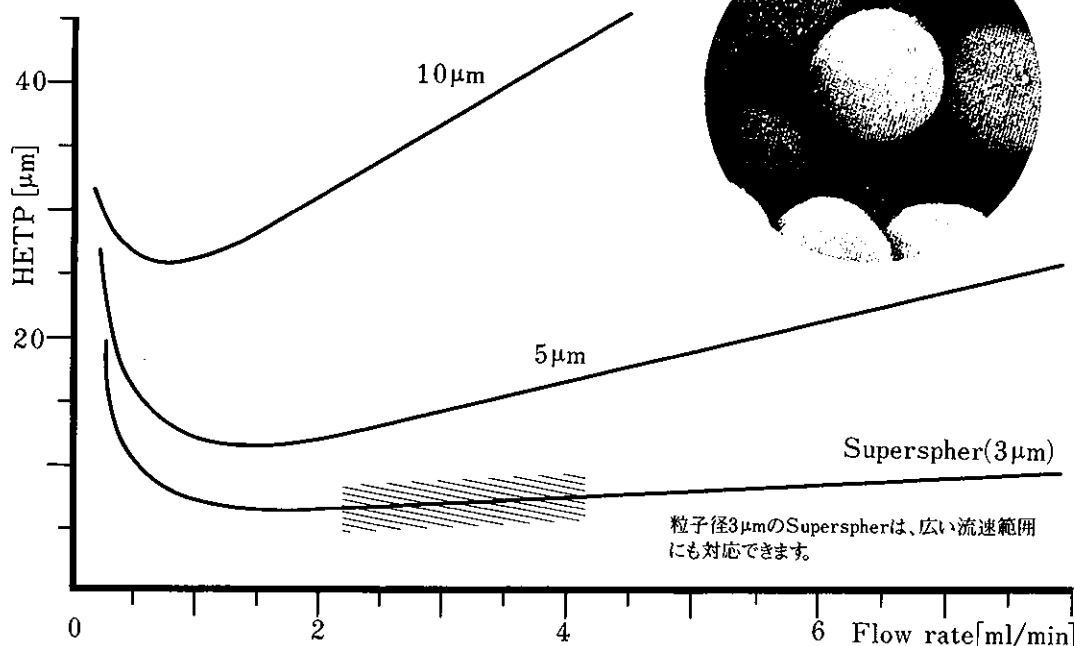
- 1) たとえば、福井三郎、中原昭次、田中久、"Bioinorganic Chemistry" 化学増刊, 61, 249(1974), 化学同人, 北原喜男, 向山光昭, 吉田善一, "Bioinorganic Chemistry" 化学増刊, 68, 157(1976), 化学同人, 藤原祺多夫, 不破敬一郎, 化学の領域, 31, 719(1977), 南江堂, 喜谷喜徳, 野路雅英, 稲垣健治, 化学の領域, 32, 9(1978), 中原昭次ほか, "錯体化学からみた生体系とそのモデル" 日本化学会編, 化学総説, 20, 222(1978), 杉田教文, 宮本健, 化学の領域, 35, 645(1981), 南江堂, 喜谷喜徳, 田中久, 中原昭次, "金属イオンの生物活性" 化学増刊, 95, 109(1982), 化学同人,
- 2) B. Rosenberg, L. Van Champ, T. Krigas, *Nature*, 205, 698 (1965).
- 3) B. Rosenberg, L. Van Champ, E. B. Grimley, A. J. Thomson, *J. Biol. Chem.*, 242, 1347(1967).
- 4) B. Rosenberg, L. Van Champ, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature*, 222, 385(1969).
- 5) M. J. Cleare, J. D. Hoescher, *Bioinorg. Chem.*, 2, 349(1974).
- 6) A. J. Thomson, *Platinum Metals Rev.*, 21, 2(1977).
- 7) K. E. Howe, D. P. Stewart, G. R. Edwards, J. M. Hill, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 5, 335(1975).
- 8) T. A. Connors, M. Jones, W. C. Ross, P. D. Braddock, A. R. Khokhar, M. L. Tobe, *Chem. Biol. Interact.* 5, 415(1972).
- 9) Y. Kidani, Y. Asano, M. Noji, *Chem. Pharm. Bull.* 27, 2577(1979).
- 10) G. R. Gale, A. B. Smith, P. Schwartz, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 217(1979).
- 11) S. Kirschner, et al., *J. Med. Chem.* 9, 369(1966).
- 12) S. E. Livingstone, J. D. Nolan, et al., *Inorg. Chem.*, 7, 1447(1968).
- 13) S. Kirschner, A. Mairer, C. Dragulescu, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 7, 190(1977), M. Maeda, N. Abiko, T. Sasaki, *J. Med. Chem.*, 24, 167(1981).
- 14) L. S. Hollis, *Chem. Eng. News*, Sept. 17, 29(1984), L. S. Hollis, A. R. Amundsen, E. W. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 274(1985).
- 15) J. A. Howle, G. R. Gale, *Biochem. Pharmacol.*, 19, 2757(1970).
- 16) J. M. Pascoe, J. J. Roberts, *ibid.*, 23, 1345(1974).
- 17) J. P. Macquet, T. Theophanides, *Bioinorg. Chem.*, 5, 59(1975).
- 18) R. W. Gellert, R. Bau, *Metal Ion in Biological Systems*, 8, 57(1979).
- 19) S. Mansy, G. Y. H. Chu, R. E. Duncan, R. S. Tobias, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 607(1978).
- 20) R. W. Gellert, R. Bau, *ibid.*, 97, 7379(1975).
- 21) A. D. Kelman, H. J. Peresie, P. S. Stone, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 7, 469(1977).
- 22) J. P. Stone, A. D. Kelman, F. M. Sinex, M. M. Bhargava, H. O. Halvorsen, *J. Mol. Biol.*, 104, 793(1976).
- 23) J. J. Roberts, J. M. Pascoe, *Nature*, 235, 282(1972).
- 24) I. A. G. Roos, A. J. Thomson, S. Mansy, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 6484(1974).
- 25) B. E. Bowler, L. S. Hollis, S. J. Lippard, *ibid.*, 106, 6102(1984).
- 26) H. Umezawa, K. Maeda, T. Takeuchi, Y. Okami, *J. Antibiot.*, 19A, 200(1966).
- 27) Y. Sugiura, *ibid.*, 102, 5216(1980).
- 28) D. L. Melnyk, S. B. Horwitz, J. Peisach, *Biochemistry*, 20, 5327(1981).
- 29) H. Kuramochi, K. Takahashi, T. Takita, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 34, 994(1981).
- 30) K. Fujiwara, M. Iwamoto, S. Toda, K. Fuwa, *Agr. Biol. Chem.*, 41, 313(1977).
- 31) E. M. Hodnett, W. J. Dunn, *J. Med. Chem.*, 15, 339(1972).
- 32) A. Theodotou, R. J. Stretton, A. H. Norbury, A. G. Massey, *Bioinorg. Chem.*, 3, 121(1974).
- 33) J. A. Crim, H. G. Petering, *Cancer Res.*, 27, 1278(1967), H. G. Petering, *Biochem. Pharmacol.* 23, 567(1974).
- 34) G. N. Schrauzer "Inorganic and Nutritional Aspects of Cancer", a Conference Rep., Univ. of California, La Jolla, Calif. (1977).
- 35) 江崎, 左右田, 化学と生物, 20, 425(1982), L. N. Vernie, *Biochim. Biophys. Acta*, 738, 203(1984).
- 36) 詳しくは "Bioinorganic Chemistry", 化学増刊, 68, 157(1976), 化学同人を参照のこと。
- 37) E. Körös, 高島良正訳, 化学と薬学の教室, 82, 44(1984), 広川書店。

NEW

MERCK

高速液クロ(HPLC)用高分離能カラム

理論段数:100,000(N/m)/

Superspher®

超微粒子球状充填剤(平均粒子径3μm)が充填されたカートリッジタイプのカラムです。100,000(N/m)以上の高い理論段数が得られ、高分離能が期待できるほか、耐久性にも優れています。短いカラムを使用することにより、従来の分析カラムと同等の性能を保ちつつ、短時間で分析が行えます。

カラムサイズ 250×4mm

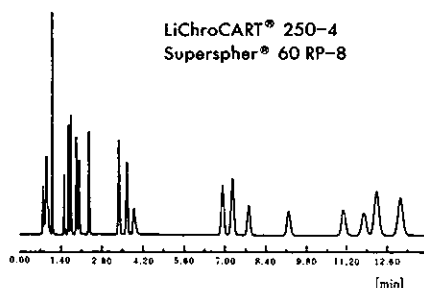
Cat No. 16009	リクロカート Superspher Si60	¥50,000
Cat No. 16010	リクロカート Superspher RP-8	¥55,000
Cat No. 16056	リクロカート Superspher RP-18	¥55,000

カラムサイズ 125×4mm

Cat No. 16054	リクロカート Superspher Si60	¥45,000
Cat No. 16052	リクロカート Superspher RP-8	¥50,000
Cat No. 16051	リクロカート Superspher RP-18	¥50,000

SuperspherによるPTH-アミノ酸の分離

LiChroCART® 250-4
Superspher® 60 RP-8



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

19世紀前半のドイツ薬学：その教育と工業化の発展

エー・メルク社 理学博士 ウォルフガング・ゲッツ

近代化の夜明け

今日、西ドイツ、フランス、イギリスなどのヨーロッパの国々では、それぞれ独自の薬学文化が發展している。これらの近代薬学の基礎が形成されたルーツは、すべて18世紀末から19世紀前半の時代にさかのぼるのである。

この1800年前後の数10年間に、政治、経済、科学の分野はいちじらしい変革を遂げたが、薬学の發展にも影響を与えた。

同時代に起こったフランス革命(1789~1799)や、ヨーロッパの政略的地図を変えたナポレオンの戦争(1795~1802)に対する思想が、自由市民の心に新たな自我の意識を目覚めさせたのであった。市民の権利に関する問題は、いわゆる産業革命と密接に関連している。それは企業家が政治上の変革と相互依存する、新しい産業形態の経済的環境を創り出したことを意味している。

科学の分野においては、自然科学は幾世紀もの間、哲学の領域に支配された後、自主的な権利を獲得したのであった。化学の場合は、重要な実験器具を用いて種々の基礎的実験の結果、酸素の発見(1774)が転機となった。ヨーロッパの化学界に浸透したフロギストン(燃素)の謬説を打破して、近代化学の基本が確立した。

当時の薬学に対する概念は、たとえば薬局の外観から、薬棚のガラス容器類に彩色された絵が描かれていたことから、工芸か職人的技術くらいに考えられていた。公定薬局方は内容が明確でなく、成分が多すぎたり、治療効果の疑わしい医薬品や処方教が多く収載されていた。

社会経済環境の変化とともに、薬学の改善を迫る厳しい批判が表面化した。当時の数少ない知的な薬剤師は、この批判がいかに薬学の進歩向上に必要適切なものであるかを、はっきり認識していた。

近代薬学の創始

ドイツ・エルフルト生まれの薬剤師 J. B. トロムスドルフ(1770~1837)は、1793年当時23歳で、自覚した薬剤師の主導者となった。トロムスドルフはドイツで踏襲されていた薬局の徒弟制度による旧制の薬剤師であった。彼は以前から薬学改革には、旧態の職人的薬剤師教育から脱却する以外に方法は無いと確信していた。彼はこの目的を達成するために、二つの可能な方法を案出した。

最初の企画は、活動する薬剤師の啓発手段として、化学と治療の新しい進歩の知識を提供する薬学雑誌の発行であった。その年23歳のトロムスドルフは、ヨーロッパでは最初の薬学専門の定期刊行誌 "Journal der Pharma-

zie" を創刊した。その後発行された多くの学術誌にいちじるしい影響を与えた。

Journal は二つの観点から重視された。その第一点は多くの重要な発見が本誌に発表されたからであった。たとえば世界的業績のゼルチュルネルのモルヒネ発見についてだけでも述べたいのであるが、時間の関係で割愛する。第二点の職業としての薬剤師の發展に関する重要性に焦点を当てたい。

トロムスドルフと同志は、Journal を薬剤師への批判と改革への論壇に利用した。処方調剤の問題が批判の中心となった。医師と患者はしばしば調剤の方法について、医薬品の成分や適合性の無知に対する苦情を訴えた。

経済状況の悪化から、多くの薬剤師は、医師が要求する成分が適正価格では入手困難のため、国産や低品質のもので代用したという問題を付け加えておく。

トロムスドルフは旧態を改革するには、適正な薬剤師教育に基づく薬剤師の職業倫理の理解を主眼とした。彼は目標を達成するために、1795年25歳で生地のエルフルトに、私立の薬学校を創設した。彼の持論による教科課程は、薬学の理論と化学実験を結合させて、新境地を拓いたものであった。先駆的な薬学校の実態を明白に調べた内外の化学者たちによって、トロムスドルフの非凡な構想が喧伝された。

当時ドイツの大学には化学実験室は未設であった。薬局で修業する薬剤師は、大学で学修する慣例は無かった。トロムスドルフの薬学校は、大学の機先を制して実験室を設置した。大学と同等の教科課程で、しかも新しい化学実験に基づく薬学教育の創始であった。時のプロシヤ政府はドイツの薬学教育の近代化を成し遂げたトロムスドルフの功績を賞賛した。

トロムスドルフが創立した薬学校の出身者は300余人に上った。彼らは近代薬学教育を受けて、薬学者、薬局経営者、製薬工業界の指導者となり、ドイツの近代薬学および製薬工業發展に活躍した。

トロムスドルフが33歳年少の有機化学の大家 J. von リービヒと、終生変らぬ親交を結んだ最初のきっかけは、トロムスドルフ55歳の1825年であった。

その年22歳でギーセン大学教授に抜擢されたリービヒは、ドイツの大学では初めて化学実験室を設置する使命を帯びていた。初対面の先輩、トロムスドルフを訪ねて、有機分析用の重要な物質について解明を求めた。リービヒは少年時代、実験目当ての薬局徒弟の経験から、

トロムスドルフが英断をもって、旧制の薬剤師教育を改革した高い識見と理念に、深い尊敬の念を持ちつづけた。

トロムスドルフが心血を注いだ“*Journal der Pharmazie*”は、創刊以来41年の1834年、晩年に近い64歳で編集が過重の負担となった。2年前にリービッヒが発刊した“*Annalen der Pharmazie*”に合併して、最古の歴史的な薬学雑誌の栄光を不朽のものにした。

製薬工業の興隆

19世紀前半のドイツで、製薬会社を興した薬剤師のなかには、トロムスドルフの薬学校の出身者が多数を占めていた。エー・メルク社を創立した H. E. メルク(1794～1855)もその一人で、16歳の1810年の春入学した。1年間の予定であったが、トロムスドルフの指導要項が分析実験に終始せずに、生産指向の技術研修も可能な期待で、2年間研究に没頭した。

トロムスドルフは理論と実地訓練を合致させた教育理念に従って、熱心な学生たちにそれぞれ研究テーマを与えた。彼ら自身の能力で実験を進め、作成した論文を *Journal* に発表するよう指導した。

メルクはトロムスドルフから与えられた植物分析のテーマと取り組んだ。研究の結果を1811年の *Journal* 20巻に、“フマリア草 *Fumaria officinalis* の化学分析”と題して発表した。今日、もし誰かがこの論文を再審査してみるならば、わずか17歳のメルクが、比較的短期間の訓練で、この程度の知識と経験を修得したことに驚くに違いない。このとき彼は結晶状の酸を見いだして酒石酸と考えたが、当時はそれ以上に追求しなかった。後にフマル酸と確認して発表した。

メルクは学生時代に学んだ植物成分研究の原理と技術を、後の製薬事業に応用した。もう一つの方法は、トロムスドルフが開発した業績に数えられるもので、蒸気利用の大規模な植物成分抽出装置であった。トロムスドルフが製薬工業会社を設立した際、この装置を備えた工場に学生を引率した見学にメルクも参加した。実地に生産工程の技術を習得した知識が、後年の事業に役に立った。

1812年の晩春、メルクはトロムスドルフ校長から、薬学校の課程に及第した修業証書を授与されて、エルフルトを去った。ストラスブールの薬局で実務規定を終えて、ベルリン大学初代化学科長 M. H. クラプロート教授に分析化学を学んだ。

1816年メルクは6年間の遊学から郷里のダルムシュタットに戻った。薬剤師の資格を得て、先祖伝来のエンゲル薬局(創業1670年)を相続した。1819年には科学的研究に着手する準備態勢をととのえていた。

その頃ヨーロッパの主としてドイツ、フランスの薬剤師、化学者によって、植物化学の研究が急速に進み、多数のアルカロイド発見が文献に証明された。

医師はこれまで治療のために処方した粗製エキスを代って、純粋な新物質の医薬品利用に関心を示し始めた。メルクがドイツの数少ない知的な薬剤師と同様、アルカロイドを医薬品に調製する事業に着眼したのは理の当然であった。彼はまず薬局実験室で、系統立った基礎研究

から始め、著述に専念した。

1827年“薬剤と化学の新奇整理函”と題する著書を出版した。内容はモルヒネを含む16種のアルカロイドの特質について詳述している。研究に取り上げた各種アルカロイドの標本は、サンプルコレクションとして、今もメルク社に参観者のために展示してある。

1830年にはトロムスドルフの *Journal* に、“最も重要な各種アルカロイドのより詳細な化学知見への寄与”と題して論文を寄稿した。論旨は種々のアルカロイドを鑑別する分析上の卓越した知見が認められ、フランス薬学会から金メダルを贈られた。

メルクはこのような学識経験を備えた企業家として、すでに治療効果が証明され、需要が増大したアルカロイドや他の植物成分の生産に乗り出した。メルクと同郷でギムナジウム後輩のリービッヒの助力をえて、薬局実験室でアルカロイドの医薬品事業の先端を切った。

1832年には150ポンドのアヘンを処理して、初めてモルヒネの医薬品化に成功した。この方法は他の粗原料にも応用されて、キニーネ・エメチン、ストリキニーネを初め、次々に医薬品市場に出荷された。生産量が増えて薬局設備を拡張したが、間もなく別の場所に事業所を建築した。1843年にはエネルギー源を蒸気に代えて、増産計画に稼働した。製品は世界市場に輸出されて、アルカロイドは医薬品の王座を占めた。

メルクの成功は単にアルカロイドに限らない。彼が純良医薬品をつくる姿勢は、常に率先して厳密な品質管理を徹底させた。そして高純度の試薬を用いて、最も信頼のおける方法で入念に分析を行い、製品の信用保持に最善の努力を惜しまなかった。

近代化の原点

メルクは1855年61歳でこの世を去った。それより45年前の1810年から2年間、メルクがトロムスドルフの薬学研究所で学修した頃から没年までの約半世紀、言い換えれば19世紀の前半に当たる時期は、ドイツおよびヨーロッパの国々における薬学、化学の進歩は目覚ましいものがあつた。薬学は今や、化学と密接に相關する自然科学の独立した部門の権利と義務をもって、大学教育の中に定着している。メルク社の成功は、体系化された化学の新理論と、薬学教育の新しい概念に基づいて発展した製薬化学工業の一例証に過ぎない。

限られた時間では、上述の二つの局面の概観に触れただけであるが、全体の構想からは、背後にある社会経済面における問題を追加したい。結論として、医学・薬学ばかりでなく、現代の人々の生活形態を近代的に変化させたルーツが、近代薬学・近代化学および製薬工業が興った150年前にさかのぼるだけということである。

言ってみれば、トロムスドルフとメルクの二世代の師弟の努力による業績によって、近代薬学と近代化学工業の基礎の路線が築かれたわけである。

付記：ゲッツ博士が日本薬史学会で講演(通訳：前部長故山田博氏)された抄訳(文責：根本曾代子)。

薬学ゆかりの外国人(22)

ウィーラント Heinrich Otto Wieland

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

ノーベル化学賞の世界的業績

ハインリッヒ・オットー・ウィーラント(1877~1957)の研究領域は、有機化学と生化学にわたって、新境地を拓いた数々の業績は、多年に蓄積された蘊奥と克明な努力の結晶にほかならない。とりわけ力を注いだ天然物質研究の極致は、胆汁酸および類似物質の研究で、1927年度のノーベル化学賞受賞に輝いた。

未来を拓く示唆的な業績は、世界の学究の意欲を駆り立て、ミュンヘン大学のウィーラント教授のもとへ、各国から留学生が参集した。

日本からも例外でなく、早くも東大出の少壮の学士らが相次いで馳せ参じた。初期の同勢の顔ぶれは、薬系が多数を占め、卒業年度順に川上登喜二長崎短大学長、浅野三千三金沢薬専教授(後の東大教授、学士院賞受賞)、長谷川長八千葉薬専教授、野口敬身富山薬専助教授、宗定哲二熊本薬専教授らの薬学士および星野敏雄理学士、内野医学士らが記録される。同時に多人数の留学生が特定の教授のもとに集ったのは異例で、薬学との相関を裏づけている。

付け加えると、薬学士の恩師に当たる近藤平三郎東大教授(文化勲章受章)は、欧米の薬学薬業視察中、1929年(昭和4)12月、留学生が指導を受けているウィーラント教授に敬意を表するため、ミュンヘン大学に教授を訪ねて歓談のひとつきを過ごした。

その夜、近藤教授は留学生主催の歓迎スキヤキ会に招かれ、名だたるミュンヘンのビヤやワインの杯をあげて、学士たちの研究の成功を祝福した。

近藤教授はダルムシュタットの E. Merck の広大な工場を参観して、製造品目が8,000種の数量に、ため息をついたと紀行に見える。

年末ベルリンに着いた近藤教授は、ミュンヘンや他の大学の留学生を招いて、華やかな会場でダンスやワインで交歓する異国の越年風習に浸った。12時を合図に市中は大変なにぎわいで、口ぐちに新年を祝うプロジットのざわめきの中で、1930年(昭和5)の元旦を迎えた。

科学志向のころ

ウィーラントの一家は、薬化学者の父の血筋は争えず、自然科学系の名のある学者ぞろいであった。ウィーラントの3人の息子は、祖父と父の素質を受け継いで、それぞれ、薬化学、化学、医学専攻の大学教授となり、ひと

り娘の夫も生化学の大学教授であった。

ウィーラントは1877年(明治10)ドイツ・バーデン州のブホルツハイムに生まれた。天性の明敏と父の感化で、早くから科学志向の意欲と才能を伸ばし始めた。ギムナジウムの課程を終えると、あこがれのミュンヘン大学に進学した。化学教室は A. von バイヤー教授の管理下にあった。

南ドイツ・バイエルンの都ミュンヘンは、ダニューブ川の支流に沿った風光の美とともに、世界に誇る芳醇なビヤが、観光客をひきつける魅力でもあった。学生にとっても、青春の士気を高揚させる好飲料に違いない。

大学構内に近代有機化学の創始者、J. von リービッヒの大理石像の威容が、大学の歴史の重みを顕示していた。ギーセン大学に実験室を創設したリービッヒ教授は、研究の過労から辞任を余儀なくされた。静養中で固辞したが、実験指導の労力を除外して、講義のみという条件で、ミュンヘン大学の懇招に応じたのであった。リービッヒ教授はそれから20年間、化学を講義するかたわら、個人研究室で新生面の栄養化学の領域を開発して、1873年70歳で大学者の終りを全うした。

第1次世界大戦の影響

1875年リービッヒ教授の後任となったバイヤー教授は、化学実験室の完成に全力を傾注した。有能な教員が協力して、充実した教育と研究体制が発足した。

ウィーラントがバイヤー教授に学んだ頃の教授は、すでに60歳の円熟した境地にあった。ウィーラントはミュンヘン大学での教科を修了すると、研究者としての実力涵養の必然性から、研学の途についた。ベルリン大学、シュトゥットガルト大学での研鑽を積んで母校に戻り、バイヤー教授の研究室の一員に加わった。1901年24歳で学位を受け、講師の資格を得て研究に専念した。

1905年バイヤー教授はインジゴの研究で、ノーベル化学賞を受賞した。心から慶祝した教室員たちも、いつの日にかその栄冠を頭上に輝かせる希望を心に期したであろう。その夢を果たしたウィーラントが、師の影響を受けたことは当然であった。多々ある研究業績のなかでも、有機窒素化合物や芳香族化合物などの天然物質の研究が光っている。たとえば、アルカロイドのモルヒネやストリキニーネの構造解明などがあげられる。

ウィーラントの数ある業績の集大成となった胆汁酸の

研究は、1912年に着手している。意欲的な研究は図らずも、不可抗力の第1次世界大戦の巻きそで、中断せざるをえなくなった。1914年(大正3)7月ヨーロッパに起った最悪の動乱は、独逸軍に対して、日本も参戦した連合軍が有利で、独逸は苦戦に追い込まれた。危急存亡に直面して、大学は若い教室員や学生が従軍し、物資は窮乏して、教育も研究も荒廃した。

ドイツの降伏を前に1916年8月、バイヤー教授は82歳の生涯を閉じた。化学教室を継承した高弟のR.ウィルシュテッター教授は1915年、クロロフィルと炭素同化作用に関する研究で、ノーベル化学賞の栄誉を受けた。更に後継者のウィーラントと、3人の師弟が相次いで受賞したことは、稀有の事例と思われる。

敗色の濃い1917年頃、ウィーラント講師はベルリンの工科大学正教授に栄転したが、カイザー・ウィルヘルム研究所での戦時研究に忙殺されて、大学での研究は見送られた。

1918年11月ドイツが屈服して、大戦は終りを告げた。惨敗による極度の経済的困窮は、化学者も同然であった。長井長義日本薬学会会頭は、日本の薬学が恩恵を受けた

ドイツの化学者救援の募金に奔走して、ゾルフ駐日大使を通じて、13万マルクを贈呈した。

ミュンヘン大学化学教室の誇り

ウィーラントは戦中戦後の悪条件を克服して、研究の回復と発展に必死の努力を傾けた。1921年ウィーラントはフライブルク大学に転じた。すでにドイツの社会体制は、ヒトラーが党首となったナチスの旋風に巻きこまれて、ユダヤ系のウィルシュテッター教授はスイスに難を逃れた。事前に後事を託されたウィーラントは、1925年48歳でミュンヘン大学化学教室の4代目教授を継いだ。

1927年には、胆汁酸および類似物質の多彩な研究業績に、ノーベル化学賞が贈られ、祖国ドイツの化学の誇りを世界に高めた。胆汁酸の研究は、ステロイドの構造決定に重要な役割を演じた。

ウィーラントは労をいとわず、化学振興のリービッヒの遺志を継ぎ“Annalen der Chemie”の編集に力を注いだ。また、リービッヒ以来の誇り高きミュンヘン大学化学教室の伝統を守り、鋭意27年間、教育と研究の進歩発展に万全をつくして、75歳で愛着の教室を離れた。悠々自適の碩学は80歳で世を去った。

Cica ニュース コラム

総合カタログ第15版発行

この度当社では総合カタログ第15版を発行いたしました。当社では、「技術を駆使して明日への創造」をモットーに各分野でのご要望にお応えすべく研究開発、試薬製品群の充実に努力いたしております。

今回発行のカタログでは、有機合成用金属化合物をはじめとしてモノクローナル抗体などの生化学用試薬、各種分析用試薬などの新製品を多数追加いたしました。又研究者の皆様方にいささかなりとも貢献できますよう

「CAS登録番号」「Merck Index 第10版モノグラフ番号」を取録、更に含量表示や物性値なども出来る限り記載することにいたしました。巻末には「特殊用途試薬」「臨床検査薬」「電子工業用薬品」「化成品」「機材関係商品」の便覧を設け各商品をわかりやすく分類、収載いたしました。そのほか「有機化合物構造式索引」「有機化合物分子式索引」「和名索引」を検索のご便宜に供しました。

間もなく皆様のお手元に届くことと存じますが、ご覧になりましたならば、どうか忌憚のないご意見、ご希望をお寄せ頂きますようお願い申し上げます。

<編集後記>

桜前線も北上し始め、すっかり春めいてまいりましたが、皆様方には日夜お仕事や、研究、学問等にご研鑽のことと拝察、ご同慶に存じ上げます。

今回のケミカルタイムスには、若松先生より初めて賜った玉稿を掲載させて頂きましたが、必ずや皆様方のご期待に副い得るものと確信しております。また、松隈先生、今井先生、根本先生からも夫々貴重な原稿を賜り、引続いて掲載できましたことは、望外の喜びで、紙上を借りて厚くお礼申し上げます。

今回は、特に当社の新製品紹介や、新カタログ発行の

ご案内をさせて頂きましたが、精々ご利用になって頂ければ幸甚かと存じます。宜敷くお願い申し上げます。

最後になりましたが、当社のケミカルタイムスをダイレクトメールによりお送り申し上げております皆様方の名簿が、大分時日も経過しましたので、或いはその間、ご住所、ご勤務先等につきまして変更があったやも知れないと存じ、ご確認と、当社の名簿作製の方式を一部変更致したく、ご面倒でございましょうが、同封のリブライカードに必要事項をご記入の上、必ず期日までにご返信賜りますよう、重ねて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4月1日発行