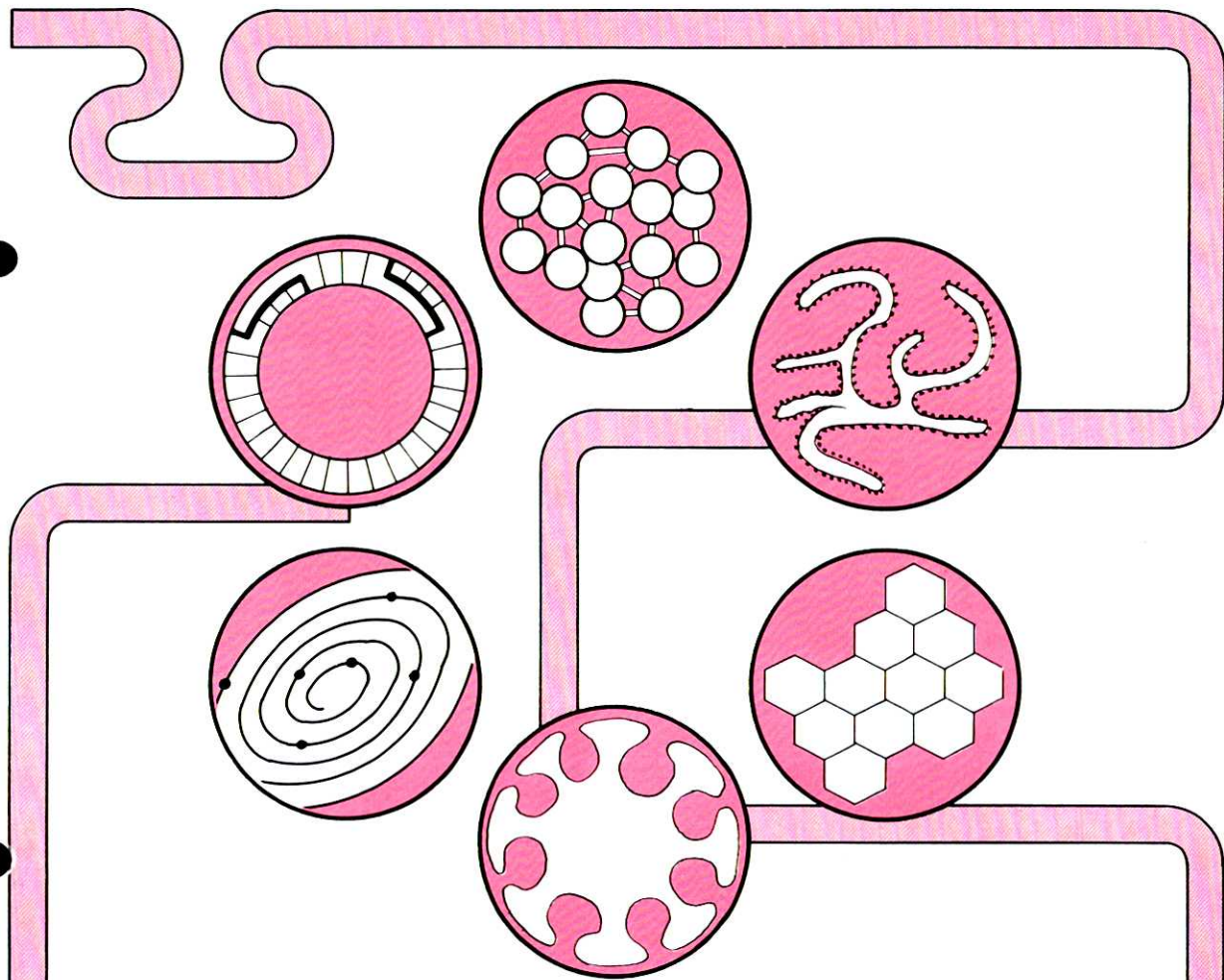


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446
KANTO CHEMICAL CO., INC.
1988年 No.2 (通巻128号)



目 次

生体中に存在する微量必須金属元素の機能(II)	今 井 弘	26
酸化タングステン膜のエレクトロクロミズム(II)	三 宅 清 司	34
反応性スパッタによる酸化タングステン膜の製作と性質		
光学活性フェロセニルホスフィンを用いる触媒的不斉合成	林 民 生	39
くすりの文化交流(6)	根 本 曾代子	46
——原点への回想——		

新製品紹介	44
編集後記	48

生体中に存在する微量必須金属元素の機能(II)

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
2. 生命の起源
3. 生体中の元素
4. 生体中の金属錯体

以上前号(通巻127号)掲載

5. 金属含有タンパク質(金属酵素)

生体内の必須元素は表1(本文末尾に再掲)にあげたように、多くの元素が知られている。今回は紙面の関係もあって微量必須元素のなかで、とくに重要な元素としてMn, Fe, Co, Cu, Znに対する生体内での挙動と金属含有タンパク質(金属酵素)について述べる。

5.1 マンガン

Mnは自然界に広く分布している。また、魚介類、海藻類中に0.2~12 ppm, 穀類、野菜類中に0.6~21 ppm, ヒトの体内に10~20 mg含まれている。

Mnの含有量が低い土壌では葉緑素の形成が阻害されるので、植物の育成が遅れることが1922年に認められた。高等動物においても、Mnは正常成育や卵巣機能の正常化に必要であることが1931年に認められている。ヒトにおいては、摂取したMnの約5%しか吸収されないの、欠乏しやすく、とくに幼児に不足すると、成長が遅れ、発育に障害があらわれる。

生体中のMnは主としてミトコンドリア中に存在し、酸化数は2と3をとるので生体内の酸化還元反応に関与

し、またタンパク質の構造安定化に寄与している。ここで、代表的なMn含有酵素を以下に示す。

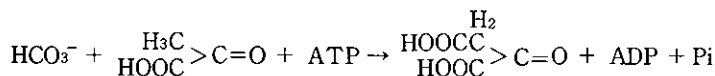
1) アルギナーゼ (*arginase*). この酵素は動物の肝臓、腎臓に存在し、アルギニンをオルニチンと尿素に加水分解する作用をもっている。ラットの肝臓から分離したものは分子量約11,800である。活性部位にMn(II)が存在するが、Co(II)に置換しても活性は変わらない。

2) コンカナバリリンA (*concanavalin A*). これは糖タンパク質で、リンパ球を幼若化し、インシュリン様活性を示す。1975年に構造解析が行われた⁹⁾ それによると、Mn(II)とCa(II)を含み、両者は六配位八面体構造をとっている。分子量は約26,000である。

3) ビルビン酸キナーゼ (*pyruvate kinase*). 活性部位にあるMn(II)はタンパク質部分とATPのピロリン酸基間を橋かけして結合している。

4) ビルビン酸カルボキシラーゼ (*pyruvate carboxylase*). 動物のミトコンドリアから分離したものは分子量約120,000である。これは下記の式のようにビルビン酸のカルボキシル化に関与する。

5) スーパーオキシドジスムターゼ (*superoxide dismutase, SOD*). これは生体内で発生したスーパーオキシドイオン(O₂⁻)による毒性から正常細胞を守る役割をしている。大腸菌から単離したものは分子量約39,000で、2個のMn(II)を含んでいる。ほかに、Cu(II)とZn(II)を含むSODもある。



5.2 鉄

この元素もMnと同様に地球上に広く分布し、あらゆる生体中に存在している。Feは必須元素の中で最も古くから知られている元素の1つである。

植物に対するFeの必須性がわかったのは1844年であって、土壌中のFeは根に存在する配位子と錯形成する

ことによって吸収される。動物中の鉄は主として食物から摂取し、その大部分は血液中に、つづいて筋肉、肝臓に存在する。ヒトが摂取したFeはそのうちの10~15%しか吸収されないの、不足する傾向がある。

Feは生体内にある種々のタンパク質と結合している。これを分類すると、つぎのようになる。

- 2 -

鉄タンパク質	ヘムタンパク質	(1)ヘモグロビン, ミオグロビン, (2)チトクロム類, (3)オキシゲナーゼ, (4)カタラーゼ, ペルオキシダーゼ
	非ヘムタンパク質	(1)トランスフェリン, (2)フェリチン, (3)ルブレドキシン, (4)フェレドキシン, (5)ニトロゲナーゼ, (6)その他

ヘムタンパク質とはヘム (heme) とグロビン (globin) タンパク質からなっている。ヘムはポルフィリン鉄錯体の総称名である。ここで、生体内に存在するポルフィリンを表5にあげる。

非ヘムタンパク質には Fe にシステイン (Cys) の S 原子または無機性の S 原子が配位した Fe-S タンパク質 (これには 1Fe 型, 2Fe-2S 型, 4Fe-4S 型がある。無機性の S を含むものは酸性にすると, H₂S を発生する) と, それ以外の鉄タンパク質がある。

生体に摂取された Fe は消化管で種々の無機ならびに有機配位子と結合し, さらに配位子交換によってトランスフェリンとなって小腸で吸収され, 血液によって骨髄, 肝臓, 脾臓へ送られる。

1) トランスフェリン (*transferrin*). これは Fe 輸送タンパク質で, Fe(II) よりも Fe(III) と強く結合している。その結合位置はたがいに異なる。分子量は約 77,000 で, 1 分子当り 2 個の Fe がある。高スピン型の Fe(III) 錯体は 3 個のチロシン (Tyr) 残基のフェノールの O と 2 個のヒスチジン (His) 残基のイミダゾール (Im) N, 残りの

配位座に HCO₃⁻ または CO₃²⁻ が配位して八面体型構造になっている。なお, Fe(II), Fe(III) の結合位置に他の 2 価, 3 価の金属イオンも結合するので, Fe 以外の金属元素の輸送も可能である。

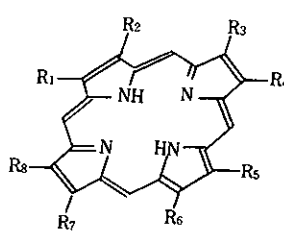
輸送されたトランスフェリン中の Fe は組織中にある別のタンパク質に受け継がれ, フェリチンになる。

2) フェリチン (*ferritin*). これは水溶性の Fe 貯蔵タンパク質で, 生物体に広く分布し, とくに骨髄, 肝臓, 脾臓に多い。フェリチンは Fe^{III}O(PO₃H₂)·8H₂O に相当するポリヒドロキシ錯体で, Fe(III) は O 原子によって四面体型または八面体型, あるいは両混合型の構造であるといわれている。タンパク質はこのヒドロキシ錯体を核として, その周辺に結合している。フェリチン以外の Fe 貯蔵タンパク質としてヘモシデリン (*hemosiderin*) があるが, これは不溶性で, 肝臓に沈着すると, 肝硬変になる。

フェリチン中の Fe は必要に応じて放出され, 生体内反応によって酸化還元を受け, 種々の鉄タンパク質になる。たとえば, 骨髄で放出された Fe はポルフィリン環に受け継がれると, ヘモグロビンやミオグロビンになる。

3) ヘモグロビン (*hemoglobin, Hb*) とミオグロビン (*myoglobin, Mb*). Hb は骨髄でつくられた赤血球中に含まれていて, 分子量は約 65,000 である。ヘム部分はプロトポルフィリン IX (表 5 参照) の Fe(II) 錯体である。図 3 に示したように, Fe(II) はポルフィリン環の同一平面上にある 4 つの N とグロビタンパク質の His 残基の Im の N に配位しているので, 四角錐型の構造であるが, 生体内では六番目の配位座に H₂O が配位して八面体型構造になっている。これをデオキシヘモグロビン (*deoxy-hemoglobin, deoxy-Hb*) という。これは高スピン型 (t_{2g}⁴

表 5 生体内のポルフィリン類

ポルフィリン環	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	備 考
メソポルフィリン IX	Me	Et	Me	Et	Me	P	P	Me	
プロトポルフィリン IX	Me	V	Me	V	Me	P	P	Me	
コプロポルフィリン I	Me	P	Me	P	Me	P	Me	P	
コプロポルフィリン III	Me	P	Me	P	Me	P	P	Me	
ウロポルフィリン I	A	P	A	P	A	P	A	P	
ウロポルフィリン III	A	P	A	P	A	P	P	A	
クロロクロポルフィリン	Me	CHO	Me	V	Me	P	P	Me	

Me: CH₃, Et: C₂H₅, V: CH=CH₂, A: CH₂COOH, P: CH₂CH₂COOH

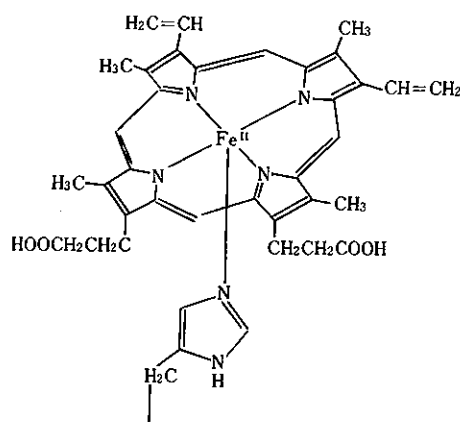


図3 ヘモグロビンのヘム部分

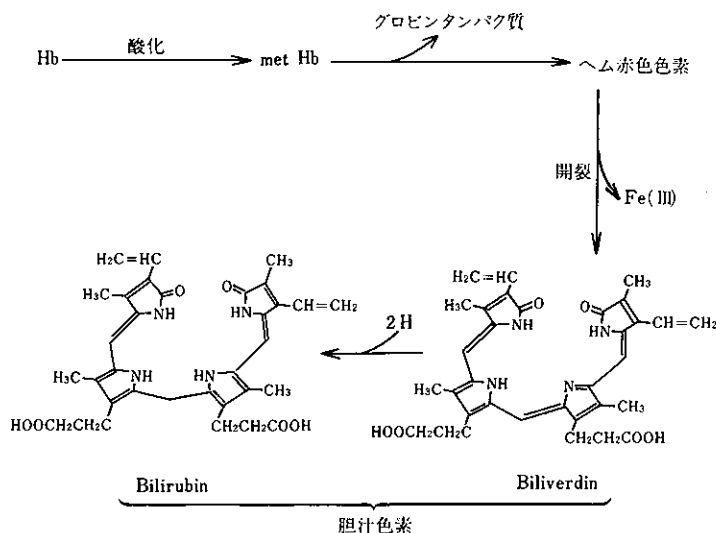


図4 胆汁色素の生成過程

e_g^2)で、4つの不対電子をもっているので常磁性錯体である。この deoxy-Hb は紫紅色で、静脈血といわれている。deoxy-Hb は呼吸作用によって肺で空気に触れると、 O_2 分子は H_2O 分子と交換されて配位し、オキシヘモグロビン (oxyhemoglobin, oxy-Hb) になる。その結果、 $Fe(II)$ の t_{2g} 軌道は O_2 の π^* 軌道と相互作用して安定化し、 $Fe(II)$ は低スピン型 (t_{2g}^6) の反磁性錯体になる。oxy-Hb は鮮紅色で、動脈血といわれている。

ヘムの六番目の配位座は H_2O や O_2 のほかに、 CO 、 CO_2 、 NO などが配位する。 CO が配位したものをカルボキシヘモグロビン (carboxyhemoglobin, CO-Hb) といい、配位力は O_2 と比べて約250倍も強いので、 O_2 との交換能力は乏しい。 CO 中毒は、oxy-Hb が CO-Hb に変わるために O_2 不足の状態になる。 NO は CO よりもさらに強く配位する。

赤血球の寿命は約120日であるので、Hb もそれに伴って分解され、 $Fe(II)$ は $Fe(III)$ に酸化される。これをメトヘモグロビン (methemoglobin, met Hb) という。これはさらに分解され、最終的に胆汁色素*1 になる(図4)。

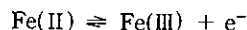
酸素運搬体である oxy-Hb は動脈を通過して酸素分圧の低い末端組織に達し、 O_2 を放出する。この O_2 は別のタンパク質に受け入れられ、Mb となって筋肉*2 やその他の組織中に貯蔵される。なお、 O_2 を放出した Hb は体内

で発生した CO_2 と結合し、静脈を通過して肺へ戻され、 CO_2 を放出する。

Mb のヘム部分もプロトポルフィリン IX (表5) の $Fe(II)$ 錯体で、図3に示したヘムと同様に八面体型構造である。Hb との相異は分子量約17,000の単量体という点である。

Mb によって貯蔵された O_2 は必要に応じて消費され、同時にエネルギーを発生する。この反応を円滑に進行させるための触媒として、チトクロム類がある。

4) チトクロム類 (cytochromes). これはすべての生物の細胞中に存在し、有機物質の可逆的酸化還元反応における電子伝達体である。このほかに、有害物質の解毒



作用にも関係している。

チトクロムのヘム部分の $Fe(II)$ ならびに $Fe(III)$ は Hb や Mb と同様にポルフィリン環の4つの N と His 残基の Im の N、残りはメチオニン (Met) 残基の S に配位し、低スピン型の六配位八面体型構造になっている。

チトクロム類には多くの種類があって、表6に示したようにポルフィリン部分によって4つに分けられる。

それぞれの群は機能や性質によって、さらに分類されている。

Mb が放出した酸素を有機物質に取り込ませるときの触媒としてオキシゲナーゼがある。

*1 胆汁は肝臓でつくられるので、肝臓や胆管が悪いと胆汁は腸の方へ移行せず、血液中に入るために黄疸となる。

*2 筋肉が赤いのは、 $Fe(II)$ からなる Mb が存在しているからである。

表6 チトクロム類のポルフィリン環

群	X	Y	Z	備 考
チトクロム A (heme a)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\left[(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}\right)-\text{CH}_3\right]_3 \end{array}$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CHO}$	
チトクロム B (protoheme)	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	
チトクロム C (heme c)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ -\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ -\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CHCOOH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	
チトクロム D (heme d)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHOH} \end{array}$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	

5) **オキシゲナーゼ(oxygenase)**. この酵素も多種類あって、ヘム部分は高スピン型の Fe(III) や低スピン型の Fe(II) からなる六配位八面体型錯体である。

(a) **モノオキシゲナーゼ**, これはチトクロム P-450 という一群で、酸素原子 1 つを脂溶性基質に取り込ませる酵素である。たとえば、ステロイドや薬物などの水酸化反応における触媒である。最近、チトクロム P-450 cam の構造解析が行なわれた⁹⁾

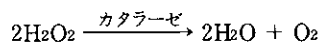
(b) **ジオキシゲナーゼ**. この酵素はトリプトファン代謝に関与するトリプトファン-2, 3-ジオキシゲナーゼの一群である。これは酸素原子 2 個を基質に取り込ませる酵素で、2 つの protoheme IX の Fe 錯体からなっている。

一方、Mb から放出された O_2 は生体物質との反応によって、細胞に有害なパーオキシド(O_2^{2-})が生じる。これを分解させる酵素として、つぎのようなものがある。

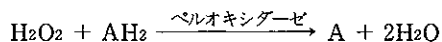
6) **カタラーゼ(catalase) とペルオキシダーゼ(peroxidase)**. 両酵素のヘム部分は protoheme IX の高スピン

型 Fe(III) 錯体である。 O_2^{2-} を分解すると、Fe(II) に還元される。Fe(II) 型は O_2 と結合することができるが、Hb と比較すると、周辺のタンパク質が異なっている。

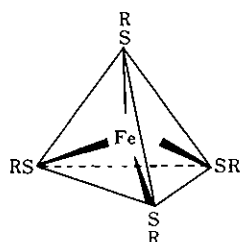
カタラーゼは動物組織中に存在し、分子量は約 247,500 で、四量体である。この酵素は生体内で発生した H_2O_2 の分解を促進させる触媒である。



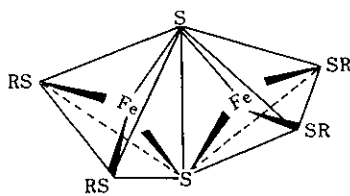
ペルオキシダーゼは動植物体に広く分布し、とくにワサビに多い。この酵素は生体内で発生した H_2O_2 や有機過酸化物で基質(AH_2)を酸化するときの触媒である。



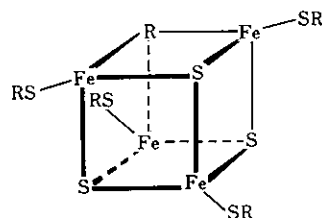
生体内の種々の代謝系において、電子伝達体の機能をもつ酵素としてチトクロムのほかに、Fe-S 系のタンパク質がある。これは原始鉄錯体ともいわれ、構造的に(1) Fe は S を介してタンパク質と結合している(クラスター化合物)、(2) アミノ酸組成に特異性がある、などの特



(a) 1 Fe 型



(b) 2 Fe-2 S 型



(c) 4 Fe-4 S 型

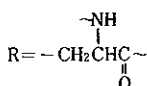


図5 ルブレドキシン、フェレドキシンの活性部位

微をもっていて、つぎのような酵素がある。

7) ルブレドキシン(*rubredoxin*, 1Fe型). 嫌気性, 好気性細菌中に存在し, 分子量は6,000~19,000である。活性部位は1個の高スピン型のFe(III)が4個のCys残基のSと配位し, 歪んだ四面体型になっている(図5(a))。不安定な無機Sがないので, 1Fe型といわれている。

8) フェレドキシン(*ferredoxin*, 2Fe-2S型, 4Fe-4S型). これは生物誕生以前の金属タンパク質で, 自然に生成したCys残基を含むポリペプチドと硫化鉄型の化合物が反応したものと考えられている。分子量は6,000~12,000で, 1分子中に2~8個のFe(II)とFe(III)をもっている。

(a) 2Fe-2S型. 葉緑体のフェレドキシンは2個の高スピン型のFe(III)と2個の無機性のSからなるが, 磁気的相互作用によって, 反磁性である(図5(b))。

(b) 4Fe-4S型. これは硝酸還元, 硫酸還元, 窒素固定, 窒素代謝, 光合成に参与する微生物中に存在する。活性部位はFe(II)とFe(III)からなる4個のFeと4個の無機性のSを含み, たがいに4面体的に配位している(図5(c))。

(c) その他. 以上のほかに7Fe-7S型, 8Fe-8S型がある。また, 最近フェリチンのモデル物質が多数合成されている¹⁰⁾

5.3 コバルト

肝臓成分の活性物質としてビタミンB₁₂が発見されて以来, この元素の必須性が認識されるようになった。

高等植物ではビタミンB₁₂が存在しなくても影響がないが, 動物にとっては非常に重要で, これが不足すると, 増血作用が阻害される。ヒトの体内にビタミンB₁₂は約2.5mg含まれている。

コバルト含有酵素. これはビタミンB₁₂(補酵素)であって, WoodwardとEschenmoser¹¹⁾によって全合成された。

Co(III)は平面型のコリン環の4つのNとジメチルベンズイミダゾールのN, そして図6のようにLが配位した六配位八面体型構造である。コリン環はモノアニオン性の配位子で, A, D両ピロール環が直結しているので歪んでいる。Lを除いた部分をコバラミン(cobalamin)という。

生体内に存在するビタミンB₁₂はアデノシルコバラミンとメチルコバラミンであって, アデノシル基とメチル基はCo(III)-Cのσ結合からなり, 典型的な有機金属結合である。両者は生体中でメチル基転位, 異性化, 脱離, 還元などの酵素反応を示す。

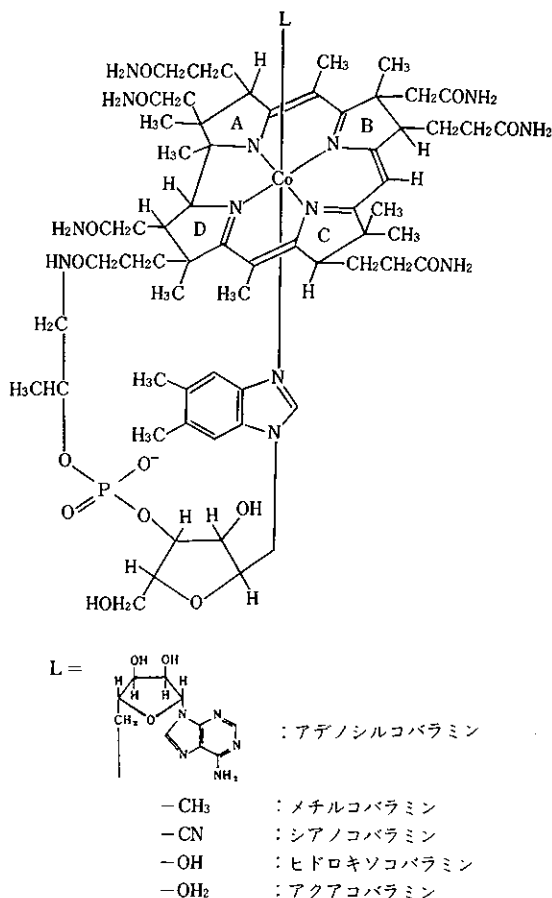


図6 ビタミンB₁₂

5.4 銅

この元素は自然界中に広く分布し, 動植物に対して必須元素の1つになっている。ヒトの体にはFe, ZnについてCuが多い。これが不足すると, 血清銅や肝臓中のCu含有量が低くなり, 銅酵素の活性化が低下する。Cu代謝機構の欠陥によって, 肝臓や脳などの組織にCuが沈積すると, 血漿中の銅タンパク質(セルロプラスミン)が欠乏し, Wilson病になる。

生体内のCuは酸化数1ならびに2となってタンパク質と結合し, 電子伝達や酸化還元反応に参与している。ここで, 銅タンパク質を分類すると, つぎの3つになる。

タイプ1銅(ブルー銅タンパク質). これは青色で, 610nm付近に強い吸収をもち, ESRシグナルは超微細構造を示す。また, 酸化還元電位は高い。活性部位は歪んだ四面体型である。代表的な酵素として, 植物の光合成過

程で電子伝達の役目をするブラストシアニン、アズレン、ステラシアニン（1分子中に1個のCu(II)を含む）などがある。

タイプ2銅（非ブルー銅タンパク質）。これは610 nm付近の吸収が弱く、普通のCu(II)錯体と同程度の強度を示す。ESR シグナルも一般のCu(II)化合物と同じパターンを示す。代表的な酵素として、ガラクトースオキシダーゼとアミノオキシダーゼ（1分子中に1個のCu(II)を含む）、ドーパミン-β-ヒドロキシラーゼ（1分子中に2個のCu(II)を含む）、スーパーオキシドジスムターゼ（1分子中にCu(II)、Zn(II)を各1個含む）がある。

タイプ3銅（その他の銅タンパク質）。これは反磁性のCu(I)または磁氣的相互作用によってスピンの打ち消されたCu(II)-Cu(II)結合を含むので、ESR シグナルはあらわれない。代表的なものとして、軟体動物（イカ、タコ、貝類）や節足動物（エビ、カニ等）の酸素運搬体であるヘモシアニン、チロシンから皮膚色素であるメラミンを生成するときの酵素チロシナーゼなどがある。

消化管から吸収されたCu(II)は血清中のアルブミンと結合し、図7のようなCu錯体となって運ばれる。その間、配位子交換によって大部分はセルロプラスミンとなって肝臓へ、一部は赤血球へ移行してSODになる。

1) **セルロプラスミン(ceruloplasmin)**。これは濃い青色の銅タンパク質である。構造はまだよくわからないが、タイプ1銅とタイプ2銅を各2個、タイプ3銅を4個もっている。機能はFe(II)をFe(III)への酸化、Cuの貯蔵源などである。

2) **スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)**。これは5.1で述べたように、生体内で発生した O_2^- を分解させる酵素で(図8)、細胞やその周辺の組織を保護する役割をしている。

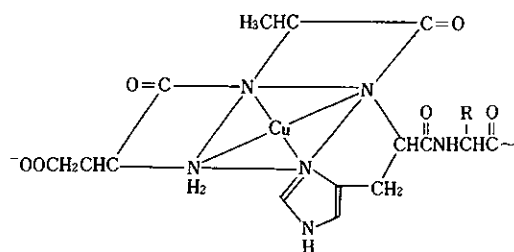


図7 ヒトの血清アルブミンの活性部位

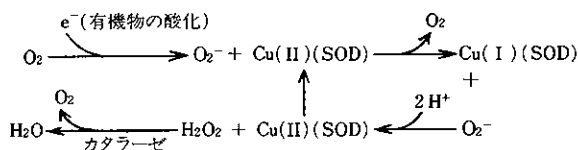


図8 O_2^- の分解過程

ヒトのSOD¹²⁾をはじめ、牛、馬、豚、ホウレン草、酵素などのアミノ酸配列はたがいによく類似していることが知られている¹³⁾。これらのSOD中のCu(II)は4つのHis残基のImのNと配位し、やや歪んだ平面正方構造をとっている。また、Zn(II)は3つのHis残基のImのNとアスパラギン酸のOと配位し、四面体構造をとっている。この酵素の特徴は63番目のImの2つのNにCu(II)とZn(II)が配位して橋かけしていることである(図9)。

この酵素の活性中心はCu(II)にあって、Zn(II)はタンパク質の構造安定化に寄与している。

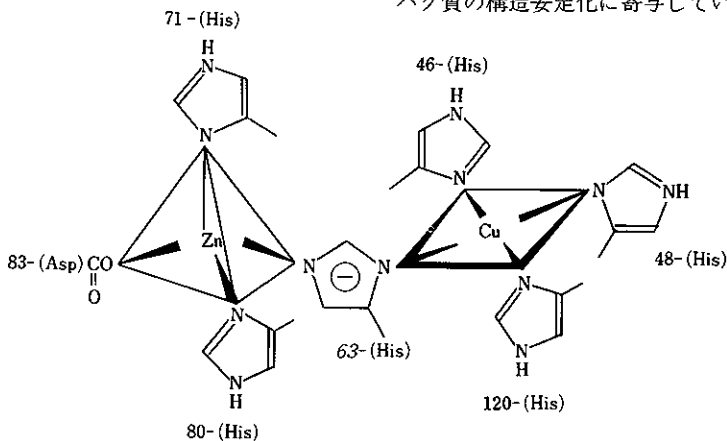
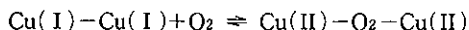


図9 SODの活性部位

3) ヘモシアニン(*Hemocyanin*). 軟体動物や節足動物のO₂運搬体で、活性部位に2個のCuがあるが、構造は知られていない。しかし、Cu 1個に対して少なくとも2個のHis残基のImのNと配位しているといわれている。デオキシ型はCu(I)で無色、オキシ型はCu(II)で青色で、いずれも反磁性である。したがって、活性中心ではつぎのような可逆反応が起っているものと考えられている。



4) プラストシアニン(*plastocyanin*). これは植物の光合成において、電子伝達の役割をする酵素である。ポプラのプラストシアニンはアミノ酸配列が解明されていて活性部位のCu(II)は37, 87番目のHis残基のImのN, 84番目のCysと92番目のMetのSと配位し、歪んだ四面体型構造をとっている¹⁴⁾

以上のほかに、ラッカーゼ(タイプ1銅, タイプ2銅を各1個, タイプ3銅を2個), アスコルビン酸オキシダーゼ(セルロプラスミンと同じ構成)などがある。

5.5 亜鉛

生体中のZn含有量はFeよりも多く、生体の正常発育のために不可欠な元素である。ヒトに対するZnの必要性は1960年頃から活発に研究されるようになった。この元素の酸化数は2しかとらないので、酸化還元機能をもっていない。

Znは生体内でタンパク質と結合し、Zn含有酵素として種々の代謝過程に関与している。Zn(II)が酵素の活性部位を形成する場合は3個のタンパク質残基と1個の水分子と配位し、またタンパク質の構造安定化の場合は4個のタンパク質残基と配位する。

1) カルボニックアンヒドラーゼ(*carbonic anhydrase*).

この酵素は主に赤血球, 胃粘膜, 脾臓, 腎臓にあって、1分子中に1個のZn(II)を含んでいる。役割は発生したCO₂の水和ならびに炭酸の脱水を可逆的に促進させる触媒である。

ヒトの炭酸脱水素酵素のアミノ酸配列は決定されていて¹⁵⁾ 活性部位のZn(II)は93, 95, 117番目のHis残基のImのNとH₂OまたはOH⁻のOに配位して歪んだ四面体型構造をとっている(図10)。分子量は約30,000である。

2) カルボキシペプチダーゼ(*carboxypeptidase*). これはポリペプチドならびにタンパク質^{*3}をカルボキシ基末端から段階的に加水分解して、アミノ酸を遊離させる酵素である。これにはリジン, アルギニンまたはプロリン以外のアミノ酸に作用するカルボキシペプチダーゼ

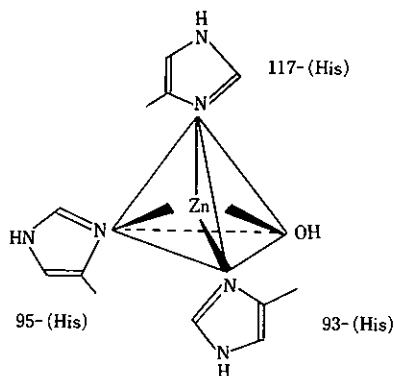
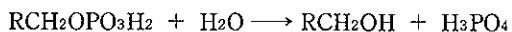


図10 カルボニックアンヒドラーゼの活性部位

Aとリジン, アルギニンのみに作用するカルボキシペプチダーゼBとがある。

両者の活性部位は類似し、たとえば前者の活性部位のZn(II)は69, 196番目のHis残基のImのNと72番目のGlu残基のO, さらにH₂OまたはOH⁻と配位して歪んだ四面体型構造をとっている。

3) アルカリホスファターゼ(*alkaline phosphatase*). これは一種の加水分解酵素であって、ホスフェートのモノエステル結合を切断し、リン酸を遊離させる酵素である。



この酵素は分子量約89,000で、高等動物から大腸菌, 微生物に至るまで広く分布している。構造的なことは十分にわかっていないが、一分子中に4個のZn(II)を含み、そのうちの2個は活性部位を形成し、残りの2個はタンパク質の構造安定化に寄与しているといわれている。

以上のほかに、アルコールデヒドロゲナーゼ, 乳酸デヒドロゲナーゼなどがある。

6. おわりに

本稿においては、5つの微量必須元素について、今まで解明された結果を断片的に要約したに過ぎない。生体内での反応は非常に複雑で、また多種類の金属含有タンパク質が反応に関与している。しかし、不明な点が非常に多く、たとえば、なぜMnは骨の発育や造血に必要なのか、なぜZnは皮膚組織の修復や味覚の向上に必要なのか、などに関して適確な答が得られていないのが現状である。近い将来、これらのことについて十分に解明さ

*3 アミノ酸配列が20~50個のものをポリペプチド, 50個以上をタンパク質という。

れるものと思われる。

なお、紙面の関係で電解質元素はじめ、Mg, Ca, Cr, Mo, さらに最近注目されはじめた毒性の強い Se, As について触れることができなかったのが残念である。いずれ機会をみて述べたいと思う。

参考文献

- 1)~7) 前号(No.127) 掲載
- 8) G. N. Reeke, J. W. Becker, G. M. Edelman, *J. Biol. Chem.* **250**, 1503 (1975); J. W. Becker, G. N. Reeke, J. L. Wang, B. A. Cunningham, G. M. Edelman, *ibid.*, **250**, 1513 (1975); G. N. Reeke, J. W. Becker, G. M. Edelman, *ibid.*, **250**, 1525 (1975).
- 9) T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.*, **260**, 16122 (1985); M. Haniu, L. G. Ames, K. T. Yasunobu, B. A. Shastry, I. C. Gunsalus, *J. Biol. Chem.*, **260**, 16460 (1985).
- 10) S. M. Gorun, S. J. Lippard, *Nature*, **319**, 666 (1986); 佐々木陽一, 化学と工業, **40**, 132 (1987).
- 11) R. B. Woodward, IUPAC "Chemistry of Natural Products" (New York), Butterworths, London, 1972, Vol VIII p.145; *Pure and Appl. Chem.*, **17**, 519, (1969).

- 12) J. R. Jabush, D. L. Farb, D. A. Kerschensteiner, H. F. Deutsch, *Biochemistry*, **19**, 2310 (1980).
- 13) 石沢 実, 化学工業, **38**, 398 (1987).
- 14) P. M. Colman, H. C. Freeman, J. M. Guss, M. Urata, V. A. Norris, J. A. M. Ramshaw, M. P. Venkatappa, *Nature*, **272**, 319 (1978).
- 15) A. Liljas, K. K. Kannan, P. C. Bergstén, I. Waara, K. Fridborg, B. Strandberg, U. Carlbom, L. Järup, S. Lövgren, M. Petef, *Nature New Biology*, **235**, 133 (1972).

参考図書

山根靖弘, 田中 久, 喜谷喜徳, "無機生物化学", 南江堂, (1980).

木村正己, 花木 昭, 中嶋暉躬, "金属タンパク質とそのモデル", 共立出版, (1983).

大塚育之助, 山中健生, "金属タンパク質の化学", 講談社サイエンスフィク, (1983).

山川浩司, 松島美一, 久留正雄, "有機金属錯体の化学" 講談社サイエンスフィク, (1985).

太田次郎, 竹内敬人, 室伏きみこ "生体無機化学", オーム社 (1986).

表1 生体中に存在する元素

(前号 p.9 の再掲)

周期	族	1 A	2 A	3 A	4 A	5 A	6 A	7 A	8	1 B	2 B	3 B	4 B	5 B	6 B	7 B	0
1		(H)															He
2		[Li]	Be										[B]	(C)	(N)	(O)	[F] Ne
3		(Na)	(Mg)									Al	[Si]	(P)	(S)	(Cl)	Ar
4		(K)	(Ca)	Sc	Ti	[V]	[Cr]	[Mn]	[Fe]	[Co]	[Ni]	[Cu]	[Zn]	Ga	Ge	[As]	[Se] Br Kr
5		Rb	Sr	Y	Zr	Nb	[Mo]	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	[Cd]	In	[Sn]	Sb	Te [I] Xe

○印：常量必須元素

□印：微量必須元素

■印：必須の可能性有

酸化タングステン膜のエレクトロクロミズム (II)

反応性スパッタによる酸化タングステン膜の製作と性質

元山口大学 教授 三宅清司

1. まえがき

酸化タングステン膜を陰極とし、電解液をはさんで対向する陽極を設け、電圧を印加すると透明である酸化タングステン膜は青色に着色して見える。酸化タングステン膜の電気的、光学的性質を研究し膜の着色現象を初めて発表したのは Deb である¹⁾。しかし、電解液を両極間にはさみセルとして酸化タングステン膜の着色現象を研究し、エレクトロケミクロミズム (Electrochromism) として表示装置への応用の道を開いたのは Faughnan 等である²⁾。

以来、10数年に亘る酸化タングステン膜の研究は、この膜の着色機構の解明と表示装置への応用に向けられているが、対象とする酸化タングステン膜の製法は真空蒸発法に限られ、また、薄膜としての基礎的性質の研究には重点が置かれていなかった。この事は、半導体や絶縁物の薄膜全般についても云えることであって、特に、膜の製法と性質との関連については極めて不充分である。他方、薄膜を用いた応用装置の研究については、工業的立場からの研究が重要であり、半導体装置に使用される薄膜の製作についても、なお、真空蒸着法が多く採用されているが、必ずしも望ましい製法とは云えない。

ここで述べる反応性スパッタ酸化タングステン膜の製法は応用装置に使用する薄膜を工業的に製造する際、特に望ましい方法として今後充分な検討をしておく必要のあるもので、一般論として、高周波反応性スパッタ法は絶縁物薄膜の製作に、また、直流反応性スパッタ法は電気抵抗の低い半導体薄膜の製作に、それぞれ適した方法と云える。初めに述べる反応性スパッタリングは光電変換素子や表示素子に不可欠な透明で且つ電気抵抗の低い膜である透明電極の製作を例として述べたものであるが、絶縁物薄膜である窒化シリコン膜なども、此の方法により作ることができる。

2. 反応性スパッタリング

反応性スパッタリング (reactive sputtering) はカソー

ドスパッタ現象の1つである。通常のカソードスパッタは、不活性ガス、例えば、Ar ガスを放電し、電界の下で加速された Ar イオンがカソードに衝突し、陰極物質である金属、半導体、または、絶縁物を原子、または、分子状で叩き出す現象である。

これに対し、反応性スパッタは、不活性ガスと活性ガスの混合ガス、例えば、Ar と O₂ の混合ガスをスパッタ雰囲気とし放電するもので、カソードから叩き出された陰極物質の原子、例えば、タングステン原子は酸素原子と結合し酸化タングステン分子を生成する現象である。したがって、反応性スパッタにおいては、通常、陰極物質は化合物でなく、化合物を作る金属、合金、または、元素半導体であって、先に述べた WO₃ 粉末を加圧成形した円板をカソードに用いた高周波スパッタの場合の Ar と O₂ の混合ガス中の酸素原子の役割とは本質的に異なる。

カソードスパッタ現象は、直流放電管の陰極附近の管壁の汚れから19世紀の半ばに発見されたもので、この現象が積極的に利用し始められたのは、半導体装置に用いる高融点金属膜の製作への応用であって、極めて最近の事である。また、不活性ガスと活性ガスの混合ガスをスパッタ雰囲気とする反応性スパッタによる膜の製作は、薄膜集積回路への応用に関連し1960年代の半ば頃から始められ、金属薄膜抵抗の抵抗温度係数の改善を目的とした Ta-N 薄膜抵抗の製作に初めて応用された³⁾。

反応性スパッタによる膜の製作は、本来、化合物薄膜を得るのが目的であるから、ターゲットに用いる物質、および、スパッタ雰囲気中の活性ガスは、如何なる組成の膜を得るかによって決まるものであり、また、その膜の性質も応用目的によって選らばれるものである。例えば、Al の鏡の反射率を改善するために SiO₂ 膜と TiO₂ 膜を重ねるが、SiO₂ の薄膜は SiO₂ のターゲットを用いた通常の高周波スパッタにより行ない、TiO₂ の薄膜は金属 Ti をカソードとし、Ar と O₂ の混合ガスをを用いた反応性スパッタにより行なう⁴⁾。

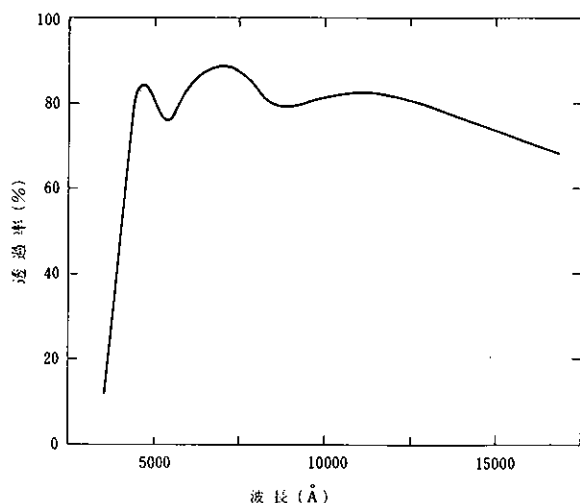


図1 Cd-Sn 合金ターゲットを用い反応性スパッタ法により製作した Cd_2SnO_4 透明導電膜の分光透過率

図1は液晶表示装置などの透明電極に利用できる Cd_2SnO_4 の反応性スパッタ膜の分光透過率を示したものである^{5,6)} SnO_2 を主成分とする薄膜は可視光の透過率が高く、電気抵抗も低いので透明導電膜として知られているが、これらの膜も Sn を主成分とする合金をターゲットとし Ar と O_2 の混合ガスをを用い反応性スパッタで容易に作ることができる。図に示した透明導電膜は厚さ 0.3μ 、比抵抗 1.2×10^{-3} オーム・cm であって、Ar と 20% O_2 の混合ガスを雰囲気とし、全圧 3×10^{-2} Torr の下でスパッタし得られたものである。ターゲットは Cd と Sn の原子比 2 対 1 の合金板で、印加電圧は 2 kV である。

反応性スパッタ膜の性質は、言うまでもなく、ターゲットの材料、スパッタ雰囲気、および、スパッタ条件に強く依存するもので、得られる膜は、例えば、スパッタ雰囲気中の酸素の濃度の大小により、濃度が 0 の場合、ターゲット材料が金属のときは、もちろん、その金属の性質を持つ膜となり、金属とその酸化物までの広い範囲の性質を持つ事になる。

3. 反応性スパッタ酸化タングステン膜の製作と性質

反応性スパッタ法には、高周波反応性スパッタ法と直流反応性スパッタ法とがあるが、両者の差異は 2 つの電極の間に加える電界が高周波電源によるか直流電源によるかの差のみである。しかし、工業的には、後者の方が装置の運転と保守の上から有利である。

反応性スパッタ法により作られた膜の性質については、現在までのところ、明らかにされているものは少ない。

後で述べるように、酸化タングステン膜の場合は、電気的、光学的性質に著しい差異はないが、前者の方法による膜が非晶質であるに反し、後者の方で作られた膜は微細結晶からなることが知られている。

反応性スパッタにより作られた膜の性質を左右する最も大きな条件は、もちろん、スパッタ雰囲気中の活性ガスの種類と濃度である。スパッタ雰囲気中の全圧力は夫に次ぐものと考えられる。反応性スパッタ酸化タングステン膜の場合、金属タングステン板のカソードからスパッタされたタングステン原子は雰囲気中の酸素原子と結合し酸化タングステンとなって基板上に堆積すると仮定すると、一定温度の下では、酸化物としての組成は、単位時間当りスパッタされるタングステン原子の数と雰囲気中の単位体積に含まれる酸素原子の数に依存するはずである。したがって、両極間に加える一定の電源の下では、上に述べる如く、膜の性質は混合ガス中の酸素濃度と全圧力に依存することになる。

3・1 高周波反応性スパッタ膜

高周波反応性スパッタ酸化タングステン膜の製作に用いる装置は通常の高周波スパッタ装置である。図2は反応性スパッタにより製作した酸化タングステン膜の電気抵抗とスパッタ雰囲気中の酸素濃度との関係を示したも

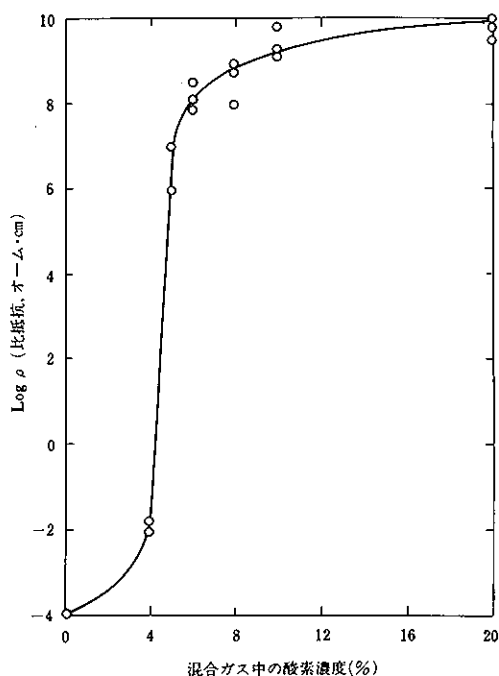


図2 高周波反応性スパッタ・酸化タングステン膜の比抵抗とスパッタ雰囲気中の酸素濃度の関係

のである。⁷⁾ ターゲットには直径8 cmのタングステン板を用い、スパッタ雰囲気はArとO₂の混合ガスである。タングステンの純度は99.99%，アルゴンガスおよびO₂ガスの純度は99.99%，および、99.8%である。O₂ガス中の不純物は0.1%がArガスである。また、高周波電力は13.56 MHz, 100 Wである。

試料膜の厚さは5200～5600 Åであって、膜の生成中の混合ガスの全圧力は 4×10^{-2} Torr一定とし、異なる酸素濃度の雰囲気中で生成された膜について得られた結果である。膜の堆積速度は酸素濃度に依存し、Ar+10%O₂の混合ガスの場合は約50 Å/minである。図に示すように、一定圧力の下で生成される酸化タングステン膜の比抵抗は酸素濃度に著しい依存性を示し、Ar+4%O₂のガス中で生成された膜の比抵抗が 10^{-2} オーム・cmであるに対し、Ar+10%O₂のガス中で生成された膜の比抵抗は 10^9 オーム・cmである。生成される膜の比抵抗がスパッタ雰囲気中の酸素濃度により急激な増加を生じる濃度は4～5%であって、この濃度より低い場合、生成される膜は金属光沢を示し不透明である。濃度がこれより高い場合は可視及び近赤外域の光に対し透明である。

他方、反応性スパッタ酸化タングステン膜の性質は一定酸素濃度の下でArとO₂の混合ガスの全圧力にも強く依存する。図3はAr+10%O₂の混合ガスをスパッタ雰囲気とし、種々の全圧力の下で生成し基板に堆積した酸化タングステン膜の電気抵抗と混合ガスの全圧力の関係を示したものである。酸化タングステン膜の厚さは

5900～7800 Åである。図からわかるように、一定酸素濃度の下で異なる全圧力のスパッタ雰囲気中で生成される膜の比抵抗も強い圧力依存性を示し、 5×10^{-3} Torrの圧力の下で生成される膜の比抵抗は15 オーム・cmであるが、 6×10^{-2} Torrの圧力の下で生成される膜の比抵抗は 10^{10} オーム・cm程度の極めて高い値となる。

これらの膜の可視及び近赤外域における分光透過率は混合ガスの全圧力にも著しい依存性を示し、Ar+10%O₂, 5×10^{-3} Torrの混合ガス中で生成される膜は青色に着色し、厚さ約6600 Åの膜で可視域における分光透過率は約60%である。しかし、同じ酸素濃度の混合ガスを用い、 2×10^{-2} Torrより高い圧力の下で生成される厚さ7000～9000 Åの膜では可視及び近赤外域で85%以上の透過率を示し透明である。

なお、可視光域の分光透過率曲線から求めた反応性スパッタ膜の光の屈折率は2.3～2.4であって、透明な酸化タングステン膜の屈折率はスパッタ雰囲気中の酸素濃度及び混合ガスの全圧力の何れにも依存しない。また、透明な高周波反応性酸化タングステン膜は、いずれも、非晶質であることがX線解析の結果から確められている。

3・2 直流反応性スパッタ膜

直流反応性スパッタ酸化タングステン膜の製作に用いる装置は通常の直流スパッタ装置である。この装置は高熔点金属膜の製作に使用するもので、ターゲットに金属タングステン板を用い、ArとO₂の混合ガスを雰囲気とし両極間に直流の高電圧を印加し放電させるものである。高周波スパッタ装置に比較すると電源その他が簡単で、放電も安定であり、生産性の高い膜の製作が可能である。また、スパッタ条件の設定も比較的容易で、膜の性質を制御する事も容易に行なうことが出来る。

図4は直流反応性スパッタにより生成される酸化タングステン膜の基板への堆積速度とスパッタ雰囲気中の酸素濃度との関係を示したものである。⁸⁾ この関係は基板の温度を200℃に保ち、直径7 cmの金属タングステン板をターゲットとし、両極間に2.5 kVを加え、約20 mAの放電電流で膜を堆積した場合のものである。ArとO₂の混合ガスの合計圧力は 6.5×10^{-2} Torr一定で、雰囲気中の酸素濃度以外のスパッタ条件もすべて一定として得られたものである。なお、用いたAr、および、O₂ガスの純度は、99.999%，および、99.99%である。

図に示すように、膜の堆積速度は雰囲気中の酸素濃度に著しく依存し、Ar+2%O₂の混合ガスを用いたスパッタした場合、堆積速度は最大で、Ar+10%O₂のガスを用いた場合の約10倍である。このような堆積速度の差異は、生成され、基板に堆積する膜の構造や密度に影響を持ち、

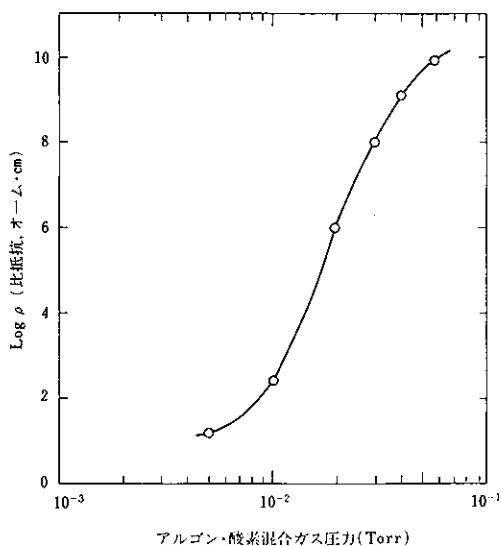


図3 高周波反応性スパッタ・酸化タングステン膜の比抵抗と雰囲気中の酸素濃度の関係

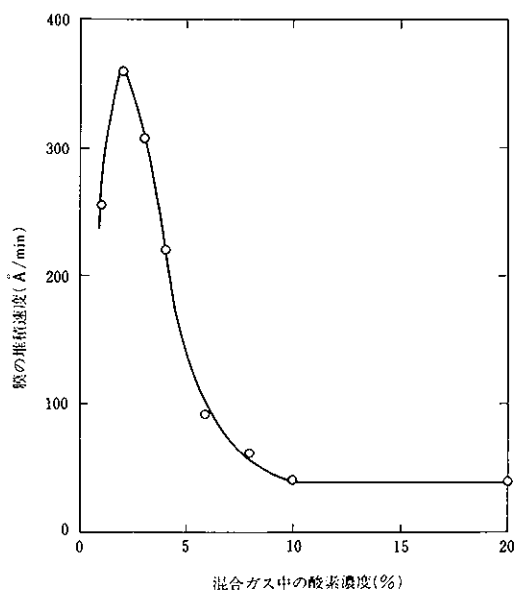


図4 直流反応性スパッタ・酸化タングステン膜の堆積速度とスパッタ雰囲気中の酸素濃度の関係

後に述べるように、膜のエレクトロクロミズムの特性にも差異を生じることになる。

X線解析の結果によると、酸素を3%以上含むスパッタ雰囲気中で生成される直流反応性スパッタ酸化タングステン膜は、いずれも WO_3 の微細結晶からなり、その主たる結晶面はスパッタ雰囲気中の酸素濃度に依存することがわかった。Ar+3~6% O_2 の混合ガス中で生成される膜の主たる面は $\text{WO}_3(020)$ であり、 $\text{WO}_3(021)$ 面の微細結晶も含む。また、Ar+8~20% O_2 の混合ガス中で生成される膜の主たる結晶面は $\text{WO}_3(001)$ であり、 $\text{WO}_3(020)$ または $\text{WO}_3(021)$ 面の微結晶も含むものであることが確められた。

他方、マイクロバランスを用い、基板ガラス面上に堆積した膜の秤量法による密度測定によると、反応性スパッタにより生成される酸化タングステン膜の密度はスパッタ雰囲気中の酸素濃度、または、膜の堆積速度に依存し、Ar+3% O_2 の混合ガスを用い生成した厚さ17000 Åの膜の密度は約5.9 g/cm³であり、Ar+20% O_2 のガスを用い生成した厚さ20000 Å膜の密度は約6.6 g/cm³であることが確められた。 WO_3 結晶のバルクの密度は7.3 g/cm³であるので、 WO_3 微細結晶からなる反応性スパッタ膜の密度はバルクの値より著しく低く、膜は可成り多孔質であると推定される。

図5は直流反応性スパッタにより生成された酸化タン

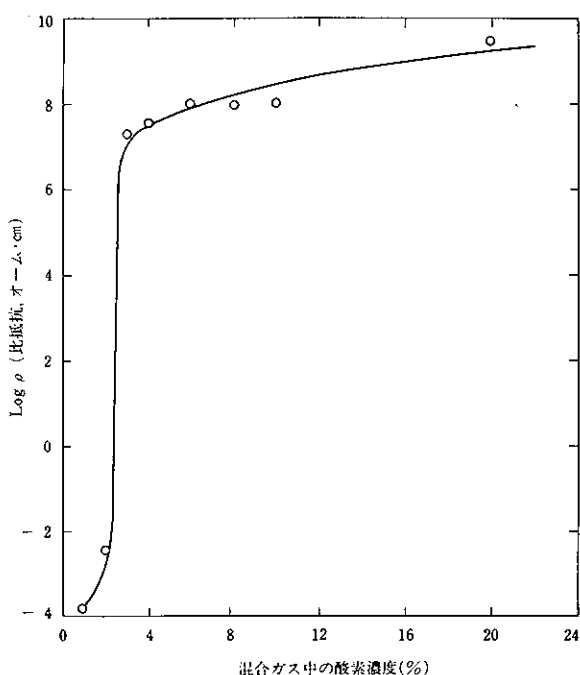


図5 直流反応性スパッタ・酸化タングステン膜の比抵抗とスパッタ雰囲気中の酸素濃度の関係

グステン膜の電気抵抗とスパッタ雰囲気に含まれる酸素の濃度の関係を示したものである。スパッタ雰囲気であるArと O_2 の混合ガスの合計圧力は 6.5×10^{-2} Torr, 印加直流電圧は2.5 kV, 放電電流は20~25 mA, 膜の厚さは4100~5200 Åである。図に示すように、高周波反応性スパッタ法により生成される膜と同様、膜の比抵抗は雰囲気中の酸素濃度に著しく依存する。

スパッタ雰囲気をArガスのみとし、金属タングステンのスパッタ膜を作り比抵抗を測定した結果は 4×10^{-5} オーム・cmであって、膜は金属光沢を持つ。また、Ar+2% O_2 の混合ガスを用いスパッタし生成される膜の比抵抗は 10^{-2} オーム・cm以下で、厚さ4300 Åの膜であっても可視光は殆んど透過しない。しかしながら、雰囲気中の酸素濃度が3%の場合は、生成される同じ厚さの膜であっても、透過率は約90%となり、可視および近赤外域の光に対して透明な膜となる。その比抵抗も急激に増加し、約 10^7 オーム・cmと極めて高い値となる。

スパッタ雰囲気中の酸素濃度が3%以上の場合には図に示すように、濃度の増加と共に生成される膜の比抵抗は徐々に高くなるが、Ar+20% O_2 の混合ガスを用い生成される膜であっても 10^{10} オーム・cm程度である。また、可視光および近赤外光に対するこの膜の透過率もAr+3

%O₂の混合ガス中で生成される膜の透過率とほぼ同じ90%程度で透明である。

4. むすび

薄膜の性質を考えると、最も重要な事柄は膜の厚さである。金属膜であっても、厚さが0.1 μ 以下の膜の性質は必ずしも一定ではない。例えば、比抵抗の値は、膜の厚さが一定であっても、一定ではない。また、膜の比抵抗がバルクの値に近くなるのは1 μ 以上の厚い膜の場合である。これは、金属膜であっても、見掛け上、0.1 μ 以下の膜はミクロに見れば均一な厚さの膜ではなく、また、1 μ 以上の膜であっても均質ではないからである。

酸化タングステン膜の場合、比抵抗が一定とみなされる厚さは4000～5000Å以上であって、その値は10⁸オーム・cm程度である。この値は膜の製法の如何によらず、また、膜の構造にもあまり関係しない。従って、これまでなされた多くの研究で、比抵抗の値に大きな不一致が見られるのは、対象となった膜の厚さの不足と製法の差異によるものと推定される。

酸化タングステン膜の可視光及び近赤外領域における透過率は比抵抗が10⁸オーム・cm程度であれば90%以上で透明である。また、膜の構造はマクロな光学的性質には余り関係なく、特定の条件で生成された直流反応性スパッタ膜は微細結晶からなるが、他の方法による場合は、方法の如何によらず、ほぼ、非晶質であると云える。膜の製法、性質とエレクトロクロミズムとの関連については次に述べる。

参考文献

- 1) S. K. Deb, Philos. Mag., 27, 801(1973).
- 2) B. W. Faughnan, et al., RCA Rev., 36, 177(1975).
- 3) 三宅清司, "薄膜の基礎技術", 第11章, P. 277, 朝倉書店(1968).
- 4) L. D. Hartsough & P. S. Macleod, J. Vac. Sci. Technol., 14, 123(1977).
- 5) N. Miyata, K. Miyake & T. Yamaguchi, Appl. Phys. Lett., 37, (2), 180(1980).
- 6) N. Miyata & K. Miyake, Jap. J. Appl. Phys., 17, 1673(1978).
- 7) H. Kaneko, K. Miyake & Y. Teramoto, J. Appl. Phys., 53, 3070(1982).
- 8) H. Kaneko, F. Nagao & K. Miyake, J. Appl. Phys., 63, 510(1988).

γ -GT (New)

溶血の影響を回避

[特 長]

- 溶解性の高い基質を使用 (L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide)
- あらゆる装置に適応可能
- 試薬調製後、冷所で1ヵ月安定
- 日立736シリーズ、TBA-Sシリーズ AU5000シリーズの専用ボトル使用
- IFCC処方に準拠
- ワンタッチで簡単な試薬調製



関東化学株式会社

東京都中央区日本橋本町3-2-8 Tel. 03-270-6500

Cica-MERCK

光学活性フェロセニルホスフィンを用いる 触媒的不斉合成

京都大学 工学部 合成化学科 工学博士 林 民生

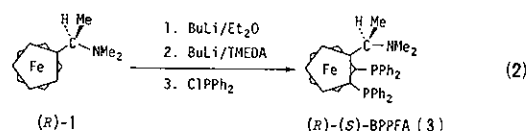
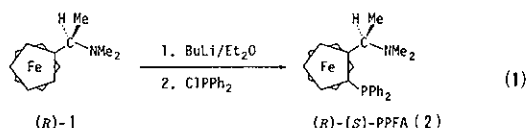
1. はじめに

光学活性化合物の効果的な合成法の開発は、現在の有機合成化学が強く求めているものであり、最もチャレンジな研究課題である。光学活性な遷移金属錯体を用いる不斉合成は、この課題に対する一つの解決法として注目されている分野である。触媒的不斉合成では触媒量の不斉源から無限個の光学活性化合物が合成できるので、学問的に興味深いだけでなく、実用的な価値も極めて大きい。実際、これまでに数多くの光学活性触媒を用いた不斉反応の報告がある¹⁾。不斉合成が原理的に可能なすべての遷移金属錯体触媒反応で不斉合成が試みられているといってよい。しかしながら、不斉水素化によるアミノ酸の不斉合成など少数の例を除き高い立体選択性は得られていない。

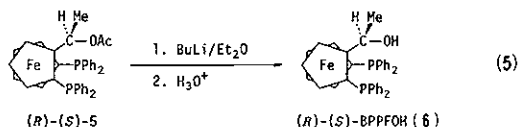
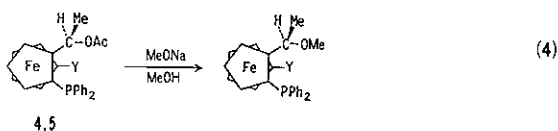
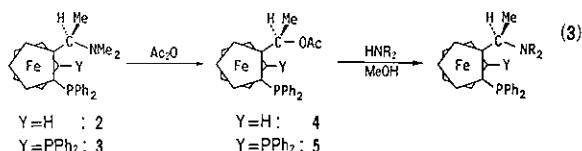
筆者らはこれまでに、「触媒的不斉合成における最も重要なポイントは、それぞれの触媒反応および反応基質に適合した高い立体選択能力をもつ不斉触媒、不斉配位子の設計と合成にある」という観点に立って、従来にない新しいタイプの光学活性ホスフィン配位子の開発に努めてきた。ここでは、その一つである光学活性フェロセニルホスフィンについて、その合成法、特徴、それを用いた触媒的不斉合成について紹介する²⁾。

2. 光学活性フェロセニルホスフィンの合成³⁾

光学活性な(1-フェロセニルエチル)ジメチルアミン(R)-1のBuLiによるオルトリチオ化は高選択的(96/4)に進むことがUgiらにより報告されている。オルトリチオ化されたフェロセンにClPPh₂を加えればモノホスフィン配位子(R)-(S)-PPFA(2)が生成する(式1)。また(R)-1をBuLiでリチオ化し、さらにTMEDA中でリチオ化した後ClPPh₂を加えればビスホスフィン配位子(R)-(S)-BPPFA(3)が得られる(式2)。再結晶後の単離収率は2,3とも60~70%である。ここで最初のRは炭素中心不斉、次のSはフェロセン面性不斉を表示している。



PPFAおよびBPPFA上のジメチルアミノ基は酢酸エステル4および5を経て種々のアミノ基、アルコキシ基や水酸基などの官能基に変換することができる(式3, 4, 5)。このフェロセニルメチル位での求核置換反応は、いずれも完全に立体保持で進行する。



光学活性フェロセニルホスフィンには、他の不斉ホスフィン配位子にはみられない次のような特徴をもっている。
a) フェロセン側鎖上に官能基を有している。
b) フェロセンの面性不斉に基づく高度の不斉構造をしている。
c) モノホスフィンもビスホスフィンも同じ不斉源1か

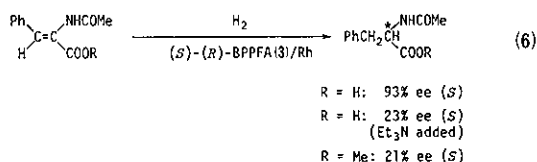
ら容易に合成できる。d) フェロセン特有のオレンジ色を呈し、また一般に空気中で酸化されにくく結晶性が良いため、容易に取り扱える。

これらの特徴のうちで最も重要なのは側鎖上の官能基である。この官能基は、後の触媒的不斉合成の項で示すように、反応基質上の官能基との引き合う相互作用により効果的な立体制御を行うものである。また(式3,4,5)に示したように、目的に応じて種々の官能基が導入できるので好都合である。

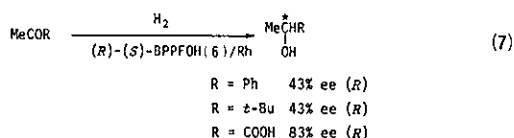
3. 光学活性フェロセニルホスフィンを用いる触媒的不斉合成

3-1 ロジウム触媒不斉水素化反応

(Z)- α -アセトアミノ桂皮酸の不斉水素化に BPPFA (3) を配位子とするロジウム触媒を用いると93% ee のアセチルフェニルアラニンが得られた⁴⁾(式6)。この立体選択性は触媒的不斉合成としては高い値であるが、この不斉水素化に限ってはフェロセニルホスフィンを用いなくとも他の不斉配位子でもしばしば高い不斉収率が報告されており、驚くべきことではない。ただ同じ反応条件下でエステルの水素化では立体選択性が大幅に低下するなど BPPFA では他の不斉配位子にはみられない特徴があり、BPPFA 上のジメチルアミノ基が不斉誘導に何らかの影響を及ぼしているものと推論できる。

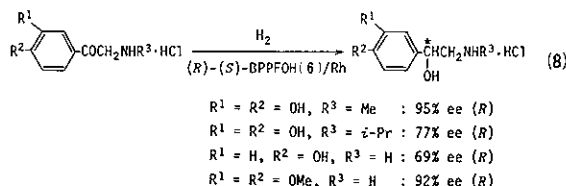


カルボニル化合物はオレフィンに比べて一般に水素化を受けにくく、不斉水素化の例も少ない。側鎖上に水酸基をもつフェロセニルホスフィン 6 を配位子とするロジウム錯体はアセトフェノンなどカルボニル化合物の水素化に活性が高く、またビルビン酸の不斉水素化では83% ee の乳酸を与えた⁵⁾(式7)。配位子 6 上の水酸基はカルボニル化合物のカルボニル酸素と水素結合を行い、カルボニル基を活性化して水素化を容易にすると同時にカルボニル化合物のロジウムへの配位の方向を限定して高い立体選択性を与えるものと考えられる。



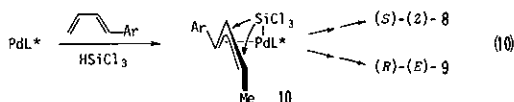
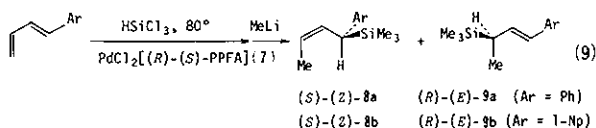
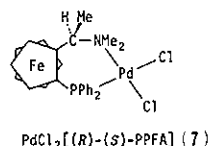
6 は特にアミノメチルケトン塩酸塩の不斉水素化に有効であり、95% ee のエビネフリンなど光学活性なアリールエタノールアミン類が高立体選択的に得られた⁶⁾(式8)。

またホスフィン酸エノールエステルの不斉水素化でも6のロジウム錯体は良好な結果を与えた⁷⁾

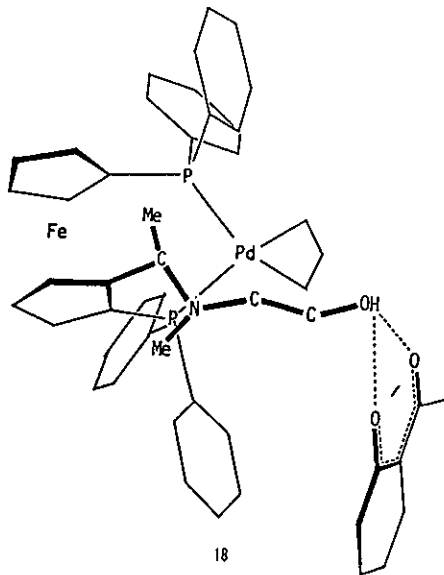
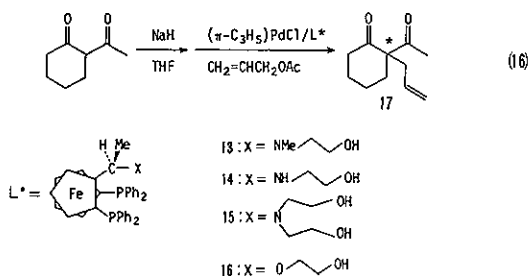


3-2 パラジウム触媒不斉ヒドロシリル化反応

共役ジエンのヒドロシリル化にパラジウム錯体触媒を用いると、 π -アリルパラジウム中間体を経るためと思われるが、アリルシランが選択的に生成する。ただ、このヒドロシリル化にはビスホスフィン配位子とするパラジウム錯体は触媒活性が低いため、通常の光学活性ビスホスフィン配位子を不斉ヒドロシリル化に使うことができない。モノホスフィン PPFA (2) を配位子とするパラジウム錯体 7 は触媒活性が高くまた立体選択性も良いことがわかった。フェニルプタジエンからはアリルシラン (S)-8a (64% ee) とその位置異性体 (R)-9a (30% ee) が 94 : 6 の比で生成し、1-ナフチルプタジエンからは (S)-8b (29% ee) と (R)-9b (55% ee) が 49 : 51 の比で生成した⁸⁾(式9)。これらの結果から、不斉ヒドロシリル化は cisoid のジエンから生ずる π -アリル(シリル)パラジウム中間体 10 を経て還元的脱離により光学活性アリルシラン 8 または 9 のどちらかを与える(式10)ものと考えられる。

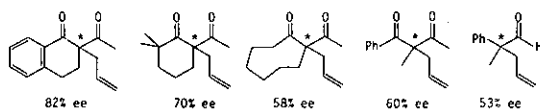


2-アセチルシクロヘキサノンのような非対称活性メチン化合物のアリル化を光学活性パラジウム触媒を用いて行えば(式16), 不斉な四級炭素をもつ光学活性化合物が得られる可能性があるが, これまでは低い不斉収率が報告されているのみであった。不斉誘導は求核剤であるエノレートの面選択によってなされるが, エノレートは不斉ホスフィンが配位しているパラジウムの反対側から π -アリルを求核攻撃するため, 従来の不斉配位子では面選択が困難だからである。求核剤と相互作用できる官能基をフェロセン骨格から離れた位置にもつフェロセニルホスフィンを種々合成して用いた結果, 2-ヒドロキシエチルアミノ基をフェロセン側鎖上にもつ配位子13が特に効果的であり, (式16)の反応では81% ee (S)のアリル化生成物17を与えた¹⁶⁾。その他14~16のように水酸基がフェロセン骨格から4原子はなれた位置にあるフェロセニルホスフィンは高い立体選択性を示した。これに対し, 末端の水酸基をアルコキシ基やアミノ基に置き換えたり, また水酸基がフェロセン骨格に近すぎたり, 遠すぎたりする場合には立体選択性は大きく低下した。

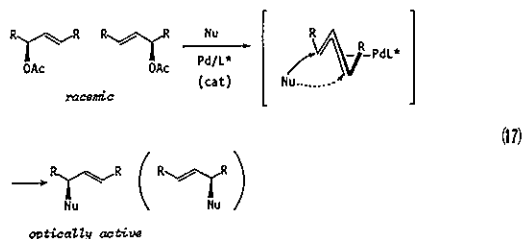


フェロセニルホスフィン13~16上の水酸基は, 18に示すように, π -アリルパラジウム中間体上の π -アリル基の外側に位置し, 求核剤であるプロキラルなエノレートと水素結合を行い, エノレートの攻撃面を立体制御するものと考えられる。

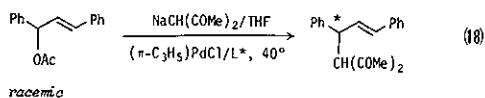
フェロセニルホスフィン13は, 下に示すように, 2-アセチルシクロヘキサノンの他, アセチルテトラロンや2-フェニルプロパナールなど種々の活性メチン化合物の不斉アリル化で高い立体選択性を示した。

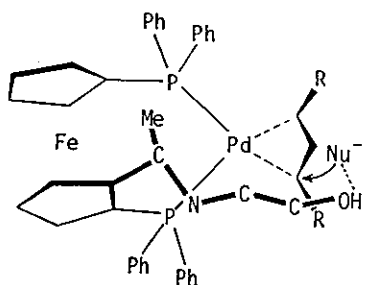
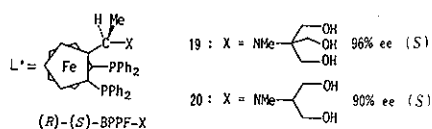


1, 3 位に同じ置換基をもつラセミ体のアリル化合物はどちらの対掌体からも同じメソ型の π -アリルをもつ π -アリルパラジウム中間体を生成する。求核剤が π -アリルの1, 3 位のどちらかの炭素を選択的に攻撃すれば, 光学活性なアリル位アルキル化生成物が得られる(式17)。この反応の場合も求核剤はパラジウムの反対側から π -アリルに近づくので, フェロセン側鎖上の適切な位置に求核剤



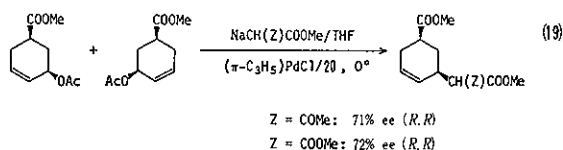
と相互作用できる官能基を導入すれば, 高い立体選択性で反応が進行することが期待できる。実際, 酢酸1,3-ジフェニルアリルとアセチルアセトナートとの反応(式18)に複数の水酸基をもつフェロセニルホスフィン19, 20を用いると90%を越える高い光学純度のアルキル化生成物が得られた¹⁷⁾。水酸基を含まない他の不斉配位子では立体選択性は低い。フェロセン側鎖上の水酸基は, 21に示すように, π -アリル基の外側に位置し, 求核剤との水素結合により近くの π -アリル炭素への選択的な求核攻撃を促進するものと考えられる。





21

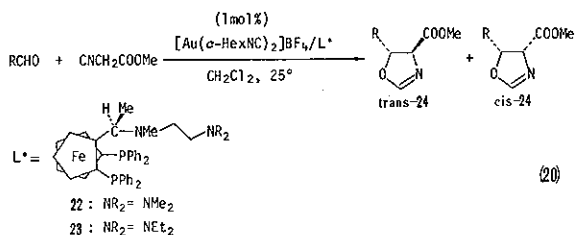
環状化合物の不斉アルキル化でも20は良好な選択性を示した(式19)。



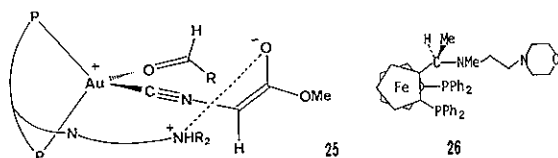
1, 3 位に互いに異なる置換基をもつ酢酸アルキル誘導体の不斉アルキル化反応でも光学活性なアルキル化生成物が得られる¹⁸⁾ また、反応基質の効果的な速度論的分割 ($k/k' = 14$) も観察されている¹⁹⁾

3-5 α-イソシアノカルボン酸エステルの金触媒不斉アルドール反応

アルデヒドと α-イソシアノカルボン酸エステルとのアルドール反応を経てオキサゾリン誘導体を与える反応は銅などの金属塩や塩基の触媒作用により進行することが知られている。フェロセニルホスフィン側鎖状に第三級アミノ基を導入し、このアミノ基が塩基としてアルドール反応に関与するように設計した配位子22または23と金(I)触媒を組み合わせることにより、(式20)に示すイソシアノ酢酸メチルのアルドール反応で高い立体選択性が得られることがわかった²⁰⁾ たとえばベンズアルデヒドからは trans 選択性90%で光学純度93%の trans-オキサゾリン(24: R=Ph)が生成した。trans-24は容易に光学活性な threo-β-ヒドロキシアミノ酸およびその誘導体に変換できる。



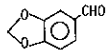
フェロセン側鎖上の適切な位置にアミノ基を含まないフェロセニルホスフィンや従来の一般の不斉ホスフィン配位子ではほとんど不斉誘導はみられない。第三級アミノ基は、25に示すように、金に配位したイソシアノ酢酸エステルの活性水素を引き抜いてアンモニウムエノレートを形成することによりジアステレオメリックな遷移状態におけるエネルギー差を大きくしているものと考えられる。



また金のかわりに銀や銅の錯体を触媒とすると立体選択性は大幅に低下する。銀や銅では、金錯体のようにフェロセニルホスフィンが2つのリン原子で配位するのではなく、窒素原子で配位した好ましくない触媒活性種を生ずるためであろう。

フェロセン側鎖上末端のアミノ基をモルホリノ基(26)とすることにより、trans 選択性、立体選択性ともにさらに向上させることができた²¹⁾ 表1に示すように、アセトアルデヒドの反応で89% ee、第二級アルデヒドや芳香族アルデヒドでは92~96% eeの trans-オキサゾリン24が得られた。

表1. 26-金(I)錯体を触媒とするイソシアノ酢酸メチルとアルデヒドの不斉アルドール反応

aldehyde	yield (%) of 24	ratio of trans/cis	% ee of trans-24
MeCHO	99	89/11	89 (4S, 5R)
i-PrCHO	100	99/1	92 (4S, 5R)
n-PrCH=CHCHO	85	87/13	92 (4S, 5R)
PhCHO	93	95/5	95 (4S, 5R)
	86	95/5	96 (4S, 5R)

参考文献

- 1) For reviews: a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **10**, 175 (1978). b) B. Bosnich, M. D. Fryzuk, *Top. Stereochem.*, **12**, 119 (1981). c) J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Inc., New York (1985), Vol. 5.
- 2) a) T. Hayashi, M. Kumada, in *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*, Vol. 2, Y. Ishii, M. Tsutsui, Ed., Plenum, New York, 159 (1978). b) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 395 (1982). c) T. Hayashi, in *Organic Synthesis: An interdisciplinary Challenge*, J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill, Ed., Blackwell Scientific Pub., 35 (1985). d) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 7(1988).
- 3) a) T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 4405 (1974). b) T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1138 (1980).
- 4) T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 1133 (1976).
- 5) T. Hayashi, T. Mise, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 4351 (1976).
- 6) T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 425 (1979).
- 7) T. Hayashi, K. Kanehira, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4417 (1981).
- 8) T. Hayashi, K. Kabeta, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3023 (1985).
- 9) T. Hayashi, K. Kabeta, T. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5661 (1983).
- 10) T. Hayashi, K. Tamao, Y. Katsuro, I. Nakae, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1871 (1980).
- 11) a) T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3718 (1976). b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kagotani, M. Tajika, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 180 (1982).
- 12) T. Hayashi, T. Hagihara, Y. Katsuro, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 363 (1983).
- 13) a) T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4962 (1982). b) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Okamoto, K. Kabeta, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **51**, 3772 (1986).
- 14) a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4963 (1982). b) T. Hayashi, *Chemica Scripta*, **25**, 61 (1985). c) T. Hayashi, Y. Matusmoto, Y. Ito, *Organometallics*, **6**, 884 (1987), and references cited therein.
- 15) a) T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7767 (1983). b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 107 (1984). c) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.*, **51**, 723 (1986).
- 16) T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, in press.
- 17) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 191 (1986).
- 18) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Chem. Lett.*, 177 (1987).
- 19) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1090 (1986).
- 20) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6405 (1986).
- 21) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6215 (1987).

〈新製品紹介〉

光学活性フェロセニルホスフィン

光学活性フェロセニルホスフィンは京都大学林民生先生らによって開発された不斉ホスフィン配位子で、その分子構造は不斉配位子上の官能基と反応基質上の官能基との“引き合う相互作用が及ぼす立体規制”に着目してデザインされています。この不斉ホスフィンを ligand として遷移金属を導入することにより、従来の不斉配位子では困難であった高い不斉収率での触媒的 C—C 結合生成反応も可能になります。

この度、関東化学では、このフェロセニルホスフィン系配位子を10品目発売することになりましたのでご案内申し上げます。

フェロセニルホスフィンの主な特徴

- ・フェロセン側鎖上に官能基を持つ。
- ・フェロセンの面性不斉に基づく高度の不斉構造を持つ。
- ・空气中で酸化されにくく、結晶性が良いため、取り扱いが容易。

反応例

- ・Rh 触媒不斉水素化
- ・Pd 触媒不斉ヒドロシリル化
- ・Ni または Pd 触媒による不斉クロスカップリング
- ・Pd 触媒不斉アリル化
- ・Au 触媒不斉アルドール反応

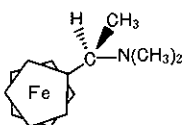
光学活性 フェロセニルホスフィン


KANTO Reagents

Cat. No. 55871

(R)-(+)-N,N-Dimethyl-1-ferrocenylethylamine

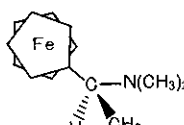
1 g



Cat. No. 55872

(S)-(-)-N,N-Dimethyl-1-ferrocenylethylamine

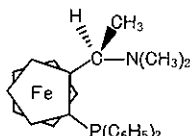
1 g



Cat. No. 55873

(R)-(S)-PPFA

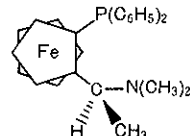
500 mg



Cat. No. 55874

(S)-(R)-PPFA

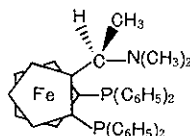
500 mg



Cat. No. 55875

(R)-(S)-BPPFA

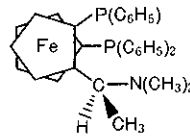
500 mg



Cat. No. 55876

(S)-(R)-BPPFA

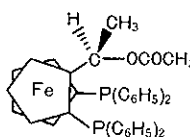
500 mg



Cat. No. 55877

(R)-(S)-BPPFOAc

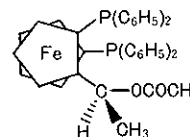
500 mg



Cat. No. 55878

(S)-(R)-BPPFOAc

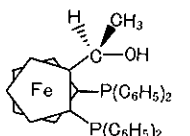
500 mg



Cat. No. 55879

(R)-(S)-BPPFOH

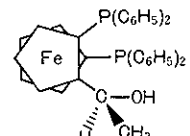
250 mg



Cat. No. 55880

(S)-(R)-BPPFOH

250 mg


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3-2-8 03(663)7631
 541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796

くすりの文化交流(6)

—— 原点への回想 ——

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

民族の知能と独創力

経済大国に急成長した日本に対する世界の目はきびしい。“出る杭は打たれる”という比喩が想起される。

日本人が近代科学の独創性に弱いという批判に対する反論として、その由って来たる原因を江戸時代の鎖国(1632~1854)の影響うんぬんのがあげられる。

欧米先進国においても、近代文明の夜明けに到達するまでには、長い模索の時代を経て来たことは、日本も例外でなく、歴史の必然と言えよう。西欧では1,000年余りの間低迷した錬金術の妄想に、近代科学の曙光が差し始めたのは、14世紀末のイタリアのルネッサンス(文芸復興)が転機となった。18世紀末、イギリスで紡績機械の発明がきっかけで、近代的産業革命の機運が急速に欧米に普及した。

そのころ幕府は、キリシタンの布教と侵略を恐れて鎖国政策を固守した。世界の潮流に視聴を閉ざしている間に、国内に向けられた日本人の才覚と力量は、独自の日本文化の創造に切磋琢磨していた。たとえば、本草学(生薬)を含む學術文化、民族的習俗などを総合する美術工芸、古典芸能その他、世界的に評価される独創的な日本文化を造り上げた。言うまでもなく文化国家の条件は、経済力は論外として、独自の文化の歴史を形成した国民の知能と力量が問われる。

さかのぼって607年、聖徳太子が創建された世界最古の木造建築の法隆寺には、数百点にのぼる国宝の文化財が歴史を伝えている。756年聖武上皇の忌日に東大寺に献納された正倉院薬物ほか1万点に及ぶ絢爛たる遺宝には、いずれも大陸文化の影を色濃く反映している。

高貴な古代文化に比べて、町人文化が発達した江戸時代の文化財には、模倣から脱した日本民族の叙智を傾けた独創性と庶民的な親しみが滲み出ている。

桃の節句の由来

春の前ぶれの3月3日の雛祭りには、郷愁をそそる優雅な伝承行事である。王朝の典雅な様式を模した雛人形や調度を飾った雛段に、季節の風物を供えて、女兒の健や

かな成長と幸せを祈る華やかな健康保持の祭事であった。

江戸時代には春たけなわの陰暦3月3日の上巳の節句は、ちょうど花盛りの桃の花や草餅などを供えて、桃の節句として親しまれた。その点、陽暦の現在の3月3日は桃の花期とは多少ずれるのは、文明開化の微小な波紋といえよう。



享保雛(江戸中期)
京都国立博物館蔵

桃の節句の起源は、古代中国で季節の変わり目の重要な保健行事として踏襲された五節句の一例であった。平安時代に遣唐使が伝来した五節句は、陰暦1月7日の七草がゆ、3月初めの色の日(上巳)3日のお蔵い、5月5日の端午、7月7日の七夕、9月9日の重陽の5節句であった。3月3日の上巳の節句の儀式は、邪気を祓うみそぎの身代りに人形を川に流して健康を祈った。

五節句の保健行事も初めは宮中や貴族の儀式であったが、時代の推移とともに形式化された。王朝風の優雅な雛人形を飾る桃の節句は、江戸中期以後に普及したように思われる。女兒にふさわしい象徴的な桃の薬用効果の配剤は、江戸の知識人のユニークな感性が考えられる。

桃の原産地は中国西北黄河上流付近といわれる。中国

では古来、桃を仙果として珍重した。仙人となるには穀物を食せず、恐らく仙果の桃などを食用として、不老不死の仙術を究めるのに難業苦行したのであろう。中国古代の著名な詩人、陶淵明は、俗世間を離れた別天地を“桃源郷”とあこがれた。彼は官界を80数日で辞して、桃源郷で自適した。

仙果の桃の実がなる木が古くから日本に渡来したことは、「古事記」にもその片鱗をのぞかせている。伊邪那岐・伊邪那美の二柱の命は、諸神を生み日本国土を經營された。伊邪那岐命が幽冥境を異にした伊邪那美命を追慕して、桃の実を採って捧げ、国民の病苦救済を祈ったという故事は、桃が仙果として渡来した由緒を暗示している。

この神話はまた「日本一の桃太郎」の昔話を類推させる。お婆さんが川で洗濯をしていると、川の向うから、どんぶらこと流れてきた桃から生まれた桃太郎が、成人して鬼退治をするという話の筋である。川の向うという未知の国から渡来した桃が、鬼にたとえた病魔を退散させる仙果であったという説話が考えられる。

付け加えると、この仙果は花や果実を觀賞したり食用にする桃の園芸品種ではなく、ノモモ(山桃)と称する中国原種で、花は小さく果実も小形で固く食用にならない。種子は漢方で用いる桃仁 *Persicae Semen* で、アミグダリン、脂肪油などを含み、消炎性浄血薬として下腹部満痛、月経不順等に用いる。未開の白花を採取した白桃花は下剤や利尿剤とする。

花とくすり

趣向を凝らした名店の和洋のお菓子も捨てがたいが、雛祭りに供える素朴な草もちは、まぎれもない日本民族伝統の春の味覚にほかならない。しかも薬用価値のあるヨモギ(モチグサ)を混ぜたところに、江戸の識者の理知が光っている。

ヨモギは各地に広く自生する多年草で、草餅には若葉を用いる。ヨモギの葉は艾葉 *Artemisiae Folium* と称し、特有の香気があり、腹痛、止血、吐瀉薬等に用いる。灸治に使用するモグサはヨモギの葉を細末にして製する。

これらは一端に過ぎないが、天然物の中から未知の薬用効果を見いだしたり、利用価値を考案するなど、科学の発達しない時代の人々の知性がさりげなく、脈々と民俗の歴史を形成し伝承された過程に言い知れない感慨がわいてくる。

桜もちとは草もちと並んで春の風物詩である。緑の草もちと華やかな春のあけぼののような桜もちは、男雛女雛のように好一対の春の味覚である。ただ、最近の桜もちの皮は合成品で、風味も情緒に欠ける。さすがに江戸の

名代を標榜する向島の長命寺の桜もちとは、正真の桜の葉のほのかな香りが味覚を引き立てている。桜の生葉には香りが無いのに、塩漬にして独特の芳香を引き出す工夫を凝らした創意はなかなかのものである。

周知のように清麗な桜は日本の国花で、花の王として愛されている。さくらの語源は、“咲く・ら”(咲く花の代表の意)に由来し、昔から“咲く花”と言え、さくらを指した。「万葉集」にも桜の歌が多く詠まれている。芭蕉の「さまざまの思い出す桜かな」にも、人生のほのぼのとした哀愴が滲み出ている。お花見は江戸の庶民の恒例の年中行事であった。落語の「長屋の花見」の情景が、お花見へのあこがれをおかしく諷刺している。

バラ科の桜は觀賞用や葉のほか、桜桃を採集する品種がある。桜の花が散って、さみどりの葉桜の頃になると、専門業者の手で来年の桜もちの材料になる大量の桜葉の収穫が始まる。

明治の中頃、東京帝国大学薬学科初代教授長井長義博士は、桜もちの葉の芳香性に着目して、本質解明に意欲を燃やした。研究室で桜葉を水蒸気蒸留の実験の結果、溜液から芳香性のクマリンの存在を証明した。更に桜花からもクマリンが検出され、桜の花や葉の芳香性はクマリンによることが確認された。

桜の花や葉の芳香成分のクマリンは、塩漬にすることによって効力を発揮することを、江戸の知恵者は叡知と経験によって体得していたのであった。八重桜の花を塩漬にした原理も同様で、一輪の桜花を茶碗に入れて熱湯を注ぐと、花を浮かべて桜色にほんのりと染まった芳香性の桜湯は、おめでたい席の好飲料として喜ばれた。

桜は花や葉の利用効果のほかに、樹皮は漢方の桜皮 *Purni Cortex* として、鎮咳、去痰、皮膚病、解毒の効があり重用されていた。

明治末期、東京帝大生薬学初代教授下山順一郎博士の助手、朝比奈泰彦博士(二代教授)は、長井教授のクマリンの研究に刺激されて、桜皮の研究に着手した。研究材料の入手に困惑していたが、折よく薬学教室建設で敷地の吉野桜が数本伐採されたので、材料が大量入手可能になった。濃稠な煎液を作り、そのエキスを原料にして研究を重ね、有効成分をフラノバン配糖体と確認して、サクラニンと命名した。

本草学(和漢薬)の今昔

延長5年(927)に藤原忠平が著わした「延喜式」の典薬寮の項によると、7道54ヵ国から進貢した235種の薬種の名称と数量が記載されている。薬名の中には今では判断に苦しむものもあるが、それらの薬種を毎年税収として徴収した制度上、商品価値のある薬種として、厳

重な品質吟味が行われたことは想像に難くない。当時は大陸文化の交流が頻繁に行われたから、専門家の指導よろしきを得たに違いない。その後、覇権争奪の戦乱が続く、薬草畑は荒廃に任せて、薬種は輸入に依存した。

慶長8年(1603)徳川家康が江戸幕府を開き、太平の世の基礎を築いた。2年後將軍職を二代秀忠に譲り、駿府城に隠棲して大御所の采配を振った。薬種の国産化に注目して、明の李時珍著「本草綱目」(1590)を参照し、城内に薬園を開き、朝鮮から取り寄せた薬草栽培の調査を命じた。

3代將軍家光は寛永10年(1633)最初の鎖国令以来最後の16年まで毎年発令した。その間、薬種の自給化を進め、寛永13年(1636)朝鮮から数種の薬草の献納を受けた。翌年更に多数の薬草の送付を依頼した。

36種のうち主な品種は、沙参^{シャソ}、防己^{ボウキ}、升麻^{ショウマ}、常山^{ジョウサン}、蜀葵^{ショクイ}花^ハ、何首烏^{カクシウ}、五味子^{ゴミシ}、石楠葉^{シツナンエフ}、白頭翁^{ハクダウフ}(オキナグサ)その他21種の種子。薤^{ハク}(ラッキョウ)、百部根^{ヒャクブコン}、鬱金^{ウツキン}、延胡索^{エンコソク}、商陸^{ショウリク}、胡黄連^{コウワレン}、烏頭^{ウダウ}、山豆根^{サンジュコン}、姜黄^{キョウワウ}など15種の根が記載される。これらの品種は当時の日本には生産されていない外来種であった。このうち、常山、鬱金、姜黄、胡黄連は南洋産で、朝鮮にも産出しない品種であった。

幕府は大規模な薬草栽培を計画して寛永15年(1638)、北薬園(大塚御薬園)と南薬園(麻布御薬園)を開園し、合せて14,000坪の敷地を提供した。しかし的確な栽培知識や技術指導が不足で、特に気象や地質の異なる外来品種の栽培は困難で、期待した成果が上がらなかった。

天和元年(1681)5代將軍綱吉は生母のために護国寺建立の敷地に大塚薬園を指定して、現東京大学附属植物園の地に移し、小石川御薬園と改称した。麻布の南薬園も合併され、後に2,800坪に縮小された。

ところで元禄3年(1690)オランダ貿易の医員として長崎に來任したドイツ人ケンペルは、翌年商館長と江戸

城で將軍綱吉に謁見した。綱吉はケンペルに不老不死の靈薬を望んだので、次の便船で、シルビウス教授創製の油性揮発塩を取り寄せて献じた。内容はレモン油、肉豆蔻、丁子、マヨナラ、ロスマリ、硫砂、炭酸カリ、アルコール等を混じ蒸溜して製したものといわれる。

そのころオランダ、中国との貿易状況は、高価な贅品や薬種が主で輸入超過であった。特に對馬宗家の専売であった朝鮮人参と引き替えに、多額の銀が流出して幕府の財政を圧迫していた。

享保元年(1716)英邁な吉宗が8代將軍の座に就くと、直ちに幕政改革に着手した。まず薬草の採集栽培を大いに奨励し、本草家の丹羽正伯、野呂元丈、松井重康、阿部将翁、田村藍水、植村佐平次を各地に派遣して薬草を採集し薬園を開いて栽培の調査研究を命じた。翌年小石川薬園および御殿内の薬園を拡張整備する一方、各藩にも薬草栽培を奨励した。享保7年には下総下金野の30万坪の内、15万坪を丹羽正伯、15万坪を薬種商桐山太右衛門に托して薬草栽培を命じた。収穫した薬種は所定の上納以外は下付し、自由に処分させて市民に安く供給した。

一方、幕府財政に響く出超の朝鮮人参の国産化を図り、丹羽正伯が日光山麓でその試作に成功して普及し価格も下落した。「娘売って人参買う」寸鉄人を刺す警句も霧消した。人参と並ぶ出超の砂糖は古代以来甘味の薬種で人気が高かった。砂糖入りの薬まんじゅうは好評であった。吉宗の命で九州の砂糖の国産化に成功し普及した。幕府管下の薬草栽培は発展したが、幕末の混乱で衰微に帰した。

明治13年(1880)東京大学助教大井玄洞氏が、ドイツ語のPharmacognosieを「生薬学」と訳し、本草学の旧称を近代科学系薬学に衣替えした。日本人が原始から健康保持を支えた本草は、今や学際的国際的に天然物化学研究の領域に躍進している。

する微量必須金属元素の機能」、また三宅先生の「酸化タングステン膜のエレクトロクロミズム」について、それぞれ興味ある記事を掲載させていただきました。林先生には新しく「光学活性フェロセニルホスフィンを用いる触媒的不斉合成」というタイトルで、最近注目されている記事をご投稿賜り、また根本先生にも「くすりの文化交流」の6回目の玉稿を連載させていただくことができ、先生方に厚くお礼申し上げます。 <松田記>

<編集後記>

1月は全国的に異常ともいえる暖冬で、降雪量も少なく、今から水不足が心配されております。もっとも2月に入ってやっと平年並の寒さに戻り、雪もそこそこ降ったようですが……

一方景気の方は、内需拡大の影響でかなり上昇基調とか、皆様方のお仕事もお忙しいことと推察しております。

さて今回は前号に引き続き、今井先生の「生体中に存在



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号
電話 (03) 279-1751

編集責任者 松田 三郎 昭和63年4月1日発行