

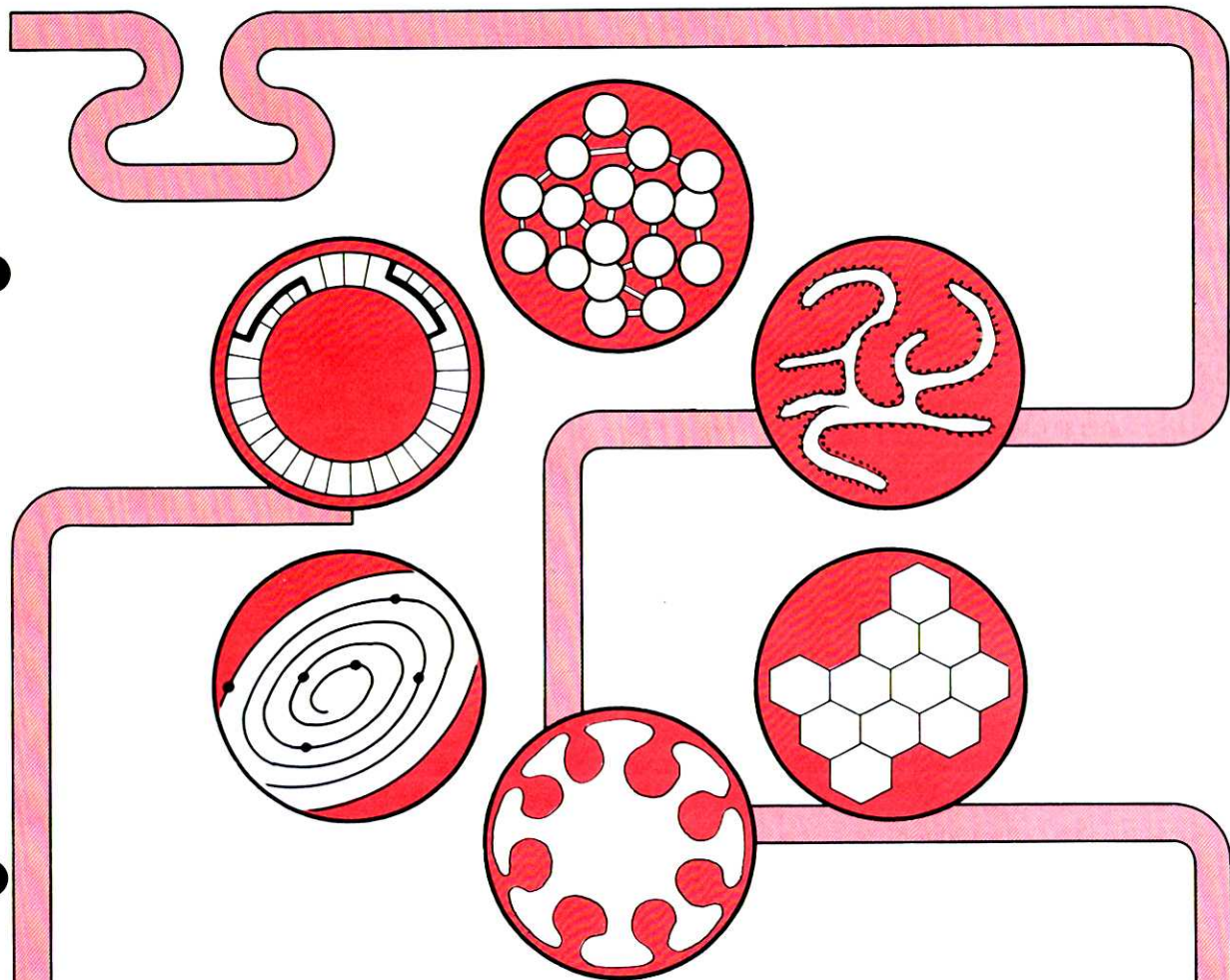
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1992年 No.4 (通巻146号)



目次

グリオキサールの化学	木藤 武利	74
	溝部 帆洋	
工学的観点からのクロマトグラフィー法の最近の動向	加藤 滋雄	89
くすりの文化交流(23)	根本 曾代子	94
——宇宙は秘密——		

編集後記		96
------	--	----

グリオキサールの化学

九州工業大学 物質工学科 工学博士 木 藤 武 利
溝 部 帆 洋

はじめに

長い間フェノールやナフトールを使った反応を研究して来たが、2年程前からナフトールとグリオキサールとの反応に興味を持った。最初の間はこの反応を拡張する気はなかった。しかし研究を行っている内に、色々新規な反応や物質が見つかり、深みにはまっていった。それならもっとグリオキサールの事を勉強しようと思い立ち、まとめたのがこの「グリオキサールの化学」である。

最初文献は20もあればよいだろう、と思っていた。ところが集めてみると、100を越す文献があった。それら全てに目を通すのは、時間的にも無理があった。また手に入り難いものもあった。それらの文献は、最後に付け加えた。

文中、化合物名は原則として英語名を用いた。しかし硫酸などよく用いられる試薬およびタイトル中に使うときは、日本語名で書くようにした。また化合物番号は、出来るだけ引用した文献で使っている番号を記載した。そのため、番号が飛び飛びになっている所がある。

1. グリオキサールの性質

化学的、物理的性質を箇条書にする。^{44,53,65)}

構造式: $\text{OHC}\cdot\text{CHO}$. 分子式: $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$. 分子量: 58.04.

1) 融点, 15°C . 沸点, 50.4°C . 比重 d_4^{20} 1.260~1.310 (1.14⁴⁴⁾, 1.26⁵³⁾). 屈折率(20/D), 1.3826. 分子量58.04の微緑色液体である。

2) 15°C で結晶化して、黄色の柱状晶を示す。

3) 極めて不安定で、微量の水分で直ちに重合する。アミン、アルデヒド、アミド、アルコールの存在下でも重合し易い。

4) 通常は40%の無色か微黄色水溶液として市販されている。

5) 減圧濃縮すると水分約20%の無定形の白色固体の polyglyoxal となり、冷時長時間放置すると、少量ながら polyglyoxal の結晶を生じる。

6) polyglyoxal を水に溶解すると、水和型の glyoxal

に戻る。

7) 150°C 以上で分解し、約 200°C で炭化する。 $150\sim 200^\circ\text{C}$ の温度で解重合し、刺激臭を持つ不安定な緑色で無水状態の気体となる。しかし水溶液状態では, formalin に比べて刺激臭はない。

8) 無水溶剤に可溶である。

後で述べるように, glyoxal は glyoxal sodium bisulfite の形で用いられることがある。その性質等を以下にまとめた。⁴⁴⁾

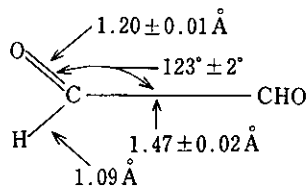
1) 構造式: $\text{OHCCHO}\cdot 2\text{NaHSO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$

2) 分子量: 284.17

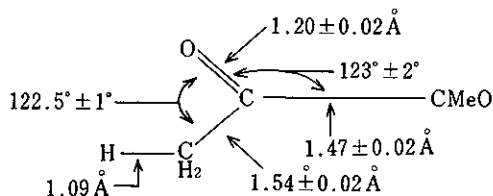
2. グリオキサールの形

2-1 グリオキサールの構造

LuValle らは1939年に glyoxal と dimethylglyoxal の



The molecule is probably coplanar and trans.



The molecule essentially coplanar and trans containing small fraction of cis.

図 2 - 1

構造を電子回折写真法で調べ、図2-1のような結果を得ている。⁹⁾ 研究の目的は、RCOCO 構造を持つ glyoxal や dimethylglyoxal は着色しているが、同じ一般式で表すことのできる oxalyl chloride (二塩化オキサリル)、oxamide (オキサミド)、oxalic acid (シュウ酸) などとは着色していない。これは構造の違いによるに違いない、ということである。両者の原子間距離、角度は図中に書いてあるが、両者とも平面 (coplanar) なトランス体 (ただし dimethylglyoxal はシス構造を少し含む) であり、C-C 間の回転は制限された構造である。そのため、2つの C=O 基は共役している (つまりこれが着色の原因となっている)。では他の3つは? となるのであるが、目下研究中となっている (その後の研究については調査していない)。

2-2 水和型グリオキサールの構造

glyoxal は通常水溶液として市販されており、水中における glyoxal の構造について、幾つかの研究がある。Whipple は論文 "The Structure of Glyoxal in Water" において、次のように述べている。⁴⁹⁾

glyoxal は従来図 2-2a の水和化された構造 (I, II, III 参照) で存在するとされてきたが、それには大した根拠がなかった。そこで ¹H NMR 分析により、水和化 glyoxal の構造を調べてみた (NMR チャートは省略した)。チャート中 1.3 ppm 付近の大きなシングレットは単量体に相当する。二量体としては、図中の IIa~IIe と Va~Vc の構造が考えられる。もしこれらの環構造が存在すると仮定すれば、IIa~IId は環についている全てのプロトンが等価であるため、いずれもただ 1 本の線を与えるべきである (よく見ると、確かにそれらのプロトンの環境が等しい。つまり向い側に何かがあるか、横は O か C か、C ならばその水酸基は注目している H と同じ側か、反対側かを見ればよい)。IIe の 4 つのプロトンは非等価である。図では説明上、Ha~Hd と区別を付けておいた。Ha と Hb は非等価で Hc と Hd も非等価である。したがって IIe は、AB+CD パターンとなる。Vc でも同じことが言える (AB+CD パターン)。ところが Va, Vb では 1 組の等価なプロトンと 1 組の非等価なプロトンがあるため、パターンは A₂+AB 型となる。

さてそこで、これらのパターンを説明できるシグナルが ¹H NMR 上にあるかどうかを見る。また磁場を変えたり、酸や塩基を加えたりして検討した結果、二量体として最も可能性のある形は Vc である。2 番目は Va か Vb である。そして量は少ないが 3 番目に存在すると考えられるのは、IIa~IId 中の 1 つである。以上が結論であった。

水和型 glyoxal の構造を、別な角度から見た研究があ

る。Whipple の 1 年前であるが、Pesetsky らはホウ酸 (boric acid) 水溶液中に glyoxal を加えると、ホウ酸の伝導性が著しく増加することを見いだした (25℃, 0.5M のホウ酸中に 0.5M の glyoxal を加えたとき、伝導度は 1032 μ-mhos 増加する)。⁴⁸⁾

ホウ酸水溶液にジオールを加えると、ホウ酸の伝導度が増加することは知られていた。とくに 2 つの水酸基が接近したシス型ジオール (たとえば cis-1, 2-cyclopentenediol) が効果的である (上記の glyoxal と同じ条件で測定したときの増加量は、ジオールが 149, ethylene glycol で 0, catechol で 516, glycolic acid で 441 であるが、cis-1, 2-cyclohexanediol は 0 である)。その理由は、ジオールは水中でホウ酸と図 2-2b の平衡にあるため、ホウ酸のイオン化を促進する。

glyoxal の効果も、同様な理由によると考えられる。ところが単量体構造では、2 つの水酸基が常に好ましい位置にくるとは限らない。つまり O-C-C-O の平面性が保証できない。したがって、ホウ酸の伝導度を増加させる水中での glyoxal の形は、二量体が三量体であろう。しかし、ホウ酸水溶液中での単量体の存在を否定しては

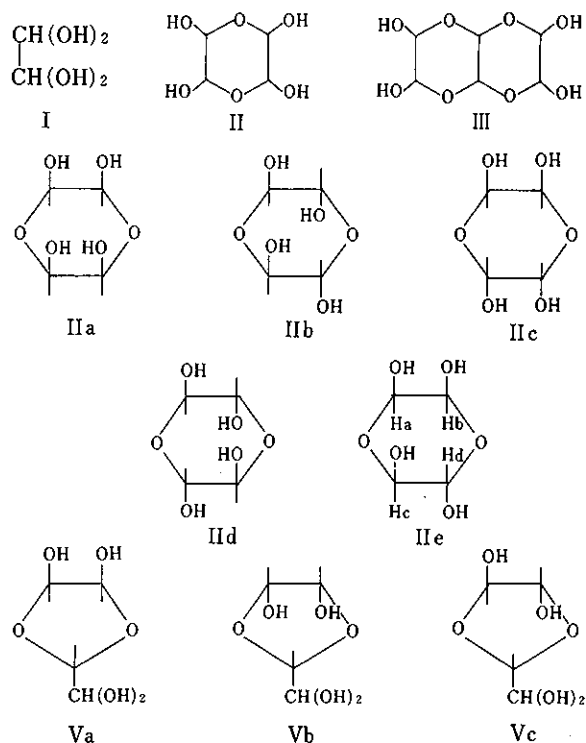


図 2-2 a

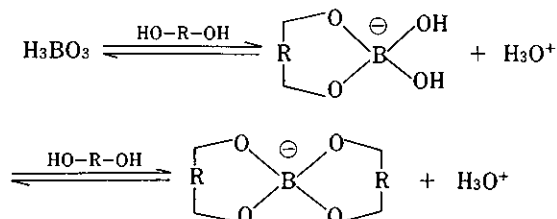


図 2-2b

いない。

先程の Whipple もこの研究結果をふまえて、二量体でも、6員環よりも5員環構造がより確からしいとしている。

2-3 重亜硫酸塩 1 水和物

Dischendorfer は glyoxal と 2-naphthol との反応において、glyoxal の代わりに glyoxal sodium bisulfite を用いている。¹⁰⁾ その理由は、glyoxal は不安定であり重合して不溶化する傾向があることと、上記誘導体の方が使用する量を決め易いことにある。

3. グリオキサールの製造法

3-1 実験室的製造法

a) 工業用 glyoxal (多分粉末状) を五酸化リンとフラスコ中で混ぜ、フラスコの底を加熱すると、緑色のガスが発生する。それを冷した受器に集めると、黄色の結晶が得られる (筆者らの経験では、受器につないだガラス管とその出口が詰らないように、常に気を付けておかないといけない)。¹⁾

b) ヘミアセタールの熱分解⁵⁸⁾

分解式を図 3 (a) に示す。

c) 亜硫酸塩-酸より

前に述べたように、Dischendorfer は glyoxal sodium bisulfite を用いたが、酸性条件下で反応を行っている。たとえば、2-naphthol を酢酸に溶かし、これに塩酸を混ぜ、その中に glyoxal sodium bisulfite を加えている。あるいは、2-naphthol をギ酸に溶かした例もある。したがって恐らく、glyoxal sodium bisulfite と酸により、glyoxal が再生されたのであろう。

d) パラアルデヒドを 50% 酢酸中で selenium dioxide (二酸化セレン) で 6 時間還流下酸化すると、glyoxal が bisulfite の形で 72~74% の収率で得られる。²⁵⁾ 反応を (b) に示す。

e) 活性水素を持つ化合物を selenium dioxide で酸化すると、カルボニル化合物に変わる。¹⁸⁾ 活性水素化合物は、ArCH₃ でもよい。反応を (c) に示す。-CH=CH-

CH₂- などでは不飽和アルコールとなる。ところが ethylene を同法で酸化すると、glyoxal が 82% の収率で生成する。^{5,18)} Riley らによると、selenium dioxide をフラスコに入れ、室温から 200℃ まで加熱すると共に ethylene ガスを通すと、ethylene が酸化される。このとき生成するのは glyoxal のトリマー (三量体) らしい。モノマー状 glyoxal の製法も書いてあるが、収率は良くない。反応を (d) に示す。

Waitkins らは selenium dioxide についての総説を書いているが、それを見ると、ethylene でも 400℃ の高い温度で酸化すると H₂O と CO₂ になってしまう。¹³⁾ また ethylene glycol は、リフラックス条件下では反応しない。

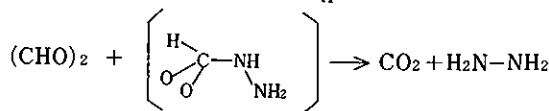
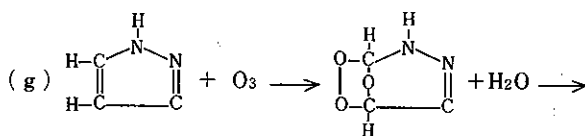
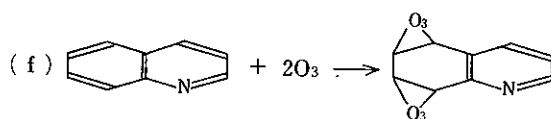
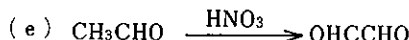
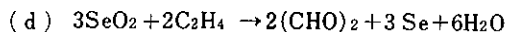
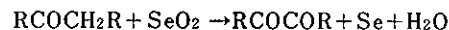
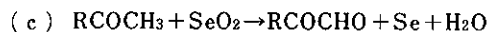
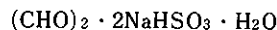
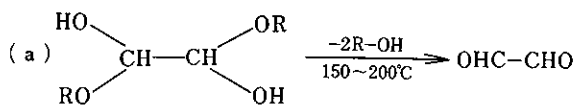


図 3

3-2 工業的製造法

工業的主な製法を、特許を中心に述べる。

a) Lenher は acetylene を 170℃ 以上の温度で酸化して、glyoxal を製造する特許を申請した。⁷⁾ その時 CO, CO₂, H₂, HCHO, HCOOH など副生する。酸化の際、窒素酸化物や硝酸 (4% 位が好ましい) を加えると良い結果が得られ、また水蒸気が存在すると glyoxal が 2CO

+H₂に分解するのを妨げる(この考えは後で述べるように Steacie らによって否定された⁶¹⁾)。それは生成した glyoxal がポリマー状となって、熱的に安定になるからである。

Lenher は、他に glyoxal の良い工業的製法がないので、この方法は価値があるとしているが、その当時(1935年)としては優れた方法だったのかもしれない。

b) アセトアルデヒドの硝酸酸化法

たとえば約60%の硝酸で40℃の温和な条件下で酸化する。反応を(e)に示す。⁶⁵⁾

c) エチレングリコールの酸化脱水素法

c-1) 一段酸化法

リンと銅、銀、あるいは銅-銀を触媒とする方法が、American Cyanamide により発表されている(酸化気体は実質的には空気)。⁵⁶⁾ 三井東圧化学もリンを添加した銀触媒を用い、水蒸気と空気酸化する(ただし広くアルデヒドまたはケトンの製造法として)。⁵⁷⁾ 三菱油化は銅にアルカリ土類金属リン酸塩、リン酸アンモニウム、リン酸鉄、リン酸マンガンおよびパラジウムから選ばれた化合物または金属の1種以上を添加したものを用いている。⁵⁹⁾ 三井東圧化学の方法は glyoxal 製造の際の副生成物である formaldehyde やギ酸(formic acid)および配管等から混入する鉄イオンなどの除去に重点がある。⁶⁰⁾

反応抑制剤として微量のヨウ素またはヨウ素化合物の共存下に高温で銀触媒と接触させて、水蒸気と空気酸化を行う方法もある(三井東圧化学)。⁶²⁾

ヨウ素またはヨウ素化合物の代わりに、リンまたはリン化合物を使う方法もある(三井東圧化学)。^{63,64)} この方法は触媒の調製も容易で、glyoxal の収率も向上し、glycolaldehyde の副生量を低減できる、と書かれている。

c-2) 二段酸化法

glyoxal を2段に分けて酸化脱水素する方法である(三菱油化)。⁶¹⁾ 第一反応帯では ethylene glycol を気相接触酸化させて glycol aldehyde にし、第二反応帯では同じく気相接触酸化により glyoxal にする。2段に分ける理由は、収率の改良にある。

以上種々の工業的製造法の特許を中心に見てきたが、全ての特許を見たわけではない。しかし主流は ethylene glycol を原料とする方法のようであり、殆どの特許がこの方法に関するものである。

また近年 glyoxal の製造法に関する特許をよく出している企業は三井東圧化学で、その他 BASF A-G、三菱油化(新しい特許はない)、日本合成化学(1978年と1989年に1つずつ)なども見られる。

現在国内で工業的に生産しているのは、日本合成化学、

ダイセル化学、三井東圧化学の3社である。

3-3 グリオキサールを生成する反応

以下は glyoxal の製法としては適当ではないかもしれないが、glyoxal が生成したという例をまとめた。

a) キノリンのオゾノリシス

Wibaut らによると、quinoline の CHCl₃ 溶液に-25℃で ozone を通しオゾン分解すると、glyoxal (同時に多分 pyridinedialdehyde) が生成する。²³⁾ 反応を図3(f)に示す。この反応を6,7-dimethylquinoline に適用すると Dimethylglyoxal が生成するが、5,8-または2,3-dimethylquinoline に適用すると、glyoxal も生成する。

b) フェノールのオゾノリシス

Bernatek らは phenol の ethyl acetate 溶液を氷浴中で冷却し、これにオゾンを通ずる方法で、phenol のオゾン分解を行っている。³⁰⁾ そのとき CO₂, CO, HCOOH, HOCCOOH などと共に phenol 1モルより0.15モルの glyoxal も生成する(p-nitrophenylhydrazine を加えて p-nitrophenylosazone の形で確認)。

c) ピラゾールのオゾン分解

Wibaut らは pyrazole およびその誘導体のオゾン分解について述べているが、pyrazole を CHCl₃ 中-30℃でオゾン作用させるとモノオゾニドが生成し、それを水で分解すると glyoxal, hydrazine, CO₂ となる。²⁹⁾ 反応を図3(g)に示す。式の上で前二者は等量生成するはずであるが、実際には hydrazine の生成量が少ない。

d) イミダゾールの酸化分解

Schmir らによると、imidazole を HBr 水溶液または sodium acetate 緩衝液中 NBS (N-bromosuccinimide) で酸化すると、tribromoimidazole, ammonia と共に glyoxal が生成する。³⁹⁾ 確認は thiosemicarbazide (H₂NN-HCSNH₂) を用いた bithiosemicarbazone の形で行っている。

4. グリオキサールの重合

glyoxal は大変不安定で、微量の水の存在により直ちに重合する。

Bevington は polyglyoxal の構造として、図4の1を提案した。³²⁾ 一見有り得る構造である。しかし Brady らは glyoxal を THF(tetrahydrofuran)中-78℃で sodium naphthalene 触媒により重合し、³⁵⁾ その構造は図4のIIであるとした。³⁸⁾ m は n よりかなり大きい。構造の確認は IR により行われた。普通=C-OH の構造は存在しないとされているが、恐らく分子内水素結合による環状構造形成により、安定なのであろう。このポリマーは室温では大変安定であるが、150℃では分解する。水とアル

コールにはわずかに溶ける。

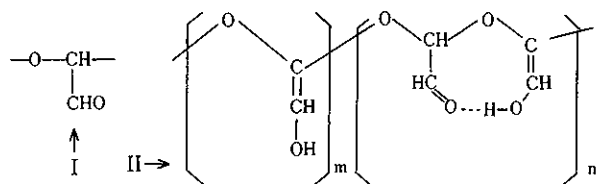


図 4

このポリマーの IR 分析 (単位 cm^{-1}) によると, 3300 (水酸基), 1100 (エーテル結合), 1730 (カルボニル基, 弱い吸収), 1600 (カルボニル基, 水酸基との水素結合のため低波数にシフト) などの吸収が認められるが, $\text{C}=\text{C}$ 結合による吸収がないのは, 強いカルボニル基の吸収に隠されたためであるとしている。

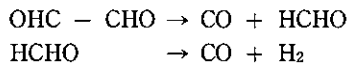
glyoxal の実験室的製法のところで述べたが, glyoxal を得るのに glyoxal 水溶液から水を留去すると, 白色の polyglyoxal が得られる。

森元らは glyoxal に紫外線を照射し, 多くの有機溶媒に不溶な白色固体を得た。³¹⁾ この論文の目的は, 紫外・可視・赤外吸収スペクトルによる重合過程の研究にある。

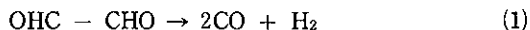
紫外, 可視吸収スペクトルでは glyoxal の $n-\pi$ 遷移と考えられる 2600–3500 および 3600–4800 Å の吸収帯の強度が, 紫外線照射によって減少する。赤外吸収スペクトルではカルボニルの吸収 (1732cm^{-1}) が減少し, $\text{C}-\text{O}$ と $\text{C}-\text{C}$ の伸縮振動 (1130 と 970cm^{-1}) 強度が増加する。これらの結果から重合体はエーテル結合を持ち, 単量体中のカルボニル基も反応に関与しているとの結論を得ている。X 線写真から, この重合物は無定形と判断される。

5. グリオキサールの分解

Steacie らは glyoxal を 410–450°C のガス状で熱分解し, 分解機構を検討した。⁶⁾ 従来 glyoxal は次式のように分解するとされていた。⁷⁾



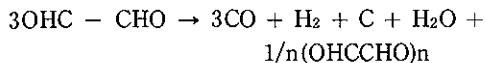
結局



しかし Steacie らは分解温度が高いときは CO/H_2 比が高いのに, 温度を下げていくと CO の量は glyoxal の消費量と等しくなることから, 上記のプロセスに疑問を持った。そこで提案されたのが次式である。



$(\text{OHCCHO})_n$ とは glyoxal のポリマーか凝縮物質か, または他の高分子を意味する。しかし (2) と (3) 式の組み合わせだけでは反応の全てを説明できず, (1)+(2), (1)+(3) でも十分ではない。結局 (1)–(3) が同程度の割合で起っていると仮定すればよく, 反応式は次のようになる。



440°C において反応速度式を検討している。しかし反応が複雑なため完全な式を得ることが難しく, 1 次反応であることと, 活性化エネルギーが $54,000 \pm 10,000 \text{ cal}$ であろうことが分かった。

結論としては, acetylene の酸化過程において, 前に仮定されたような glyoxal の分解は起っていない。

6. グリオキサールとの反応

6-1 グリオキサールとフェノール類, ナフトール類との反応

glyoxal は酸存在下, phenol 類の電子密度の高いオルトまたはパラ位で反応する。この研究で特に問題となったのは, 生成物の構造であった。

Stevens らは U. S. P. において *t*-butylcresol (実施例から見ると *p*-または *m*-cresol の *o*-位に *t*-butyl 基がある) と glyoxal との反応を行い, 縮合生成物を得ている。¹⁹⁾ ただし 2-*t*-butyl-4-methylphenol の場合, 図 6-1a の I, II の 2 つの可能性 (I: アセタール型; II: エーテル型) があるとしている。その後 Rosenthal らは *p*-cresol との反応を行い (硫酸や *p*-toluenesulfonic acid 触媒), エーテル型に相当する化合物を得たと報告した。²⁸⁾ 構造決定は別途合成や IR 分析により行っている。しかしどちらの構造が妥当かは, 後に Thyagarajan らの ^1H NMR 研究により明らかにされた。⁴¹⁾

Stevens らの特許には, 2-*t*-butyl-5-methylphenol ではフェニル基が 4 つついた図の (b) の III の構造のものが生成したと記載されているが, なにしる古い時代のことなので, NMR などによる構造決定はなされていない。縮合触媒は硫酸, リン酸, 無水塩化アルミニウム, 3 フッ化ホウ素, そのコンプレックス, 塩化鉄, 無水塩化亜鉛, 塩化水素などの酸またはルイス酸を用い, 氷酢酸を溶媒としている。

McGowan らは 2,6-dimethylphenol と glyoxal との反応を行っている。³⁶⁾ 条件は同じく塩化亜鉛存在下, 氷酢酸溶液に塩化水素ガスを通じている。そのとき, もし *p*-位が塞がっているときはエーテル型の生成物 (図 6-1a の II に相当する化合物) が得られるが, もし空いているときは (phenol など) 1, 1, 2, 2-tetrakis (4-hydroxyph-

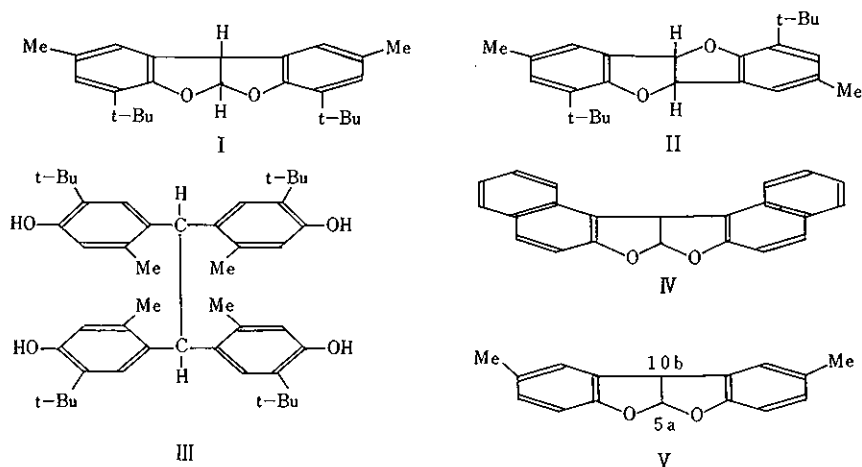


図 6-1 a

nyl) ethane (図 6-1a の III に相当する化合物) が生成すると報告した。これは Stevens らの結果と一致している。

ところがその後、前に述べた Thyagarajan らは *p*-cresol との反応を酸触媒下で行ったが、 ^1H NMR 研究によりアセタール型 (図 6-1a の V) が正しいとの結論を得た。同様な結論は Coxworth によっても得られた。⁴²⁾

もう少し考えると、*o*-位が塞がっているときは *p*-位で反応して図 6-1b (a) となり、結合した位置からみて *o*-位に水酸基がないためアルデヒド基から生成したヘミアセタール水酸基が、さらにもう 1 つの *p*-位と反応する (glyoxal は両端に CHO があるので、両側でその反応が起る)。しかし *p*-cresol のときは *o*-位で反応するが、その横に水酸基があるので閉環する。つまり glyoxal は phenol 性水酸基と先ず反応するのではなく、芳香核の電子密度の高い位置で最初に反応することが分かる。

最近「ポリフェノール類の製造法」のタイトルで、宇部興産 (株) から特許が出されている⁶⁸⁾ dialdehyde としては、glyoxal と glutaraldehyde ($\text{OHCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$) が、酸触媒としては硫酸、塩酸、過塩素酸、フェノールスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸が用いられている。この特許によると、phenol 類と glyoxal (または glutaraldehyde) を酸触媒下で縮合させると、図 6-1a の III に相当する化合物および高次縮合物からなるポリフェノール類が生成する (どのようにして構造を確認したかは記載されていない)。この特許の目的は、エポキシ樹脂やフェノール樹脂の原料となるような、低分子化合物の生成を抑えたポリフェノール類を製造する方法の開発にある。

2-naphthol は 1 位 (α 位) が活性であるので、縮合は

1 位で起ると同時に、フェノール類の反応と同じく閉環する。

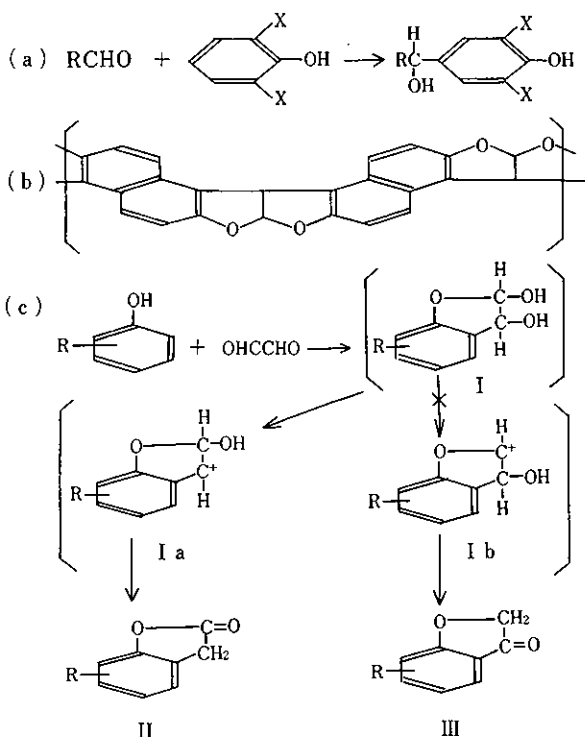


図 6-1 b

Dischendorfer は 2-naphthol と glyoxal (ただし 彼は, sodium bisulfite の形で用いている) との反応を行い, アセタール型の化合物 (図 6-1a の IV を参照) を得た。¹⁰⁾ 当時は NMR も無いので, 既知構造の化合物に変換することにより, 構造の確認を行っている。ところが先に述べたように, その後の研究者により, 生成物の構造はエーテル型かアセタール型かでもめたのであるが, Dischendorfer はフェノール類との反応は行っていない。

¹H NMR を用いて 2-naphthol と glyoxal との反応生成物の構造がアセタール型であることを決めたのは, Coxworth である。⁴²⁾ 彼は 2-naphthol 以外との生成物についても, 構造はアセタール型であると決定した。その前に Thyagarajan らにより, *o*-cresol との生成物の構造は既に ¹H NMR により行われていたが,⁴³⁾ プロトンの帰属の仕方に誤りがある, と Coxworth は指摘した。

Thyagarajan らは *o*-cresol との反応生成物の 60 MHz の ¹H NMR (in CDCl₃) において, 2.25 ppm (singlet) は CH₃ プロトン, 4.8 と 4.9 ppm (各々 singlet で 1H) の 2 つはそれぞれ 5a, 10b (どれがどちらかは決めていない) プロトン, 中心が 6.95 ppm (multiplet) の 6H のプロトンは芳香核プロトンと決めていた。しかし Coxworth は 100 MHz で得たスペクトルを用い, 4.8 と 4.9 ppm の 2 本のシグナルは C-10b 上のプロトンであり, C-5a 上のプロトンは芳香族プロトン中に隠れている (doublet at 6.8 ppm) としている。

最近 Maravigna は上記の反応を拡張し, 熱安定性ポリマーを得ている。⁶⁷⁾ フェノール類, ナフトール類として

は, hydroquinone, bisphenol A, 2,6-dihydroxynaphthalene, 2,7-dihydroxynaphthalene などがある。1 例を図 6-1b (b) に示す。いままでと少し異なっているのは, 触媒は硫酸よりもメタンスルホン酸 (methanesulfonic acid) の方がよいとしている点である。もし硫酸を用いて glyoxal と 2,6-dihydroxynaphthalene などとの反応を行うと, 十分重合度の上昇が得られない。ポリマーの固有粘度はいずれも 0.1 以下 (C=0.5 g/dL, in DMF at 30 °C) で, あまり重合度は高くないようであるが, いずれも耐熱温度 (heating rate, 10 °C/min; in a nitrogen or air) は, 400 °C を越えている。しかし脂肪族性のアセタール構造を含んでいる。全芳香族化できれば, 耐熱性はもっと向上するだろう。

以上の反応は主として, 酸触媒を用いた反応であったが, 筆者らは glyoxal と 2-naphthol との同様な反応を塩基存在下で行った。⁷⁰⁾ 反応のスキームを図 6-1c に示す。酸触媒とどこが違うかといえば, 塩基触媒を用いたときは 1,2-dihydroxynaphtho [2,1-b] furan-1,2-diol (I) が先ず生成することである。これに塩酸を加えると, 未反応の 2-naphthol がいないときは naphtho [2,1-b] furan-2 (1H)-one (II) (lactone) が生成し, 存在するときは II と共に bis (2-hydroxy-1-naphthyl) acetaldehyde (VIII) のヘミアセタール (III) が生成する。即ち I は II, III の共通の中間物質である。II と III の割合は β -naphthol の存在量により, 多いときは III 生成が有利となる。III は酸存在下で IV になる。II を加水分解すると, (2-hydroxy-1-naphthyl) acetic acid (X) が得られる。

lactone が酸触媒下の反応からも生成することを Layer

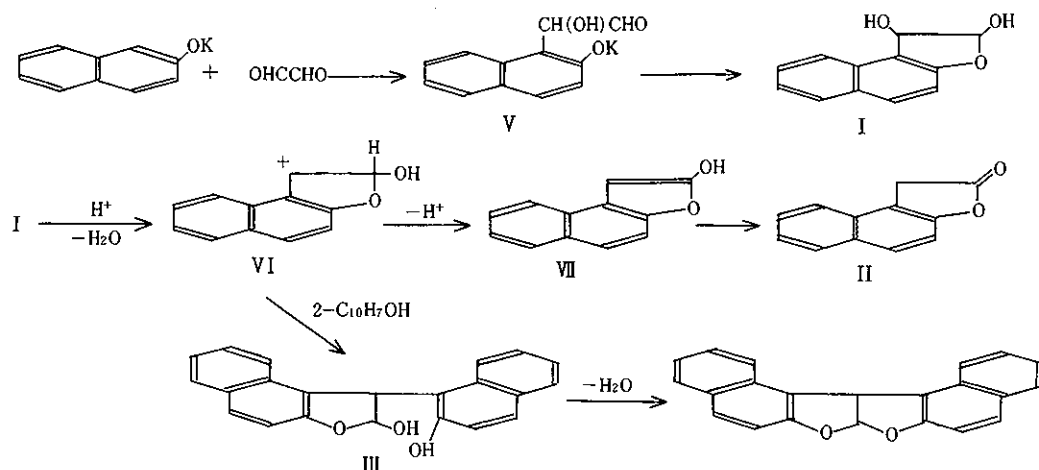


図 6-1c

は報告している。⁵⁴⁾ Layer の提案したスキームを、図 6-1b(c) に示す。glyoxal とオルト位の空いた phenol 類との反応からは樹脂またはフラン誘導体が得られるが、同様な反応を高温で少量の酸触媒を用いて行くと、III ではなく II の lactone が得られる。そのプロセスは I を通としているが、I は単離されてはいない。

lactone は従来は多段階反応で合成されていたので、この方法は有利な方法である、と Layer は述べている。合成に適用できる化合物の例として、2,4-dialkylphenols, 4,4-isopropylidenediphenol (bisphenol A), 4-chloro-3-methylphenol (収率は悪い) 等があり、電子吸引基の多い 2,4-dichlorophenol は lactone を与えない。II, III の化合物の合成については、Roddy Chemistry に詳しく紹介されている。⁵²⁾

6-2 グリオキサールとジオールとの反応

50% glyoxal 水溶液と ethylene glycol との等モル混合物から減圧下水を室温で留去すると(約1週間かかる)、2,3-dihydroxydioxane が生成する。Head はこの物質の構造決定を、2,3-dichlorodioxane を加水分解したものとの比較および IR 分析により行った。²⁶⁾ Mp. 100 °C の結晶で、水に可溶、加熱すると分解して glyoxal と思われる緑黄色のガスを発生する。

6-3 アミンとの反応

アルデヒドとアミンとの反応は知られており、glyoxal もアルデヒド基があるので、アミンと反応することが予想される。

Erickson によると、Thiele らは glyoxal と aminoguanidine hydrochloride またはその nitrate との反応を水溶液中で行ったが、図 6-3a(a) の II に示すような環状化合物は得られなかった。しかし Erickson は hydrochloride や nitrate の代わりに aminoguanidine bicarbonate [$\text{H}_2\text{NNHC}(=\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$] を用いて、60% の収率で II を得ている。²¹⁾ その理由は bicarbonate の水への溶解度が悪いため、生成した I がさらに aminoguanidine と反応する時間がなく、III へ環化してしまうためであるとしている。

Ferruti らは図 6-3a(b) の反応を行い、aminoacetamide 誘導体を得た。⁵⁰⁾ この反応を低温で行うと aminoacetamide 誘導体は得られないが、加熱すると得られる。メカニズムについては書いてないが、多分反応は同図(c)のように進むのではなかろうか。最後の段階は keto-enol 互変異性である。

glyoxal ではなく glyoxal semiacetal を使った反応がある。Tong らは dimethyl *p*-aminobenzoyl-L-glutamate, glyoxal hemiacetal, palladium-on-carbon をエ

タノール中、水素圧 1 atm 下室温で 1 時間反応させると、99% の収率で dimethyl *N*-[*p*-(2,2-diethoxyethylamino)-benzoyl]-L-glutamate が得られると報告した。³⁷⁾ 反応を図 6-3a(d) に示す。この反応の目的は tetrahydrofolic acid (II) (テトラヒドロ葉酸; folic acid と共に生体内で one-carbon unit のキャリアーとして働く補酵素) の類似化合物を合成することにある。

carbamate ester (カルバミン酸エステル) もアミノ基があるので glyoxal と反応するが、生成物について様々な構造が提案された。

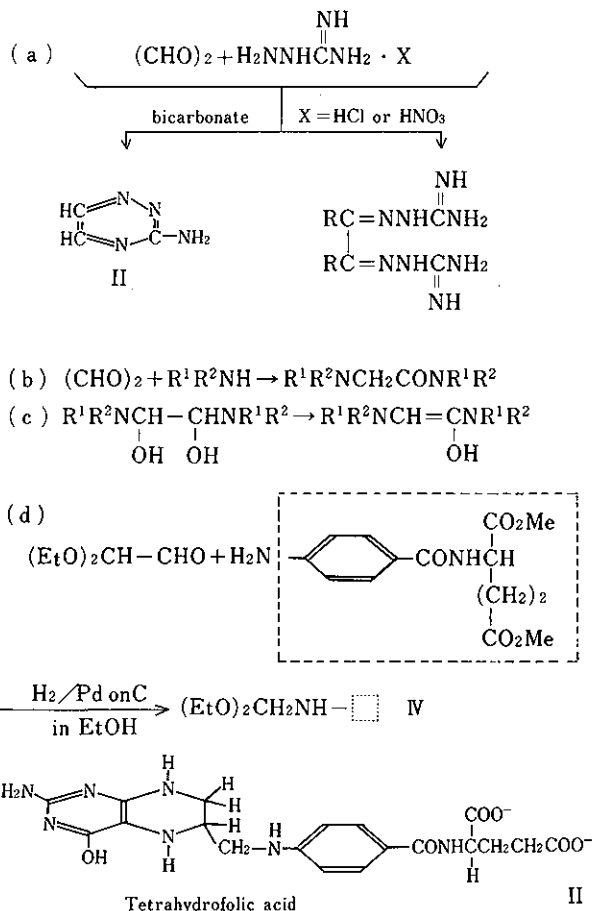


図 6-3 a

Whitfield らによると、carbamate ester と glyoxal (モル比 2 : 1) を中性下で反応させると、図 6-3b(a) の I が生成する。しかるに希酸下では II となる。ところが強酸化で行ったときの生成物の構造については、様々な構造が提案されてきた。⁵¹⁾

Pauly と Sauer (1930年) は, ethyl carbamate (文中では Urethan となっている) と glyoxal とから濃塩酸下で生成する反応物は, 図 6-3b (a) に示した III であるとした。⁴⁾ところが Pauly らの提案した構造が Chem. Abstr. に誤って IV と記載された。Gaylord (1955年) は IV も有り得る構造かもしれないが, IR 分析の結果 III が正しいとの結論を得た。²⁴⁾さらに ethyl ester の代わりに benzyl carbamate を用いて同様な反応を行っているが, このときは toluene 可溶物と不溶物を得ている。それらが acetylene の三重結合を持たないことを確認してはいるものの, 構造までは決めていない。

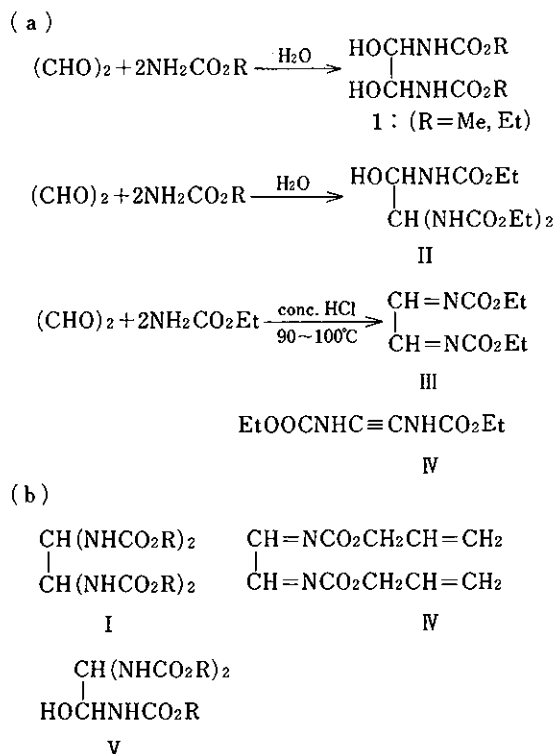


図 6-3b

Whitfield によると,⁵¹⁾ Gleim (1954年) は allyl carbamate と glyoxal とから濃塩酸存在下で生成する反応物は, 図 6-3b (b) に示した IV であるとした。

Quan (1968年) の研究はもち論上記の Pauly らや Gaylord の論文を見た上でのことであるが, 塩酸存在下 glyoxal と ethyl carbamate との反応から生成するものの構造は図 6-3b (b) に示す I であり, 過去に提案された構造は誤りであるとしている。⁴⁷⁾ Gaylord の場合構造の確認は IR と元素分析 (しかも N のみ) であったのに対し, Quan は

C, H, N, O (?) 分析; NMR; MS; 別途合成によっている。塩酸の代わりに NaHCO_3 を用いてわずかにアルカリ性にして, 室温で 4 日間反応させると (a) の I を生成し, 塩酸は用いるが室温で 5 日間反応させると (加熱すれば (b) の I となる) (b) の V を生成する。Gaylord が構造を決めかねた glyoxal と benzyl carbamate との反応から得られる 2 つの反応物についても検討し, それらは (b) の I ($\text{R}=\text{PhCH}_2$) および (b) の V に相当する化合物であるとしている。

さて最初に述べた Whitfield (1972年) らの研究であるが, 結論は Quan の得たのと同じである (彼等も IR, NMR, MS などを用いて構造を決定している)。ただ疑問なのは, Quan の文献が引用されていないことである。

glyoxal は二級アミンとも反応する。Ferruti らは glyoxal (水和物の形で) と morpholine または piperidine との反応を行い, 相当する 1,1,2,2-tetraaminoethane を得た。⁴⁶⁾ 反応を図 6-3c (a) に示す。構造を ^1H NMR で解析している。これらの化合物は不安定で, 加熱により 1,1,2-triaminoethene (IV, V) となる。次の例は更に新しい。

Katritzky らは benzotriazole 存在下脂肪族二級アミンとの反応を行い, 対称型三級エチレンジアミンを得た。⁶⁹⁾ 反応を図 6-3c (b) に示す。図中 R, R' は次の構造のものが用いられている。 $\text{R}=\text{R}'=-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{R}=\text{n-C}_4\text{H}_9-$ で $\text{R}'=\text{n-C}_4\text{H}_9-$, $\text{R}=\text{PhCH}_2-$ で $\text{R}'=\text{PhCH}_2-$, $\text{R}=\text{Ph}-$ で $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}=\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4-$ で $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}=\text{m-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$ で $\text{R}'=\text{H}$ である。

典型的な例を挙げると, benzotriazole (60 mmol), amine (60 mmol, 一級または二級アミン), glyoxal 水溶液 (30 mmol), ethanol (100 mL) を 1 夜かき混ぜると, IV が 82% 以上の収率で得られる。この反応は芳香族 1 級アミンには適用できるが, 脂肪族 1 級アミンではうまくいかない。この IV を THF 中 sodium borohydride で還元すると V が 70% 以上の収率で, 2.2 モル以上の Grignard 試薬と反応させると VI が 51% 以上の収率 (最高 83%) で得られる。

この反応は benzotriazole を用いたアミン, ヒドラジン系化合物のアルキル化やアミノエステル, 芳香族ケトンの合成の延長上にある。

Jones らによると, アミノ基が 2 つある 1,2-phenylenediamine を用いると, 閉環反応が起る。³⁴⁾ 反応を図 6-3d (a) に示す。glyoxal sodium bisulfite を用いているが, 本質的には glyoxal の反応である。

同じく 1,2-ジアミノ化合物を用いた反応として, Kuhn らによると, glyoxal と 4,5-diamino-2,6-hydroxypyrimidine (diamino uracil) 水溶液とを加熱すると, Luma-

zin の黄色針状結晶が78%の収率で生成する。⁸⁾ 反応を図 6-3d (b) に示す。glyoxal sodium bisulfite を用いるとうまくいかない。methylglyoxal や diacetyl を用いた反応例もある。

Bengelsdorf は gelatin と glyoxal から Blood volume expander (血液増量剤) である oxypolygelatin (OPG)

を作る反応のモデルとして, glyoxal (水溶液) と guanidine (hydrochloride) を95℃で8時間反応させ, 後 benzenesulfonyl chloride で処理することにより, III を45%の収率で得た。²²⁾ 反応を図 6-3d (c) に示す。この反応は methylglyoxal にも適用できるが, 置換 guanidine と glyoxal とは予想されるような反応を起さない。

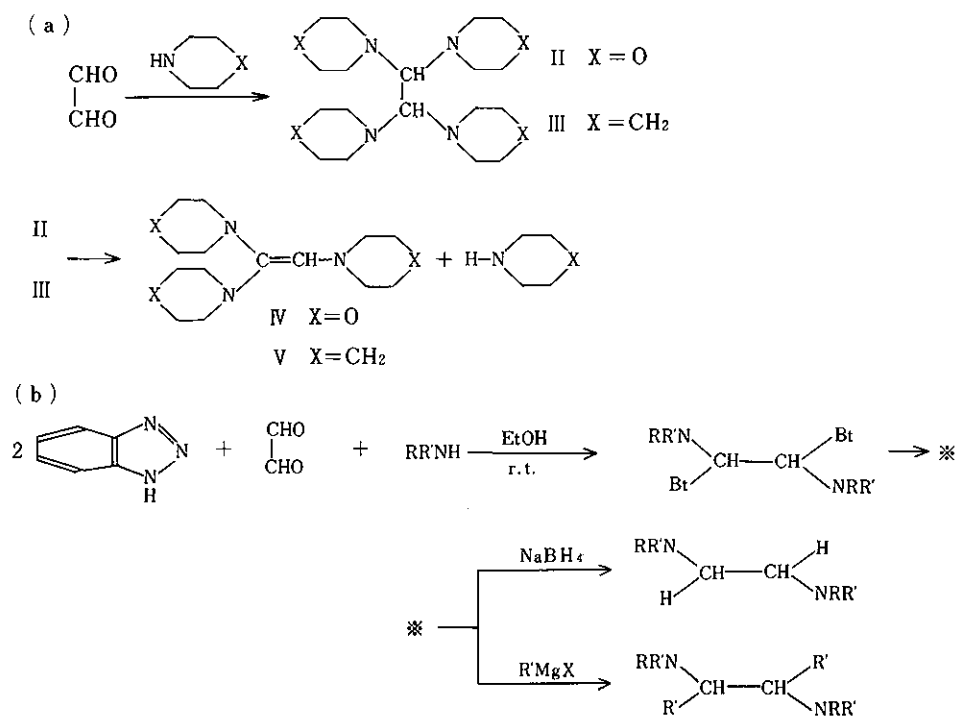


図 6-3c

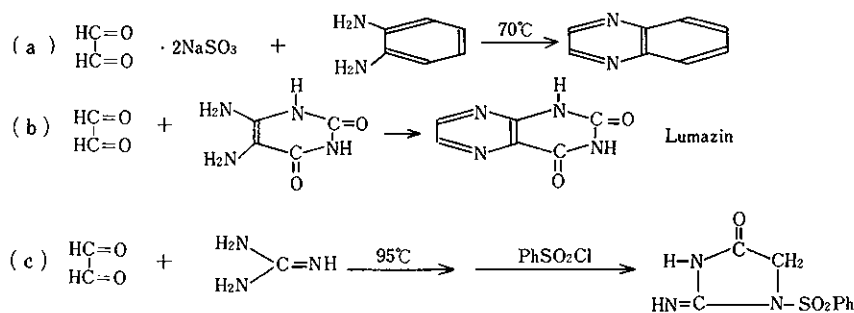


図 6-3d

6-4 グリオキサールと尿素との反応

Vail らによると, glyoxal と urea (urea, *N,N'*-dimethylurea など) を塩基 (NaOH) 触媒下で反応させると, 図 6-4(a) に示すような IV を通って I を生成する。⁴⁰⁾ Ia は Pauly らにより既に報告されているが,⁴⁾ その目的は Hydantoin III にある。I は 2 つの OH 基について *cis* と *trans* があり, 最初は両者が等モル生成する。しかし *cis* は安定性が悪いので, 安定な *trans* に変化する。反応後の *cis-trans* 相互変換も可能である。

glyoxal と urea は, 酸触媒下でも反応する。その場合生成物は II と III (II and/or III) である。その時の反応

経路も, 多分 IV を通って I となり, それがプロトン化されて II, III となったのであろうと推定している。⁴⁰⁾ しかし III で $R=CH_3$ のものは見つからない。

Gautam らは glyoxal と urea 誘導体との反応を行い, 図 6-4(b) の結果を得た。⁵⁵⁾ I, II はピシクロ誘導体である。I ~ III のどれが生成するかは R, R' に依存し, 電子的よりも立体的な要因が支配する。R=Me と R=Ph の両者の等モル混合物を用いて反応を行うと, II に相当する化合物の片方の R=Me, 他方の R=Ph の化合物が主として得られる。次に等モルではなく, 片方を過剰にした混合物を使って反応を行い, 反応過程を検討している。

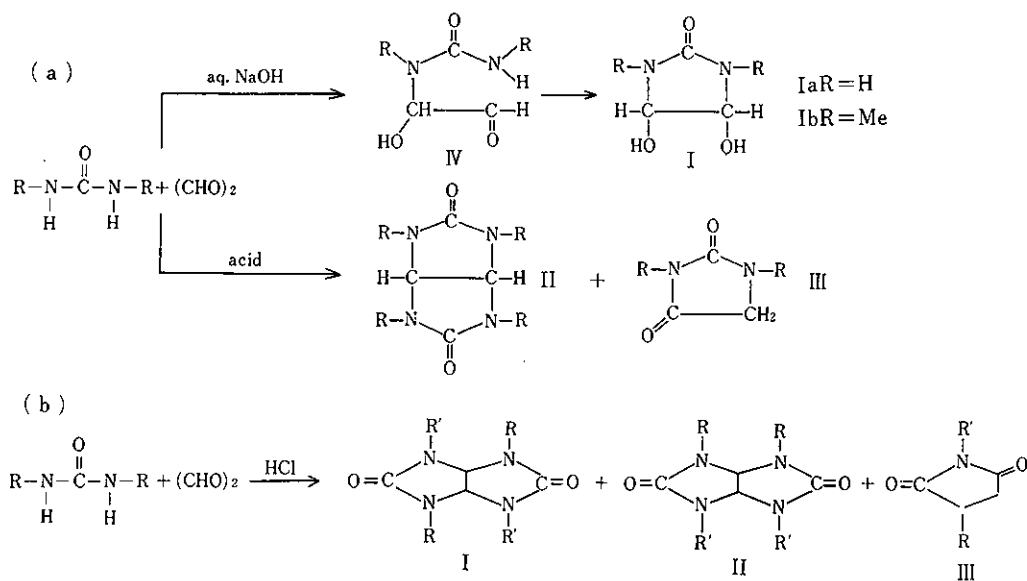


図 6-4

6-5 グリオキサールとアミノフェノールとの反応

Tauer らは glyoxal と 2-aminophenol との反応を ethanol 中 60°C において無触媒下で行い, 環状の化合物を得た。⁶⁶⁾ 今までと異なるのは, 触媒を必要としないこ

とで, phenol の核が反応するのではなく, アミノ基が先ず反応し, それから環化している点であろう。縮合生成物の構造の可能性としては, 図 6-5 の III ~ VI の 4 つが考えられる。その中の III は IR と UV 分析により否定さ

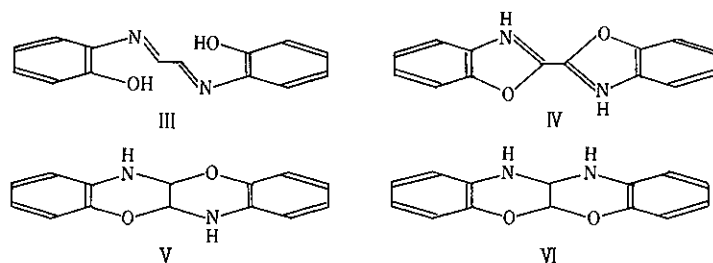


図 6-5

れた。残りの3つの構造の中で、IVかVの可能性ある(VIは ^1H NMRにおいて2つの中心のC-Hプロトンは非等価となるので除外された)。どちらであるかは、NMRからでは分からない。一般にはIVとされていた。ところがX線分析で調べたところ、Vであることが分かった。この後、光化学反応を行っている。

6-6 プテリジン合成への応用

Albertらは1951年に、pteridine(I)および2-amino-, 2-dimethylamino-, 4-amino-, 2-hydrox-, 4-hydroxy-, 2-chloropteridineが、4,5-diaminopyrimidine誘導体とglyoxalまたはそのsodium bisulfiteとの縮合反応から得られたことを報告した。^{20,45)} pteridine合成の反応式を図6-6(a)に示す。Albertよりも3年前にJonesは4,5-diaminopyrimidineとglyoxal sodium bisulfiteとの反応からpteridineを合成しているが、性質については書いてあるものの、詳細な反応条件や収率は記載されていない。¹⁶⁾ そこでAlbertらは同様な実験(図6-6(a)においてglyoxalの代わりにglyoxal sodium bisulfiteを用い水中で2時間還流)を行ったが、pteridineの収率は

15%であった。そこで溶媒をアルコールに変えたところ、収率は50%にまで上昇した。

4-hydroxypteridineは4,5-diamino-6-hydroxypyrimidineとglyoxal sodium bisulfiteとの反応(水中で1時間還流)から得られるが(収率68%), 4-aminopteridineをaq. NaOHで加水分解してもよい。

Albertよりも前にElionらは2-mercapto-4,5-diaminopyrimidineとglyoxalとから2-mercaptopteridineを合成しているが、pteridine合成は記載されていない。¹⁵⁾

さらにClarkは1967年にethyl pteridine-4-carboxylateをethyl 5,6-diaminopyrimidine-4-carboxylateとpolyglyoxalをdiglyme中で155℃まで徐々に加熱し(15分保持)、その後溶媒を留去する方法で合成した(図6-6(b))。⁴³⁾ 同様な方法でEthyl 6-または7-mono-methylpteridine, ethyl 5,6-dimethylpteridineの4-carboxylateを合成できるが、glyoxalの代わりにmethylglyoxalやdiacetylを用いる。

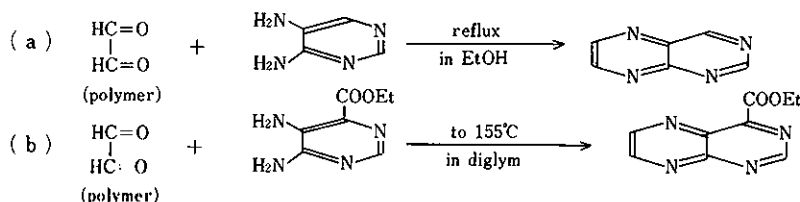


図6-6

6-7 グリオキサールとセルロースとの反応

celluloseをglyoxalで処理するとしわが出来難くなり、吸水膨潤性が改善され、繊維が伸びるのを抑える効果がある。Headによると、Cameronらはcellulose間に図6-7のVの架橋構造が形成されるから(UVでアルデヒド基の存在を確認)としたが、Headはそれ以外にもっと種々の結合があるはずだ、と主張した。²⁷⁾ それらの構造の一部をIII~VIIIに示す。太い縦線はcelluloseの鎖を示す。Headはその証拠を、次のような実験により求めている。

フリーのglyoxalはアルカリ性過酸化水素でギ酸に酸化される。glyoxal monoacetalのようなアルデヒド基は、2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)を用いた染色テストで行う。全体のglyoxal収率は、アセタールの加水分解後に定量する。このような化学的処理により、構造を決めていった。

またHeadはcelluloseを色々な条件下でglyoxalで

処理し、セミアセタール化およびアセタール化し、その後加熱および種々の後処理を行い、有効glyoxal含量、カルボキシル含量、DNPHテストを行っている。

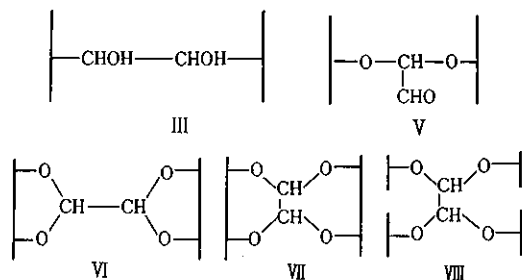


図6-7

6-8 グリオキサールとジアルデヒドとの反応

Weygand (1942年)によると、*o*-phthalaldehyde (I) と glyoxal sodium bisulfite を potassium cyanide, 2*N*-sodium bicarbonate と共に空気存在下 20℃ でかき混ぜると、溶液は強い紫色になる。その溶液に酸を加えると、赤色の isonaphthazarin (III) が得られる。¹¹⁾ 反応を図 6-8(a) に示す。この反応は benzoin condensation に似ている。参考までに (b) に代表的な例を示した。似ているからと言って、両反応が同じメカニズムで進行したとは言えないかもしれない。この反応はアルカリ性で起るが、アルカリが強すぎてもいけない。

次に Weygand ら (1943年) は 4,5-pyrazoledicarbaldehyde (I) と 4,5-triazoledicarbaldehyde (III) の誘導体から、それぞれ 5,6-dihydroxyindazole-4,7-quinone (II) および 5,6-dihydroxy-4,7-quinone (IV) 誘導体を合成した。¹²⁾ 図 6-8(c) に式を示す。方法は先に報告した *o*-phthalaldehyde のと基本的に同じである。反応例をあげると、I を pyridine-H₂O に溶かし、それに glyoxal sodium bisulfite と KCN (aq. Na₂CO₃ 中) を加えて空気を吹き込みつつ激しくかき混ぜると、溶液は緑から緑紫色と変わり、塩酸を加えると赤レンガ色の 5,6-dihydroxy-4,7-indazolequinone (II) が得られる。この他 3-carboethoxypyrazole の 4,5-dialdehyde や 1-phenyl-, 1-*n*-hexyltriazole, 1-*n*-hexyltriazole, 1-*n*-dodecyltriazole などの 4,5-dialdehyde などの反応も行っている。

融点、色、スペクトルなども記載されている。

Weygand ら (1947年) はさらに置換 phthalaldehyde と glyoxal との反応を行った。¹⁴⁾ まず phthalaldehyde 類は置換 *o*-xylene を無水酢酸-硫酸中 Thiele と Winter の方法により、クロム酸無水物で酸化することにより、置換 *o*-phthalaldehydetetraacetate を合成し、それを加水分解する。反応を図 6-8(d) に示す。次に置換 phthalaldehyde をシアンイオン存在下 Na₂CO₃ 水溶液中で glyoxal sodium bisulfite と反応させると、置換 2,3-dihydroxynaphthoquinone が得られる。このようにして 5 種類の 2,3-dihydroxynaphthoquinone を得ている。

glyoxal 同志が反応してポリマーを生成することは前に述べた。ところが条件によっては、3 モルの glyoxal が反応して環状化合物を与える。Homolka によると、³⁾ glyoxal sodium bisulfite を 50℃ に加熱した NaOH 水溶液に加えると、最初無色だった溶液の色が黄色くなり、次に濃紺色から緑色の金属様の結晶が分離してくる。空気を吹き込むとなおよい。ここで起った反応を図 6-8(d) に示す。3 モルの glyoxal から hexahydroxybenzene (I) が生成し、それが tetrahydroxyquinone (II) に酸化される。さらに詳細な実験が、Organic Synthesis にある。³³⁾

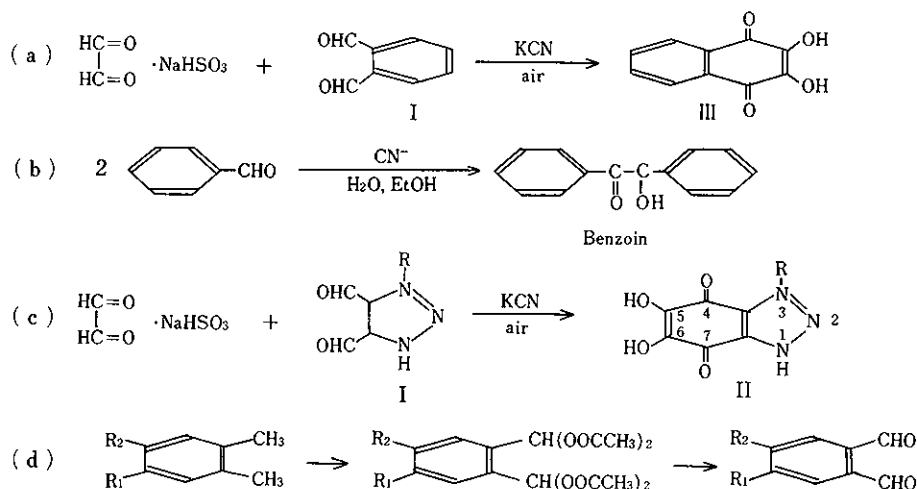


図 6-8

6-9 活性 C-H との反応

glyoxal は indoxyl, oxy-thionaphthen (benzo [b]-thiophene-3-ol) のケト型のことらしい) のメチレンと反

応する。Friedlander らによると、indoxyl と glyoxal sodium bisulfite の含水アルコール溶液を塩酸と共に加熱すると、金属光沢を持った沈殿 III が生じる (図 6-9)。

これは xylene 中では赤紫色に、沸騰酢酸やアルコール中では青紫色を呈する。

oxy-thionaphthen(ドイツ語名)と glyoxal とを酢酸中塩酸を加えて加熱すると、IV が生成する。濃硫酸中で

は青紫色を呈し、水を加えるとオレンジ赤色の小片を、アルカリ性 hydrosulfite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 亜ジチオン酸ナトリウム) によって黄色の溶液となる。

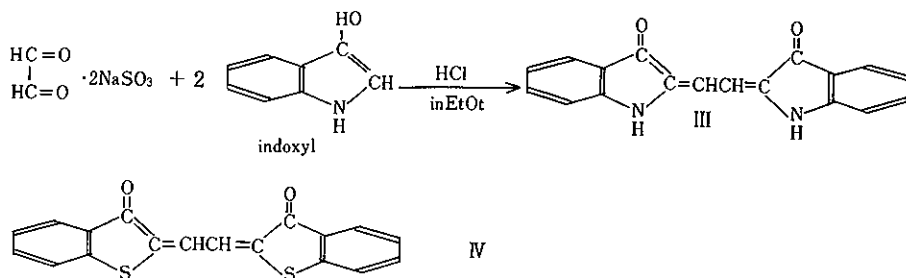


図 6-9

おわりに

まだ漏れている文献があるとはいえ、グリオキサールの化学の概要は掴めたように思う。極めて単純な化合物でありながら反応性が高いため、図 6-1c に示したように、結構複雑な化合物も与える。私達も、もう少しこれを使った反応を続けたいと思っている。

引用文献

- 1) C. Harries and P. Temme, *Ber.*, 1907, 40, 165.
- 2) P. Friedlander and F. Risse, *Ber.*, 1914, 47, 1919.
- 3) H. Homolka, *Ber.*, 1921, 54, 1393.
- 4) H. Pauly and H. Sauter, *Ber.*, 1930, 63, 2063.
- 5) H. L. Riley and N. Friend, *J. Chem. Soc.*, 1932, 2342.
- 6) E. W. R. Steacie, W. H. Hatcher, and J. F. Horwood, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, 291.
- 7) S. Lenher (E. I. du Pont), U. S. P. 1,988,455 (1935).
- 8) R. Khun and A. H. Cook, *Ber.*, 1937, 70, 761.
- 9) J. E. LuValle and V. Schomaker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3520.
- 10) O. Dischendorfer, *Monatsh.*, 1940, 73, 45.
- 11) F. Weygand, *Ber.*, 1942, 75, 625.
- 12) F. Weygand and K. Henckel, *Ber.*, 1943, 76, 818.
- 13) G. R. Waitkins and C. W. Clark, *Chem. Rev.* 1945, 36, 235.
- 14) F. Weygand, K. Vogelbach, and K. Zimmermann, *Ber.*, 1947, 80, 391.
- 15) G. B. Elion and G. H. Hitchings, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2553.
- 16) W. G. M. Jones, *Nature*, 1948, 162, 524.
- 17) E. Schlittler and J. Müller, *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 914.
- 18) N. Rabjohn, *Org. Reaction*, V, 331 (1949).
- 19) D. R. Stevens, Wilkinsburg, and A. C. Dubbs (Gulf Research & Development), U. S. P. 2,515,909 (1950).
- 20) A. Albert, D. J. Brown, and G. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 1951, 474.
- 21) J. G. Erickson, *J. Amer. Soc. Chem.*, 1952, 74, 4706.
- 22) I. S. Bengelsdorf, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 3138.
- 23) J. P. Wibaut and H. Boer, *RECUEIL*, 1955, 74, 243.
- 24) N. G. Gaylord, *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 547.
- 25) A. R. Ronzio, T. D. Waugh, *Org. Syn. Coll. Vol. III*, 438 (1955).
- 26) F. S. H. Head, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1036.
- 27) F. S. H. Head, *J. Textile Inst.*, 1958, 49, T345.
- 28) A. Rosenthal and A. Zainochkovsky, *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 2277.
- 29) J. P. Wibaut and J. W. P. Boon, *Helv. Chim. Acta*, 1961, 44, 1171.
- 30) E. Bernatek and C. Frengen, *Acta Chem. Scand.*, 1961, 15, 471.
- 31) 森元五良, 川面博司, 吉江洋, 日本化学雑誌, 1961, 82, 1464.
- 32) J. C. Bevington, *British Plastics*, 1962, 35, 75.
- 33) A. J. Fatiadi and W. F. Sager, *Org. Syn.*, 42, 90 (1962).
- 34) R. G. Jones, and K. C. McLaughlin, *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, 824 (1963).
- 35) T. Brady and R. O'Neal, *Polym. Lett.* 1964, 2, 647.
- 36) J. C. McGowan, J. M. Anderson, and N. C. Walker, *Recueil*, 1964, 83, 597.
- 37) G. L. Tong, W. W. Lee, and L. Goodman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5664.
- 38) W. T. Brady, H. R. O'Neal, *J. Polym. Sci., Part A*, 1965, 3, 2337.
- 39) G. L. Schmir and L. A. Cohen, *Biochemistry*, 1965, 4, 533.
- 40) S. L. Vail, R. H. Barker, and P. G. Memmotto, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 2179.
- 41) B. S. Thyagarajan, K. K. Balasubramanian, and R. Bhima Rao, *Can. J. Chem.*, 1966, 44, 631.
- 42) E. C. M. Coxworth, *Can. J. Chem.*, 1967, 45, 1778.
- 43) J. Clark, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 1543.
- 44) L. F. Fieser and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1967, John Wiley and Sons, Inc.

- 45) A. Albert and H. Yamamoto, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2289.
- 46) P. Ferruti, A. L. Serge, and A. Ferem, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2721.
- 47) P. M. Quan, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3937.
- 48) B. Pesetsky and N. R. Eldred, *Tetrahedron*, **1969**, 28, 4137.
- 49) E. B. Whipple, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7183.
- 50) P. Ferruti, A. Fere, L. Zetta, and A. Bettelli, *J. Chem. Soc.*, **1971**, 2984.
- 51) G. H. Whitfield, R. Johnson, and D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 95.
- 52) S. Coffey, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", pp. 170-171, 1973, Elsevier Scientific Publishing Company.
- 53) 海外技術研究所編, "既存化学物質データ要覧, 第1巻(1974年版)"
- 54) R. W. Layer, *J. Heterocyc. Chem.*, **1975**, 12, 1067.
- 55) S. Gautam, R. Ketcham, and J. Nematollahi, *Synth. Commun.*, **1979**, 9, 863.
- 56) J. B. Trecek and G. L. Wiesner (American Cyanamid), U. S. P. 4, 258,216(1981).
- 57) 清浦忠光, 公開特許公報(三井東圧化学), 昭58-59,933(1983).
- 58) G. Mattioda, B. Metivier, and J. P. Guette, CHEMTECH, **1983**, August, 478.
- 59) 野尻直弘, 横井隆, 公開特許公報(三菱油化), 昭58-203,928(1983).
- 60) 羽勢忠晴, 荒柴伸正, 公開特許公報(三井東圧化学), 昭59-55,846(1984).
- 61) 野尻直弘, 横井隆, 公開特許公報(三菱油化), 昭59-46,237(1984).
- 62) 日合淳彦, 北野信宏, 井上初男, 日花美幸, (三井東圧化学) 昭60-199,846(1985).
- 63) 日合淳彦, 北野信宏, 寺崎寛志, 井上初男, 日花美幸, (三井東圧化学), 昭60-100,533(1985).
- 64) Yoshiaki Toyoda, Kazuo Wakimura, Tadaharu Hase, and Nobumasa Arashiba (三井東圧化学), U. S. P. 4,555,583(1985).
- 65) 中島和久, 有機合成化学, **1986**, 44, 375.
- 66) E. Tauer, K.-H. Grellmann, E. Kaufmann, and M. Noltemeyer, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 3316.
- 67) P. Maravigna, *J. Polym. Sci., A : Polym. Chem.*, **1988**, 26, 2475.
- 68) 青井隆人, 青井元次郎, 浜本俊一, 公開特許公報(宇部興産), 昭63-223,020(1988).
- 69) A. R. Katritzky, Wei-Qiang Fan, Cong Fu, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3209.
- 70) T. Kito, K. Yoshinaga, M. Yamaye, and H. Mizobe, *J. Org. Chem.*, **1991**, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3336.
- 6) P. Mayer, *Z. Physiol. Chem.*, **1903**, 38, 144.
- 7) O. Hinsber, *Ber.*, **1908**, 41, 1367.
- 8) A. Harden and D. Norris, *Proc. R. Soc.*, **1911**, B54, 492.
- 9) G. Reddelilen, *J. Prakt. Chem.*, **1915**, [ii], 91, 225.
- 10) G. T. Morgan and W. Ledbury, *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 2893.
- 11) J. Miksic, A. Rezek, and Z. Pinterovie, *J. Prakt. Chem.* [2], **1930**, 127, 189.
- 12) S. Lenher, U. S. P. 1,988,455(1930).
- 13) G. B. Kistiakowsky and S. Lenher, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 3785.
- 14) R. Spence and G. B. Kistiakowsky, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 4837.
- 15) H. L. Riley, J. F. Morley, and N. Friend, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1875.
- 16) Imperial Chem. Ind., Fr. P. 734,537 (*Chem. Abstr.*, **1933**, 27, 999).
- 17) 同上 Ger. P. 574, 162 (*Chem. Abstr.*, **1933**, 27, 3486).
- 18) Bracet and Moulton, *J. Amer. Chem. Soc.* **1941**, 63, 868.
- 19) Gardner, U. S. P. 2,366,724 (*Chem. Abstr.*, **1945**, 39, 2767).
- 20) J. W. Cornforth and H. T. Huang, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 731.
- 21) *Helv.*, **1949**, 32, 1934.
- 22) J. F. Bohmfalk, R. W. McNamee, and R. P.
- 23) Berry, *Ind. Eng. Chem.*, **1951**, 43, 786.
- 24) W. H. Brown and G. F. Wright, *Can. J. Chem.*, **1957**, 35, 236.
- 25) K. Dimroh and U. Pintschovius, *Ann.*, **1961**, 639, 102.
- 26) Fr. P. 1,445,385(1965).
- 27) D. J. Brown, B. T. England, and J. M. Lyall, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 226.
- 28) E. C. M. Coxworth, *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 1092.
- 29) E. Bernatek et al., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 1229.
- 30) P. A. Laurent and L. Bearn, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1978**, 83.
- 31) A. R. Bulter and E. Leitch, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1978**, 103 & 106.
- 32) 高木建次, 横井隆, 公開特許公報(三菱油化), 昭57-130,947(1982).
- 33) 高木建次, 横井隆, 公開特許公報(三菱油化), 昭57-188,539(1982).
- 34) L. A. Reed, D. A. Charleson, and R. A. Volkmann, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 343.

その他の未調査文献

- 1) H. Debus, *Ann.*, **1858**, 107, 199.
- 2) J. Brown, *J. Chem. Soc.*, **1887**, 51, 638.
- 3) O. Hinsberg, *Ber.*, **1891**, 24, 3235.
- 4) O. Hinsber and J. Rosenzweg, *Ber.*, **1894**, 27, 3253.
- 5) R. S. Morrell and J. M. Crofts, *J. Chem. Soc.*, **1902**, 81, 674.

工学的観点からのクロマトグラフィー法の最近の動向

京都大学 工学部 化学工学科 助教授 加藤 滋 雄

1. はじめに

気相—固相あるいは液相—固相間の分配の差を利用する分離法として、吸着やクロマトグラフィーが広く用いられている。カラムクロマトグラフィー法は、充填吸着剤（固定相）を充填したカラムに、いくつかの成分を含む試料を少量負荷し、ここにこれらを含まない流体（移動相）を連続的に供給すると、固定相への溶質の分配の差によって、カラムからの流出時間（保持時間）が異なり、各成分に分離される。この方法は分析にも、工業的分離にもよく利用されるため、分離度の改善や操作を効率化するために、様々な吸着原理や形態の吸着剤の開発が行われている。ここでは工学的観点から、分離特性の評価と、分離効率の良い新規分離剤の開発、ならびに免疫吸着剤の特性について述べる。

2. クロマトグラフィー分離特性に影響を与える因子¹⁾

クロマトグラフィーの分離特性は図1に模式的に示す

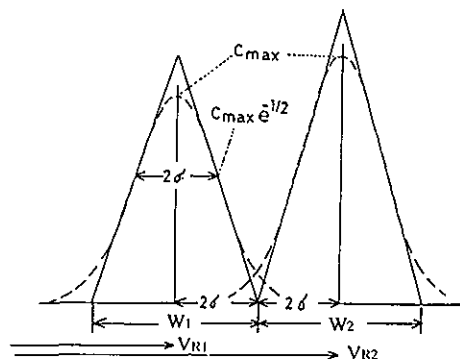


図1. 溶出曲線模式図

ように隣接ピーク間の分離の度合いとして表され、分離度Rが使われる。

$$R = (V_{R2} - V_{R1}) / [(W_1 + W_2) / 2]$$

分離を良くするためには、*固定相への分配係数の差を大きくしてピーク間距離($V_{R2} - V_{R1}$)を長くする、*各ピークの幅($W_1 + W_2$)を狭くすることが必要である。前者は分離対象と充填固定相との相互作用で決まるので充填吸着剤の選択の問題であり、後者は操作条件と充填吸着剤の物理的性状で決まる。この他移動相流速、吸着容量、カラム径などが処理容量に影響する。分離に影響する因子をまとめると図2のようになる。

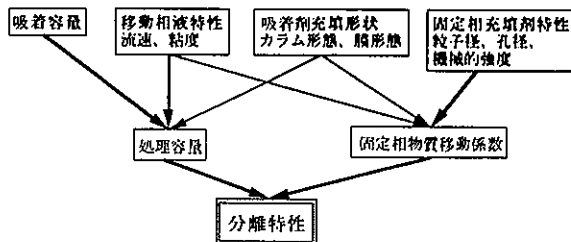


図2. クロマトグラフィー分離特性に影響する因子

ピーク幅は一般に理論段モデルで解析され、図1のWは理論段数N、カラム長さZ、理論段相当高さHETPを用いて

$$W = 4 V_R / \sqrt{N} = 4 V_R \sqrt{HETP / Z}$$

で与えられ、理論段数の大きいほど、すなわちHETPが小さいほど幅が狭くなり、分離が良くなる。HETPと移動相液線速度u、充填粒子径 d_p 、充填粒子内溶質拡散係数 D_L の関係は液体クロマトグラフィー操作条件では

$$HETP = A d_p + B d_p^2 u / D_L$$

となることが知られている。このことから、粒子径が小さく、粒内拡散係数の大きい充填体、すなわち充填体内物質移動係数の大きいものを用いれば高い分離能が得られることになる。液流速を上げると分離能が低下するが、処理容量を増すためには高液流速での操作が必要で

あり、特に工業的分離では重要な問題となる。

一方アフィニティクロマトグラフィーや一部のイオン交換クロマトグラフィーなどのように、吸着剤を充填したカラムに分離目的物質を選択的に飽和近くまで吸着させた後、条件を段階的に変えてカラムから溶出・回収する操作の場合は、図3に模式的に示すような、カラムからの溶質の溶出曲線、すなわち破過曲線の形状が問題となる。この場合も、物質移動係数が大きいほうが破過曲線の形状は急峻となり、破過点までのカラム吸着容量の利用率が高くなり有利である。また、液流速を上げると破過曲線がなだらかとなり、分離特性が悪くなる。

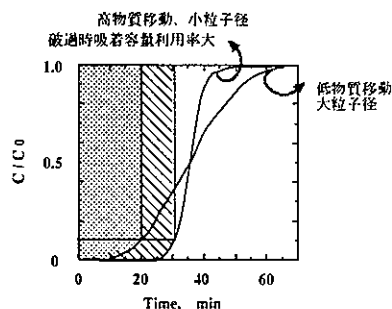


図3. 破過曲線の形状と吸着剤利用効率

このように、いずれのクロマトグラフィー分離においても、高速でも高分離能を得るためには、圧力損失が小さく、物質移動係数の大きい吸着剤の開発が必要であり、そのいくつかの方向を紹介する。

3. 高分離性能吸着剤の展開

クロマトピークの広がり主として吸着剤内への溶質の拡散抵抗に起因するので、これを減少させる微小粒子径の高速液体クロマトグラフィー担体のほか、非多孔性吸着剤、膜状吸着剤も拡散距離が短く、抵抗が小さいので、種々開発されている。また、圧力損失や操作液流速も操作性や効率に大きく影響するので、その観点からの検討も行われている。

a) 非多孔性吸着剤

非多孔性の充填吸着剤を使用すれば、粒子内拡散抵抗が存在しないので、それに起因する分散は生じない。しかし、粒子表面にしか溶質が吸着されないので、充填体積あたりの吸着容量が小さく、これを多孔性のものと同等にするためには、比表面積を大きく、すなわち粒子径を数 μm 程度にしなければならず、圧力損失が大きく、工業的分離には適用が困難な現状である。

b) パーフュージョンクロマトグラフィー

微小粒子径の吸着剤を用いると粒子内拡散抵抗は減少するが、圧力損失が増加する。この問題を解決する1つの方法としてパーフュージョンクロマトグラフィーが提案されている。図4に示すように、多孔性充填吸着剤粒子内部の細孔の部分に流体が流れ得るような構造を有している。この細孔から、さらに分子拡散によって移動するミクロな細孔が存在し、このミクロな細孔へ溶質が拡散するために拡散距離が粒子径に比べて短く、高い物質移動係数と吸着容量を示す。したがって、図4左側に模式的に示すように、拡散抵抗はHPLC吸着剤に近く、吸着剤径そのものは従来のものに近いため圧力損失は比較的小さい吸着剤となり、高液流速で高い分離性能が得られる。

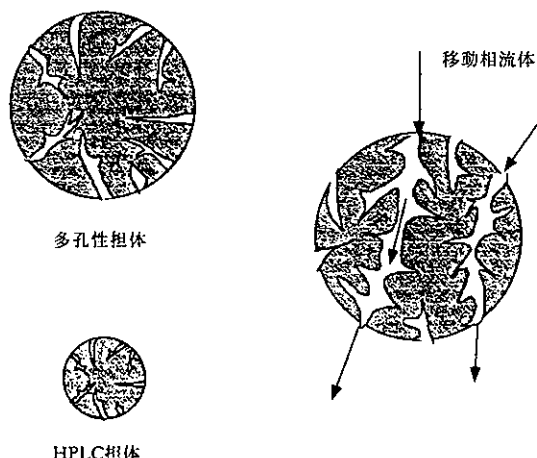


図4. 多孔性担体, HPLC 担体

パーフュージョンクロマトグラフィー担体

通常のオープンカラムの液線速度はただか数百 cm/h であるが、このクロマトグラフィーでは3600 cm/h でも、低液流速の場合と変わらない良好な分離結果が得られると報告されている。²⁾ このため、2~3分で分離が完了するので、オンサイトでの検出、制御などに有効である。このような吸着剤は分析用として開発されたものであるが、分取用にも用いられ始めており、カラム直径数 cm のものが利用される。

c) 膜状吸着剤

限外濾過膜のような多孔性膜の細孔内に吸着部位を設ければ、溶質の拡散距離が短く、拡散抵抗の小さい吸着剤となる。イオン交換やアフィニティクロマトグラフィーなどの吸着モードのクロマトグラフィーに対して特に有効な吸着剤の形態であり、また膜厚を充填カラムに比

べてはるかに薄くできるので圧力損失も小さい。しかし、吸着容量はあまり大きくなく、中空糸膜モジュールとするほか、シート状の膜をスパイラル状にして、その半径方向に液を流し、吸着容量を増すなどの工夫がなされている。この膜状の装置形態は、希薄な溶質を高液流速で処理するのに適しており、バイオ生産物などのアフィニティクロマトグラフィー分離への適用がはかられている。

1例として、IgGの分離を、プロテインAをリガンドとして結合した膜状吸着剤で分離した結果を表1³⁾に示す。

表1. プロテインA結合膜によるIgGの分離
(IgG濃度 0.05 mg/ml 膜体積 0.2 ml)

液供給速度 ml/min	膜内液滞留時間 s	IgG 回収率 %
0.25	36	90
0.50	18	90
2.5	3.6	80

吸着剤中の平均滞留時間はパーフュージョンクロマトグラフィーの場合とほぼ同程度で、高速処理でもやはり高い回収率が得られている。

4. 吸着剤特性の分離性能への影響の検討例

アフィニティクロマトグラフィーによる分離を例として、吸着剤の特性と分離効率の関係を示す。先に述べたように、物質移動係数の大きい(粒子径が小さい、吸着剤細孔が大きいなど)吸着剤が、破過曲線が急峻となり有利であり、一方処理容量の点から液流速を大きくすることが必要である。カラムへの供給液流速は、充填吸着剤の圧密によって制限されることが多い。多糖類などの圧密を起こしやすい吸着剤では、充填高さに応じていくらか流入圧力を増しても液流速が増加しなくなる現象が生じる。このため、操作に時間がかかり、処理能力が低下することになる。

これらのことから、機械的強度が高くて供給液流速を大きく取れ、かつ溶質の粒子内物質移動係数の大きい吸着剤を用いれば効率的に分離が行なえることになる。図5にリガンドとして抗ウシ血清アルブミン(BSA)抗体を同一吸着容量になるように結合した3種の吸着剤を、同じサイズのカラムに充填したときの、BSA精製速度を比較して示す。⁴⁾ 多糖類系吸着剤(粒子径100 μ m)は圧密のため、液供給速度が非常に低い値に抑えられ、効率が悪い。合成樹脂系吸着剤(粒子系70 μ m)では、圧密は起こし難いが、粒子径が大きく物質移動係数が小さいため、ある液供給速度以上になると、破過曲線の形状がな

だらかになるために、かえって効率が低下する。これらに対して微小粒子径(粒子径30 μ m)のシリカ吸着剤では、高液流速で極めて効率的な精製が行なえる。このように、微小粒子径の吸着剤を用いることによって、分離能、効率ともに高い操作が可能となる。

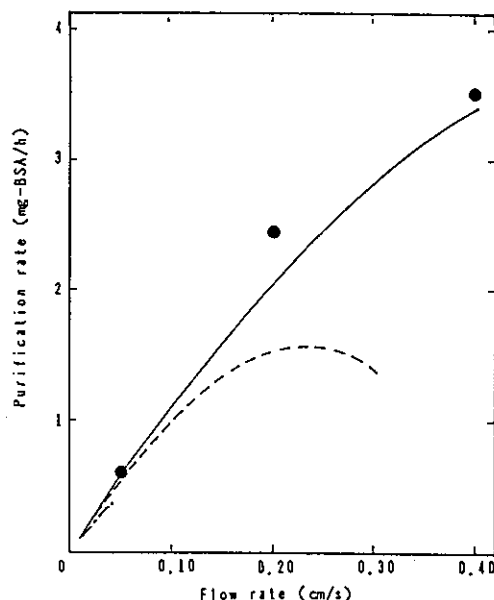


図5. 抗BSA抗体によるアフィニティ
クロマトグラフィー精製効率
----- 多糖類系吸着剤
..... 合成樹脂吸着剤
————— シリカ吸着剤

5. 高選択的リガンドとしての抗体の抗原結合特性

抗体の様々な抗原に対する特異的な認識は分離、分析に広く利用されている。その認識機構を知り、環境条件に対する依存性を知ることは、分離、分析を効率的に行なうために必要であるとともに、生体の分子認識を模したリガンドを開発することにもつながる。ここでは10残基程度のペプチドを用いて、抗原の特性と、それによって産生される抗体の抗原吸着挙動の関連の検討を行なった例について述べる。

タンパク質の抗原決定基は1次配列上の連続した部分も、離れた部分も含むが、数十残基の範囲を認識する。このことから特性の異なるペプチドを免疫して得た抗ペプチド抗体の吸着挙動は、その特性を反映すると考えられる。図6に示すような10-11残基のペプチドに対する抗体の吸着量のpHやイオン強度依存性を測定した。P1はミオグロビンの一部で中性付近にpK値を有する

His を 3 残基含み, P2 は TMV コートタンパク質の一部で末端以外は荷電がなく, P3 はシトクロム c の一部で多くの荷電アミノ酸を含んでいる。これらの吸着挙動を図 7, 8 に示す。⁵⁾ P3 はイオン強度の増加とともに吸着量が減少したが, これはこのペプチド-抗体間相互作用に荷電残基が影響していると考えられる。P1, P2 ではイオン強度は吸着量にあまり影響しなかった。pH 依存性については, pK が 6 の His を 3 残基含む P1 の吸着量は, pH 5-6 付近で他のペプチドと比べて急激に低下した。この付近で His の荷電状態が変化することが影響しているものと思われる。荷電残基を持たない P2 は pH の影響を最も受けにくかった。

これらの結果から, 抗原の特性が抗原-抗体結合特性に大きな影響を与えているといえる。したがって, 免疫する抗原を適当に選択することによって, 得られる抗体の吸着平衡挙動をある程度予測することができる。たとえば, 荷電残基や中性 pH 付近で荷電状態の変化するような部分を含む抗原を免疫すれば, pH やイオン強度の変化によって抗原と解離しやすい抗体が得られるといえる。このような方策はアフィニティクロマトグラフィーに適したリガンドを得るのに有用である。

Peptide 1 (P1)

Ile - His - Val - Leu - His - Ser - Arg - His - Pro - Gly

Peptide 2 (P2)

Ser - Gly - Leu - Val - Trp - Thr - Ser - Gly - Pro - Ala - Thr

Peptide 3 (P3)

Ile - Lys - Lys - Lys - Thr - Glu - Arg - Glu - Asp - Leu

図 6. 免疫に用いたペプチド

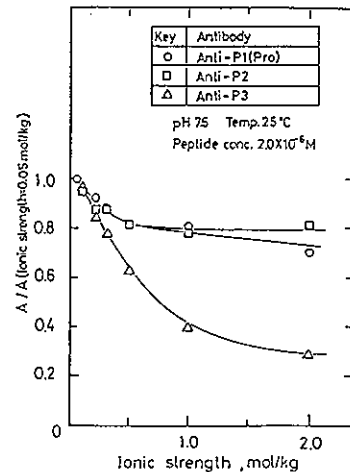


図 7. ペプチド吸着容量に及ぼすイオン強度の影響

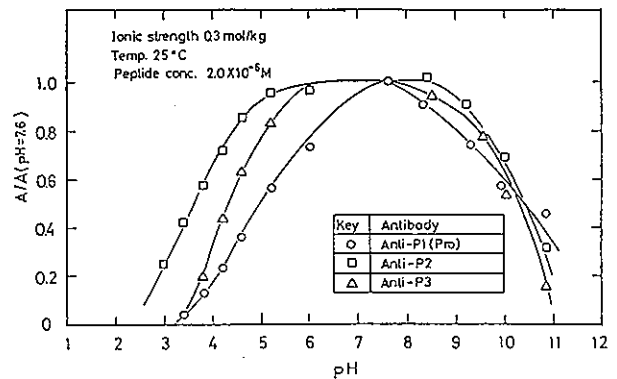


図 8. ペプチド吸着容量に及ぼす pH の影響

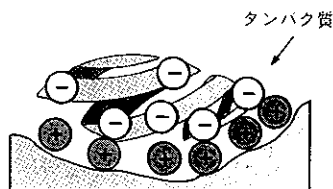
引用文献

- 1) 加藤, 谷垣, 新田著「分離工学」オーム社 (1992).
- 2) Noubar, B. et al., Bio/Technology, 8, 203 (1990).
- 3) Brandt, S. et al., *ibid.*, 6, 779 (1988).
- 4) Kamiya, Y. et al., J. Ferm. Bioeng., 69, 298 (1990).
- 5) Kondo, A. et al., Biotech. & Bioeng., 35, 146 (1990).

Superformance®

バイオクロマトグラフィー用イオン交換充填剤

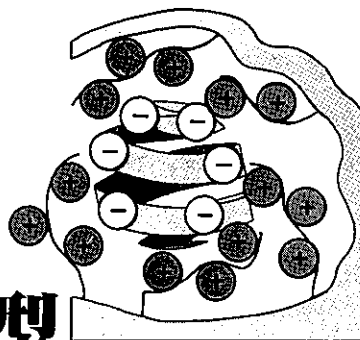
バイオクロマトグラフィーに
新しい充填剤



従来のイオン交換体

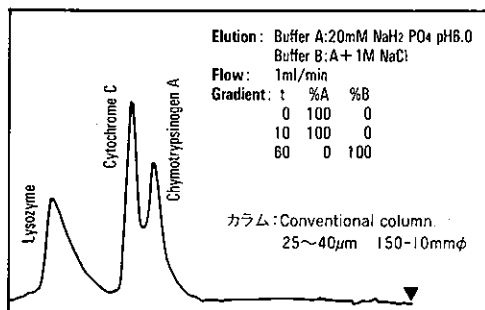
テンタクル型

イオン交換体

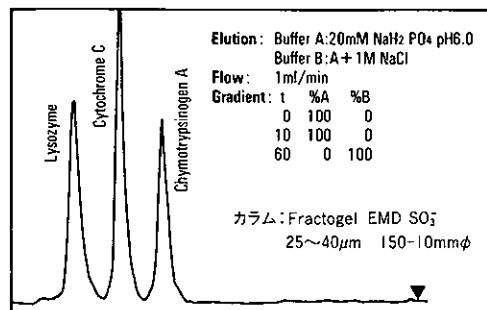


テンタクル型充填剤と一般的な充填剤の分離性能比較

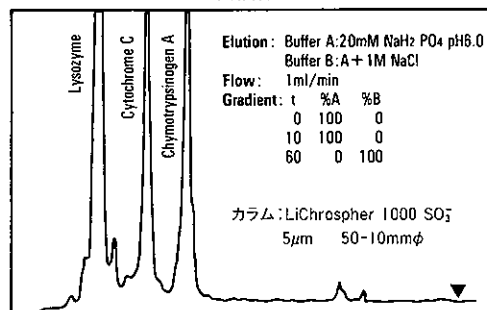
一般的な強カチオン交換体



テンタクル型強カチオン交換体



テンタクル型強カチオン交換体



Reagents

MERCK

高い試料負荷量

一般的なイオン交換充填剤に比較し、単位面積当りのイオン交換基導入量が多い為、4~5倍の負荷能を有します。

高い回収率

触手様のイオン交換基を介して試料が吸着される為、基材と試料の間に相互作用が生じません。この為、貴重な試料を損失することなく回収することが可能です。

高い分離能

基材と試料の間に相互作用が生じないため、テーリングせず良好な分離が得られます。

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(3663)7631
541 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796

くすりの文化交流(23)

— 宇宙は秘密 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

日本ウナギの産卵場の世界的発見

表題につきまして、はからずも、九州大学農学部教授・農学博士・日本水産学会副会長の杉澤靖男先生より、本誌編集部長を介して、近著の学会誌をお送り頂きました御芳情に厚く御礼を申し上げます。

御懇書によりますと、小文を御愛読下さいます由で、感謝の至りでございますが、本誌145号、No. 3の小文(2)に、“日本産うなぎの産卵場不明”の記載につきまして、昨年の第5次学術調査による世界的発見の壮举を御教示頂きまして、心から深謝申し上げます。

塚本勝巳氏高著“EEL CRUTSE” 1991. OCEAN RESEARCH INSTITUTE から、日本人が年間10万トンも蒲焼にして食べているウナギの生態を探る興味津々の一端を引用させて頂く。

我国におけるウナギ産卵場の大規模な調査は、1973年の白鳳丸による第1次ウナギ航海にはじまり、1986年まで4回の調査が行われた。

第5次ウナギ航海は、東京大学海洋研究所の諸先生を初めとする学究の方々が研究調査万端を整え、1991年6月14日、新装の研究船、白鳳丸で晴海を出港して壮途についた。

精細な学術調査の記録は省略して、興味津々の結論を略述させて頂くと、7月1日未明、今航海初のウナギ・レプトケファルスの子魚が採集された。10mm前後の透明なカンナクずのようなもので、舞い散る桜の花びらのような錯覚をおぼえたといわれる。

広漠たる洋上を137回曳網して、800尾以上の子魚を採集された。分布状態は、北赤道海流の北緯12~19°、東経131~137°の間で子魚が採集され、他の場所では採れなかった由である。

親ウナギは東アジアからはるばる2千kmの海洋を回遊して、この地点で産卵する世界的発見の学界への貢献度は計り知れない。

それにしても花びらのような可憐な子魚が、本能的に2千kmの未知の大洋を回遊しつつ成育して、栄養資源の

蒲焼にされる自然の運命や地球の神秘に計り知れない愛着を覚えずにいられない。

御高教を戴きました杉澤靖男先生、塚本勝巳先生に厚く御礼を申し上げます。

天然痘禍小史

昭和59年(1984)に発表された日本人の平均寿命は、男が74.54歳、女は80.18歳で、世界一の長寿国となった。

これより約90年余りさかのぼって、明治24~31年(1891~1898)に行われた第1回生命表によると、男は42.8歳、女は44.3歳で、人生50年には及ばない。更に明治18年(1885)には男は32.75歳、女は35.21歳に低下している。

平均寿命の基準は、乳幼児の死亡率によるので、栄養や医療衛生面の低劣な時代には、抵抗力の弱い乳幼児が必然的に狙われ易かった。

ところで、WHOは1979年(昭和54)10月26日、人類の敵、天然痘を永遠に地球上から追放したことを世界に宣言した。

天然痘がインドに発現したという伝説は、B.C. 6世紀、疫病で斃れた無数の奴隷の死者が路傍を埋める惨状を見るに忍びず、釈迦がインドの王族の家を出て、衆生(一切の生物)救済のため、宇宙の真理を探求し、仏教の開祖となったといわれる。

釈迦が祇園精舎で説法したインド哲学に基づく病理説は、宇宙の現象に調和する合理性が、今日の生命科学の原理に一脉通じる説得力を持っている。

3世紀に仏教がインドから西と東へ伝播する経路で、伝染力の極めて強烈な病原体ウィルスが蔓延した。日本には6世紀頃、仏教伝来とともに潜入して、風土病のように流行を繰り返した。

史に記載されたのは、天平7年(735)に瘡を發し、高熱、激痛の症状から、“^{あぶさが}豌豆瘡”と呼ばれた。抵抗力の弱い幼児の死亡率が高く、九死に一生を得ても、失明や醜い痘痕(あばた)が運命を狂わせた。

特に天平9年(737)の大流行の時には、高官が死に絶え、百官悉く患ひ、政務を停止する大異変で、民の死者

は数知れずという惨状を呈した。朝廷は食養生を訓示し、大黃、黃連等の煎薬を勧めたが、庶民は薬を用いず、もっぱら厄除けに杜寺に祈願する風習が根強かった。

イギリスの外科医、E. ジェンナーが、牛痘にヒントを得て発明した種痘法は、奈良時代から1,000年も経った1796年で、江戸中期の天明6年であった。

その画期的な発明を初めて日本人に教えたのは、それから28年後の文政6年(1824)、オランダ貿易随員の医師として来日したドイツ人のP. F. Sieboldであった。シーボルトはオランダ本国の内命で、日本の広範な資料収集の代償として、私設の鳴滝塾で、日本の熱心な蘭方医たちが提供する資料の代償として、種痘の原理と方法を教授した。シーボルトが持参した牛痘苗はすでに腐敗して効果はなかったが、熱心な門人の伊東玄朴、戸塚静海らの蘭方医に、原理を懇切に教授して感銘を与えた。

日本で最初に種痘を実施した先覚者は、英邁な佐賀藩主鍋島直正である。領民の天然痘禍の惨状救済を実施するために、嘉永2年(1849)バタビアから新鮮なワクチン(痘苗)を取り寄せるとともに、侍医の蘭方医を長崎の蘭館に派遣して、医師のモーニケに種痘の施術の方法を学ばせた。

藩主直正は英断をもって、最初に幼い世嗣に種痘を侍医に命じて、領民に範を示した。牛の痘苗の接種に逡巡した領民も、藩主の温情ある決断に畏服して接種し、悪疫追放の範を示した。

この画期的な種痘の治療効果は、各地の蘭方医の共感と呼び、慎重に新鮮な痘苗の入手に力を注いだ。

東京大学医学部の発祥

江戸ではシーボルト門下の伊東玄朴らの蘭方医が率先して、82名が醸金するとともに、安政5年(1858)神田お玉ヶ池に種痘館(史跡)を創設して、江戸市民の種痘を開始した。

この疫病救済の挙が、後年、東京大学医学部創立の起原となっている。

当時の医療はもっぱら漢方の伝統が根強く、牛痘苗接種を拒否する庶民の啓蒙が先決であった。

そのような医療の伝統は、宮廷や幕府の侍医も漢方医が任用されていたから、蘭方の牛痘接種の普及は前途多難の出発点であった。

時あたかも、近代文明の進んだ米欧諸国は、日本の植民地化を画策して強請し、すでに和親条約を締結したが、更に通商条約を強硬に迫られていた。

しかし、朝廷の勅許を得られぬ危機感から、幕府の大老、井伊直弼は世界の大勢を察知し、一身を犠牲にする決断をもって、勅許を待たず、安政5年(1858)相次い

で、各国が強請する通商条約に調印を決行した。果たして、国論が尊皇攘夷と開国佐幕に二分して血闘が展開されるとともに、翌万延元年(1860)3月、井伊大老は桜田門外で非業の最期を遂げた。

そのような争乱の中で、將軍家定が重態に瀕したが、漢方侍医は手の施しようがなく、幕府は決断をもって、伊東玄朴ら数名の蘭方医を侍医に任用して、医療の改革を図った。

これを機に万延元年、幕府は伊東玄朴らが主宰する私設種痘館を接収して、幕府直轄の種痘所として公認するとともに、種痘の普及に主力を注いだ。

翌文久元年(1861)、種痘所を西洋医学所と改称して、牛痘接種と西洋医薬の学修を目的とした。

明治戊辰(1868)の変革によって、政権を獲得した新政府は、五箇条御誓文の近代化の信条に基づいて、後進性の脱却を図った。旧幕の西洋医学所を接収して、官立の医学校とし、ドイツ医薬学を導入して、保健衛生の向上を図り、栄養増進、伝染病撲滅などの近代化に力を注いだ。

明治9年(1876)本郷の新校舎に移った東京医学校は、近代国家の最高学府の実績が認められた。神田一橋の開成学校の法学・理学・文学の三学部と合併して、近代日本最初の官立総合大学創立の機運が熟成するに至った。

明治10年(1877)4月12日、文部省布達第二号により、東京医学校と東京開成学校が合併して、医学部・法学部・理学部・文学部の4学部で構成される最初の官立総合大学として、東京大学が創設された。

すでに政府は明治3年(1870)4月24日、“種痘法”を公布して普及に努めていた。

近代栄養学の先駆者 J. F. エイクマン

明治政府は青年層に罹患率の高い脚気対策に関心を示し、対策が議論されたが結論に至らなかった。



政府は一策を案じて明治11年(1878)、神田に脚気病院を開設して、漢方と洋方の2部に分け、それぞれ一流の医師に治療の成績を比較させた。世人は漢洋の脚気相撲と評して、成果を興味深く見守ったが、期待外れに終始し廃止された。病因が不明で、従って治療法も不得要領の結果に終始して、明治15年(1882)閉鎖された。

前後して明治11年、内務省衛生局東京司薬場(現国立衛生試験所)に、薬品試験監督として就任したオランダの薬学者J. F. エイクマンは、脚気の原因は栄養の不均衡によって生じるという新しい見解を示した。衛生局の要請を受けた彼は持説を実証するために、日本では画期的な160種の各種食料品の栄養分析を行なって発表した。

エイクマンは青年層の標準保健食料の調査研究を進めるために、協力者を同伴して、陸軍士官学校ほか各学校の寄宿舎や、住込み店員の商店などに出張した。1ヵ月にわたって彼らの3度の食事の綿密な食品分析に熱意と労力を惜しまなかった。

彼の調査報告によると、ヨーロッパの衛生学者17人の調査研究を参照しているが、一例として、ミュンヘン大学のヴォイト教授の選定した保健食料と、エイクマンが調査した士官学校生徒食料との対比(1日量)を次表で示している。

栄養素	ヴォイト氏保健食料	士官学校生徒食料
蛋白質	118 g	83.0 g
窒素	19	13.0
脂肪	56	13.7
炭水化物	500	630.0

表示によって、炭水化物の米を主食とする日本人の食料は、ヨーロッパ人と比較して、蛋白質と脂肪が少ない

〈編集後記〉

今夏は一時期、冷夏のような趣もありましたが、全般的には寝苦しい暑い日や残暑が続いたように思います。

これからは好天に恵まれ、所謂「天高く馬肥ゆる」日が多くなり、夏の疲れを癒す絶好の季節となります。たわわに実った稲の刈取り、瑞々しい果物の収穫等、そこには大地に息づく人間の喜び、生産者だけが味わうことのできる充足感が、われわれの胸にも響いてくるような気がします。運動会が始まるのも今頃からです。耳を

ことを示している。彼はこの試験結果から、日本人の標準保健食料を、1日当り蛋白質96 g、脂肪20 g、炭水化物450 gと算定して報告している。

当時、試験器具や薬品類は輸入品であったが、電気・ガス・水道などは皆無で、アルコールランプや炭火が使用された。そのような実験装置で行われた元素分析などの数値は、後年の完備した実験成果と一致する正確なものであった。

エイクマンの先駆的功績に対して、司薬場の満期を機に明治14年(1881)5月、特に明治天皇に拝謁して慰労の御言葉を賜った。

エイクマンは司薬場を辞任して、東京大学医学部製薬学科(現薬学部)の前任教頭ドイツ人のランガルトの後任として、製薬学、薬剤学の指導のかたわら、未開発の日本産有毒植物成分研究の先端を拓いた。不備の実験装置を克服して、有機化学の領域に多くの世界的業績を発表した。

ケシ科のタケニグサ *Macleya cordata* からアルカロイド・マクレインを抽出して、元素分析を行なった業績を、「薬学雑誌」2-13号に発表した。アセビからアセボトキシシンほか、苺岩からヘリドニン、南天からナンジニンほか、一連の日本産植物研究を集大成した著書によって、日本植物研究の世界的名声を得た。

エイクマンはその間、第一版日本薬局方編纂委員として、殆んど独力で稿本を完成したほか、「日本薬局方註解」の原案も作成した。明治18年(1885)帰国に際し、勲四等が贈られた。ちなみに彼の弟、C. エイクマンは、兄の影響と思われる栄養に関する研究で1929年、ノーベル医学賞を受賞している。

すますと子供達の一途な喚声、躍動感溢れる真摯な姿に接して、知らない間にいつしか童心に返っている自分を見出すことができます。

さて今回は、木藤先生から「グリオキサールの化学」、新しく加藤先生より「工学的観点からのクロマトグラフィー法の最近の動向」、根本先生には引続いて「くすりの文化交流」を掲載させて頂き有難うございました。

読者の皆様方には一層のご愛顧と、この秋を有意義にお過ごしになられるようお祈りしております。〈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2番8号
電話 (03) 3279-1751

編集責任者 松田 三郎 平成4年10月1日 発行