

THE

KANTO CHEMICAL CO., INC.



CHEMICAL TIMES

2004 No.2 (通巻192号)

ISSN 0285-2446

農耕地における残留性有機汚染物質(POPs)の消長	清家 伸康	2
医薬品の一斉分析法の開発 — LC/MS法による解熱鎮痛消炎薬、抗うつ薬の分析 —	篠塚 達雄	6
ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体の合成	湯浅 洋子 渋谷 皓	11
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(6)オットー・フォン・ゲーリケ	原田 馨	22
編集後記		24



農耕地における残留性有機汚染物質(POPs)の消長

Temporal Change of Persistent Organic Pollutants (POPs) in Agricultural Soil

独立行政法人 農業環境技術研究所 研究員 清家 伸康
NOBUYASU SEIKE

National Institute for Agro-Environmental Sciences

1. はじめに

残留性有機汚染物質(Persistent Organic Pollutants, POPs)が、極域の大気、水だけではなく、海棲哺乳類等の野生生物から高濃度で検出され、地球規模で汚染が拡大していることが明らかにされている。そこで、国際的に協調してPOPsの削減、廃絶等を推進するため、2001年5月、「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)」が採択され、我が国は2002年9月に批准した。このPOPsとは、①残留性(難分解性)、②生物蓄積性、③長距離移動性、④毒性、の全ての特性を有する物質と定義されている。現在のところ、非意図的生成物質としてポリ塩化ジベンゾ-*p*-ダイオキシンとポリ塩化ジベンゾフラン(ダイオキシン類)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)の3種類、意図的生成物質としてポリ塩化ビフェニール(PCBs)、DDT、クロルデン、トキサフェン、アルドリリン、デイルドリン、エンドリン、ヘプタクロル、マイレックスの9種類、合計12物質が対象となっている。

この条約では、各国が講ずべき対策として、POPsの製造・使用の原則禁止、排出削減、適正管理及び処理、環境モニタリング等が挙げられ、今後、これらに関する調査研究・技術開発が必要となる。特に、農耕地に関しては、過去にダイオキシン類を不純物として含む農薬が使用されたこと、そして、POPs対象物質のほとんどが有機塩素系農薬であることから、POPsの分布実態を全国規模で明らかにし将来にわたる汚染変動を予測することは、極めて重要である。

(独)農業環境技術研究所では、農耕地土壌を1960年前後から採取・保存している。このような保存試料を用

いた研究は世界でも例が少なく¹⁾、保存試料の分析により、過去の汚染状況の把握、および将来予測を行うことが可能となる。本稿では、水田土壌試料の一部についてPOPsを分析し、濃度及び組成の経年変化について若干の知見が得られたので紹介する。

2. ダイオキシン類

2.1 農薬中ダイオキシン類について

ダイオキシン類の主な起源として、燃焼・焼却過程、PCBsや農薬といった化学製品の製造過程が考えられている。ダイオキシン類を不純物として含む農薬はいくつか挙げられているが、ダイオキシン類の含有量および出荷量から、ペンタクロロフェノール(PCP)製剤とクロルニトロフェン(CNP)製剤に由来するダイオキシン類の推移について考察する。

我が国では、PCPおよびCNP製剤は主に水田除草剤として使用された。PCP製剤は1960年頃から使用が開始されたが、魚介類に対する毒性回避のため、1970年代前半に水田への使用が急減し、1990年に農薬登録が失効した。CNP製剤は1960年代後半からPCP製剤に代わって使用されるようになったが、1996年に農薬登録が失効し、現在は使用されていない。

農林水産省による、両製剤に含まれるダイオキシン類の調査結果を基に、1958年から1994年におけるPCPおよびCNPに由来するダイオキシン類の総量を、両製剤中のダイオキシン類濃度に各年度の国内出荷量²⁾を乗じることにより推定した(図1)³⁾。その結果、1960年代前半はPCP製剤に由来するダイオキシン類で占められ、1960

年後半からCNP製剤に由来するダイオキシン類が増加し、1970年代以降はCNP製剤由来で占められていた。また、両製剤に由来するダイオキシン類の総量は、PCPでは0.84~1,300kg-TEQ(平均120kg-TEQ)、CNPでは50~760 kg-TEQ(平均180kg-TEQ)と算出された。

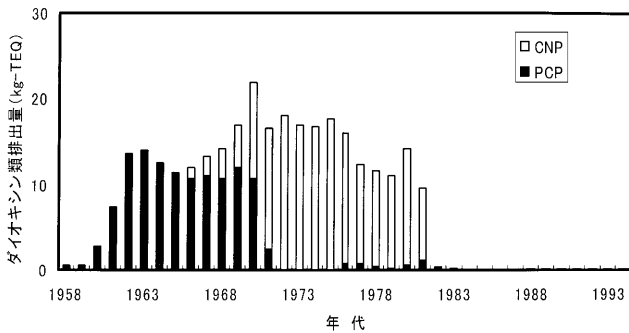


図1 PCP、CNP製剤に由来するダイオキシン類総量の推移

2.2 水田土壌中のダイオキシン類濃度と組成の推移

(独) 農業環境技術研究所で1960年から経年的に保存された全国の水田土壌試料を分析し、ダイオキシン類の消長について解析した。ここでは、5地点の試料を1960年から3年おき、計70検体を分析した結果について報告する。なお、1999年採取試料の分析値は20~130pg-TEQ/g、平均55pg-TEQ/gであり、環境省・農林水産省による農耕地土壌中ダイオキシン類調査結果⁴⁾(5.3~180pg-TEQ/g、平均値44pg-TEQ/g)と比較すると、当該保存試料は、我が国の現在の水田土壌における汚染実態をよく反映しているものと考えられる。

1960年から1999年における5地点の水田土壌中ダイオキシン類濃度(最大値、最小値及び平均値)の推移を

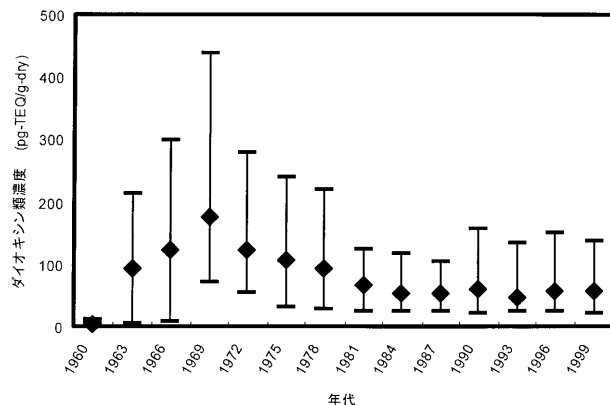


図2 水田土壌中ダイオキシン類濃度の推移

示す(図2)。ダイオキシン類濃度は1960年代初期から急激に上昇し、1970年前後をピークにその後現在に至るまで緩やかに減少している。この結果から、水田土壌においてダイオキシン類濃度が半減するのに、10年以上を要すると推定された。

図3に1960年からのPCPおよびCNP製剤の原体としての出荷量および5地点の水田土壌中OCDDと1,3,6,8-/1,3,7,9-TeCDD濃度の推移を示した。OCDDはPCP製剤中に、1,3,6,8-/1,3,7,9-TeCDDはCNP製剤中にそれぞれ主に含まれる異性体である。OCDD濃度は1960年代後半から1970年前半がピークで、その後減少傾向にある。一方、1,3,6,8-TeCDD濃度は1970年代前半がピークで、その後緩やかに減少している。これらの異性体濃度の推移は、PCPとCNP原体の出荷量の推移と一致している。また、両製剤がほとんど使用されなかった1960年の土壌試料ではダイオキシン類濃度は非常に低い。これらのことから、水田土壌中のダイオキシン類濃度の推移は、両製剤の使用を明確に反映している。

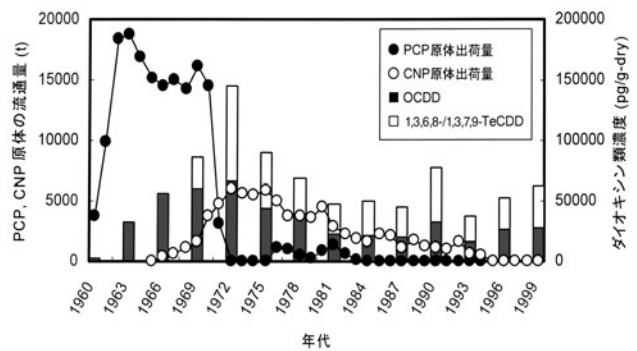


図3 PCP、CNP原体の出荷量および水田土壌中ダイオキシン類(1,3,6,8-/1,3,7,9-TeCDD, OCDD)濃度の推移

次に、水田土壌中ダイオキシン類の組成の推移について、主成分分析を用い検討した(図4)。なお、解析には、水田土壌、PCP、CNP製剤および非農耕地土壌⁵⁾中ダイオキシン類組成のデータを用いた。この図は、水田土壌中のダイオキシン類組成が経時的に変化していることを示している。すなわち、1960年では非農耕地土壌のプロットに近く、主な起源が燃焼・焼却過程で生成されたダイオキシン類であり、以後PCP製剤とCNP製剤の使用により組成が劇的に変化し、1980年代以降は、再び

非農耕地土壌の組成に近づいている。

これらのことから、水田土壌におけるダイオキシン類の消長について、以下のようなことが分かった。

1. PCP、CNP製剤が使用される以前は、燃焼・焼却過程が主な起源である。
2. 1960～1970年代にはPCP、CNP製剤の使用により、ダイオキシン類の濃度および組成が大きく変化した。
3. 1980年代以降は、PCP、CNP製剤の影響が減少し、燃焼・焼却過程で生成するダイオキシン類の影響が増加している。

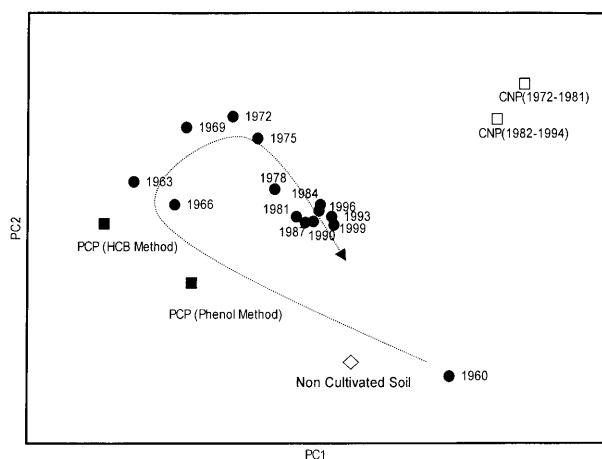


図4 水田土壌中ダイオキシン類組成の主成分得点によるプロット

3. 有機塩素系農薬

POPs条約で対象となっている有機塩素系農薬は、1960年代から1970年代に農薬登録が失効している（DDT、クロルデン、アルドリン、ディルドリン、エンドリン、ヘプタクロル）、あるいは日本では農薬登録されていない（トキサフェン、マイレックス）。本稿では、DDT、POPs対象物質ではないが水田において使用量の多いヘキサクロシクロヘキサン（HCH）、そして、その他の有機塩素系農薬に分類して考察する。

3.1 DDT

図5に水田土壌中のDDT関連化合物（DDTs: p,p' -DDT+ p,p' -DDD+ p,p' -DDE）の濃度の推移を示した。DDTs濃度は1960年代をピークに、その後指数関数的に減少していた。農薬登録失効（1971年）後の1972年

では p,p' -DDD> p,p' -DDT> p,p' -DDEの濃度順であり、 p,p' -DDTの代謝産物である p,p' -DDDがもっとも濃度が高かった。1999年では p,p' -DDD> p,p' -DDE> p,p' -DDTの濃度順であり、DDTsの中で残留性の高い p,p' -DDEの占める割合が増加していることが分かった。

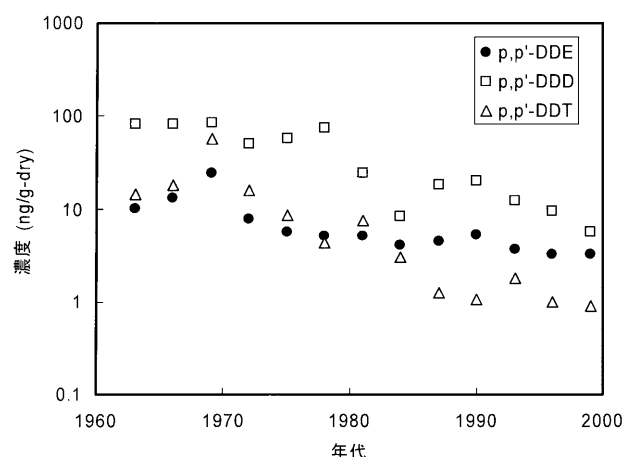


図5 水田土壌中DDT関連化合物濃度の推移

3.2 HCH

HCH異性体（HCHs: α -HCH+ β -HCH+ γ -HCH+ δ -HCH）の水田土壌中濃度は1960年代をピークに、その後指数関数的に減少していた（図6）。飯塚⁶⁾もHCHsは散布終了後2～3年間で急速に減少し、その後は減少が非常に緩慢であることを報告している。農薬登録失効（1971年）後の1972年では β > α > γ > δ 体の濃度順で検出されたが、1990年以降は β -HCHのみが検出された。

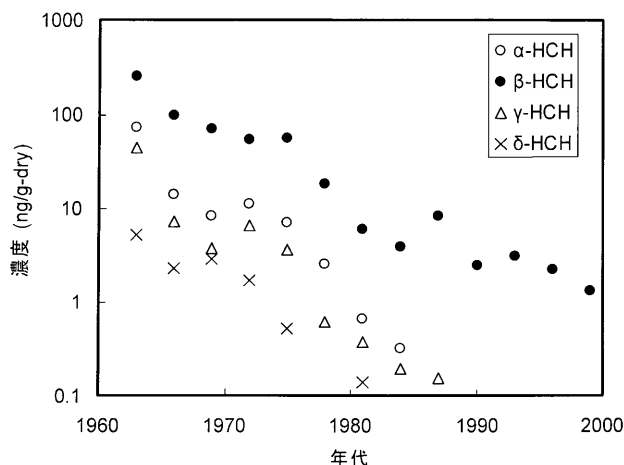


図6 水田土壌中HCH異性体濃度の推移

HCH原体中のHCHs組成は $\alpha:\beta:\gamma:\delta=67:7:1:0.5$ であることから、 α -HCHや γ -HCHの割合が減少し、残留性の高い β -HCHの割合が経時的に増加していることが分かった。

3.3 その他の有機塩素系農薬

図7にアルドリン、ディルドリン、エンドリン (Drins)、HCB、クロルデン (CHLs)の水田土壤中の濃度推移を示した。Drinsではディルドリンのみが検出された。ディルドリンは、HCHsやDDTsと同様に1960年代をピークに、その後指数関数的に減少していた。英国ローザムステッド農業試験場の畑土壌におけるデータでは、ディルドリンの半減期が25年程度⁷⁾とされ、長期に残留するのに対し、本供試土壌では比較的速やかに消失していた。

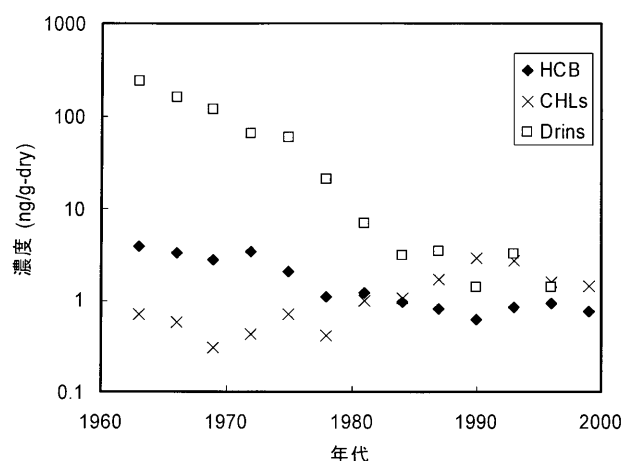


図7 水田土壌中Drins、HCB、CHLs濃度の推移

HCBも1960年代をピークに、その後ゆるやかに減少していた。HCBの起源として、PCPの製造過程が指摘されており、除草剤として使用されたPCP製剤が寄与していると推察される。

CHLsでは、他の有機塩素農薬より濃度は遙かに低いが、1980年代から濃度が上昇し始め、1990年前後をピークに減少傾向にあった。CHLsは1968年農薬登録が失効されたが、白アリ防除剤として1986年まで使用が続いた。このことから、CHLsは大気および水系を介して水田へと移入してきたことが推察される。

4. おわりに

本稿では、保存農耕地土壌中のPOPsの経年変化について一部であるが紹介した。今後、さらにPOPsの分析を進めていくことで、全国規模の年次変動および地理的分布の変動を明らかにすることができる。また、これらの結果に基づき、環境動態モデルを開発し、POPsの全国の農耕地土壌から系外への汚染拡散や将来にわたる汚染変動を明らかにする予定である。

参考文献

- 1) Kjeller et al. : Environ. Sci. Technol., 25, 1619-1627 (1991)
- 2) 日本植物防疫協会:農薬要覧(1958-2000)
- 3) 清家伸康ら:環境化学, 13, 117-131(2003)
- 4) 環境省・農林水産省:平成12年度農用地土壌および農作物に係るダイオキシン類実態調査結果, 2001年8月
- 5) 環境庁:ダイオキシン類緊急一斉調査結果について(平成10年度実施), 1999年9月
- 6) 飯塚宏栄:農業技術研究所報告第35号, 73-82 (1981)
- 7) Meijer et al. :Environ. Sci. Technol., 35, 1989-1995 (2001)

医薬品の一斉分析法の開発

Analysis of analgesic and antipyretic drugs and antidepressant drugs by liquid chromatography/mass spectrometry

— LC/MS法による解熱鎮痛消炎薬、抗うつ薬の分析 —

慶應義塾大学医学部法医学教室 専任講師 篠塚 達雄
TATSUO SHINOZUKA

Department of Legal Medicine, School of Medicine, Keio University

1. はじめに

地下鉄サリン事件、和歌山毒入りカレー事件などにみられるように、犯罪の立件には原因物質(薬毒物)の特定(同定)が大きく関わってくる。最近では使用される薬毒物の種類は多様化しており、法医中毒学領域では中毒原因薬毒物の検索・同定法の開発が大きな課題となっている。中毒事例では極めて多種類の医薬品に基因するものが最も多くみられ、その検索・同定のためには迅速かつ高感度な一斉分析法(スクリーニング法)の確立が必須となってきている¹⁾。

本文では医薬品の一斉分析法として、著者らが検討している液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC/MS法)を用いた解熱鎮痛消炎薬と抗うつ薬の分析例を紹介する。

2. 法医中毒学領域における医薬品の一斉分析

法医中毒学領域では、青酸やヒ素といった今では古典的といえる毒物から覚せい剤などの乱用薬物、医薬品類など、極めて多くの種類の薬毒物が分析対象となっている²⁾。中毒情報センターでは、家庭用品(たばこ関連品、化粧品、洗浄剤等)、医療用医薬品(解熱鎮痛消炎薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬等)、一般医薬品(解熱鎮痛薬、催眠鎮静薬)、農業用品(殺虫剤、除草剤等)、自然毒(植物、きのこ等)、工業用品(化学薬品等)による中毒事例³⁾が報告されている。これらの事例では医薬品(医療用、一般用)によるものが多くを占め、なかでも解熱鎮痛薬によるものが年々増加する傾向にある。また、最近では高齢化に伴い向精神薬の一つ

である抗うつ薬による事例の増加も顕著になってきている(図1)。

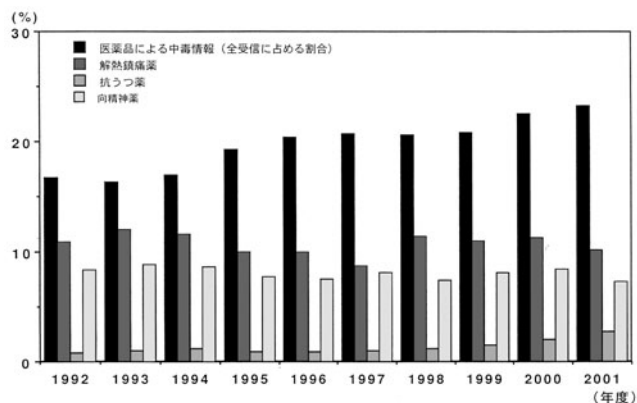


図1 日本中毒情報センター受信報告²⁾
受信件数はすべて一般医薬品と医療用医薬品の合計

薬毒物分析では、試料からの薬毒物を抽出する方法と得られた抽出物を分析する方法との双方について様々な検討が行なわれている。法医中毒学領域における薬毒物分析試料は、一般的な血液や尿だけでなく、時として臓器や硬組織(骨、毛髪等)などが対象となる場合がある。このような分析対象試料に対しては様々な抽出法が考案され試みられている。従来では主として液-液法が繁用されてきたが、最近では簡便な固相抽出法が使用されるようになってきている。さらに、固相マイクロ抽出(SPME)法⁴⁾やモノリス型カラム(マイクロLCの分離カラムとして開発されたものを固相抽出剤として利用するもの)による抽出法⁵⁾も報告されている。これらの抽出法の開発目的は、医薬品類の抽出時に夾雑する生体内の多数の物質の除去であり、対象薬毒物の簡便・迅速な分画にある。分析方法としては、分離能力にすぐれたクロ

マトグラフィーと検出感度・同定能力に優れたマススペクトロメトリー（質量分析）の2種類の手法をオンラインで結合させた機器分析法として、ガスクロマトグラフィー／質量分析法（GC/MS法）、LC/MS法が繁用されている。

3. 解熱鎮痛消炎薬のLC/MS分析

著者は、これまでに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）、ガスクロマトグラフィー（GC）などを用いた解熱鎮痛消炎薬に関する分析法を確立してきた⁶⁻⁸⁾。本文では、16種類の解熱鎮痛消炎薬のLC/MSによる一斉分析法について紹介する^{9,10)}。

3.1 解熱鎮痛消炎薬

解熱鎮痛消炎薬は解熱作用、鎮痛作用を有するとともに抗炎症作用も持つことから、一般には消炎鎮痛剤もしくは解熱鎮痛剤と呼ばれている。解熱鎮痛消炎薬は、薬理学上にはステロイド薬と類似の抗炎症作用を有する薬物であり、化学構造上ステロイド骨格を持たないことから非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs（NSAIDs））とも呼ばれている¹¹⁾。従って、ステロイド薬のような強力な抗炎症作用は有さないが、ステロイド薬のように重篤な副作用も発現しない。NSAIDsは先に述べた抗炎症、鎮痛、解熱作用などが主作用であるが、その他に血漿凝集抑制作用や尿酸排泄作用などもあるので、その適応疾患は幅広く臨床各科におよんでいる。解熱鎮痛消炎薬は大きくは酸性と塩基性に分類される（表1）。塩基性のものは鎮痛作用が酸性薬剤より弱いいため今はあまり用いられなくなっている。酸性薬剤は構造上8つのグループに分類され、同じ

表1 主な解熱鎮痛消炎薬の種類（化学構造に基づく分類）

	大分類	中分類	小分類	主要薬剤（一般名）	
酸性	カルボン酸系	カルボン酸系	サリチル酸系	アスピリン	
			アントラニル酸系	フルフェナム酸、メフェナム酸、トルフェナム酸	
		酢酸系	フェニル酢酸系	ジクロフェナクナトリウム、フェンブフェン	
			インドール酢酸系	インドメタシン、アセメタシン	
			ピラゾロン系	エトドラク	
	エノール酸系	プロピオン酸系	アルミノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、オキサプロジン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、ザルトプロフェン		
			ピラゾロン系	フェルビタゾン、オキシフェンブフェン	
			オキシカム系	ピロキシカム、アンピロキシカム	
		塩基性（非酸性）	メピリゾール		

グループに属する薬物はほぼ類似の薬理作用と副作用を持っている。本文では表1に太字で示すサリチル酸系、アントラニル酸系、フェニル酢酸系の一部及びプロピオン酸系の計16種類の解熱鎮痛消炎薬を分析対象とした。

3.2 OASIS MAX[®]固相カートリッジによる血清からの解熱鎮痛消炎薬の固相抽出¹⁰⁾

血清（内部標準物質を添加）にリン酸および精製水を加え、あらかじめメタノール、水で活性化したOASIS MAX[®] extraction cartridge（1cc用、日本ウォーターズ（株））に適用した。抽出操作はVac-Elut[®]システムを使用し、吸引圧力は15-20mmHgで行なった。5%メタノール-50mM酢酸ナトリウム溶液でカラムを洗浄後、100mMリン酸-アセトニトリル（50:50）で溶出した。溶出液は、窒素気流下で溶媒を留去し、移動相を加えて再溶解した後、LC/MSに注入して分析した。

3.3 解熱鎮痛消炎薬のLC/MS分析例

- 1) 解熱鎮痛消炎薬:表1に示した16種類の解熱鎮痛消炎薬について分析を実施した。
- 2) LC/MS分析の条件:装置:日立M-8000形 LC/3DQ・MSシステム、セミマイクロAPCI法（Negative mode）あるいはSSI法（Negative mode）、ドリフト電圧:40V、カラム:Mightysil RP-18（150×2.0mm i.d., 粒径5 μ m, 関東化学（株））、カラム温度:35 $^{\circ}$ C、UV波長:238nm、移動相:メタノール-10mM酢酸（70:30, v/v）あるいはメタノール-10mM酢酸（90:10, v/v）、流速:0.08mL/min。
- 3) 分析例:16種類の解熱鎮痛消炎薬のLC/MS分析は、Mightysil RP-18カラムで良好な分離分析ができ（表2）、TICおよびマススペクトルでそれぞれ確認・同定が可能であった。LC/MS（セミマイクロAPCI法、negative mode）による16種類の解熱鎮痛薬の検出限界は、0.1-3.0 μ g/mL（S/N=3）であった。表3と表4には、セミマイクロAPCI法（negative mode）とSSI法（negative mode）での解熱鎮痛薬のマススペクトルをそれぞれまとめたものを示した。16種の解熱鎮痛薬は、いずれも擬分子イオンピーク（M+H）⁺を与えた。また、OASIS MAX[®] extraction cartridgeを用いた血清からの16種類の解熱鎮痛薬の抽出は、いずれも良好な回収率を示した（表5）。

表2 主な解熱鎮痛消炎薬の液体クロマトグラフィー/質量分析計による保持時間と検出限界

化合物	移動相*	保持時間(分)**	検出限界 ($\mu\text{g/mL}$, S/N=3)***
アルミノプロフェン	i	19.2	2.9
フェノプロフェンカルシウム	i	17.0	0.1
フルルビプロフェン	i	19.3	0.13
イブプロフェン	i	25.3	2.2
ケトプロフェン	i	10.7	0.4
ロキソプロフェンナトリウム	i	11.6	2.53
ナプロキセン	i	11.6	0.09
オキサプロジン	i	19.3	0.46
ブラノプロフェン	i	7.8	0.33
チアプロフェン酸	i	9.3	2.0
ザルトプロフェン	i	12.6	0.18
フルフェナム酸アルミニウム	ii	9.7	1.54
アスピリン	ii	6.3	0.12
ジクロフェナクナトリウム	ii	8.2	2.0
メフェナム酸	ii	9.1	0.15
トルフェナム酸	ii	10.9	2.11

*移動相: (i) メタノール-10mM酢酸 (70:30)
(ii) メタノール-10mM酢酸 (90:10)

**カラム: MightySil RP-18

***セミマイクロAPCI法: negative mode

表3 主な解熱鎮痛消炎薬の液体クロマトグラフィー/質量分析法によるマススペクトル(セミマイクロAPCI: negative mode)

化合物	分子量	基準ピーク	他のフラグメントイオン
アルミノプロフェン	219	218(M-H) ⁻	172, 202
フェノプロフェンカルシウム	242 (free)	197	241 (M-H) ⁻
フルルビプロフェン	244	198	-
イブプロフェン	206	205(M-H) ⁻	160
ケトプロフェン	254	253(M-H) ⁻	209
ロキソプロフェンナトリウム	246 (free)	244 (M-H) ⁻	201
ナプロキセン	230	170	185
オキサプロジン	293	292(M-H) ⁻	-
ブラノプロフェン	255	210	254 (M-H) ⁻
チアプロフェン酸	260	215	245, 203
ザルトプロフェン	298	253	219
フルフェナム酸アルミニウム	280 (free)	280(M-H) ⁻	-
アスピリン	180	137	124, 93
ジクロフェナクナトリウム	295 (free)	294 (M-H) ⁻	134, 92
メフェナム酸	241	240 (M-H) ⁻	-
トルフェナム酸	262	261 (M-H) ⁻	138, 241

表4 主な解熱鎮痛消炎薬の液体クロマトグラフィー/質量分析法によるマススペクトル (SSI法: negative mode)

化合物	分子量	基準ピーク	他のフラグメントイオン
アルミノプロフェン	219	181	152, 161, 218(M-H) ⁻
フェノプロフェンカルシウム	242 (free)	197	181
フルルビプロフェン	244	199	-
イブプロフェン	206	205(M-H) ⁻	-
ケトプロフェン	254	209	253(M-H) ⁻
ロキソプロフェンナトリウム	246 (free)	268(M+Na) ⁻	201, 132
ナプロキセン	230	185	170
オキサプロジン	293	292(M-H) ⁻	-
ブラノプロフェン	255	254(M-H) ⁻	210
チアプロフェン酸	260	215	203
ザルトプロフェン	298	253	267, 241
フルフェナム酸アルミニウム	280 (free)	218	172
アスピリン	180	137	93
ジクロフェナクナトリウム	295 (free)	250	252, 294(M-H) ⁻
メフェナム酸	241	240(M-H) ⁻	-
トルフェナム酸	262	260	261(M-H) ⁻

表5 固相カラムを用いた血漿からの主な解熱鎮痛消炎薬の回収率

化合物	回収率
アルミノプロフェン	64.8±8.8
フェノプロフェンカルシウム	86.5±6.5
フルルビプロフェン	71.5±10.0
イブプロフェン	108.0±10.1
ケトプロフェン	99.5±5.6
ロキソプロフェンナトリウム	94.0±5.3
ナプロキセン	91.5±0.5
オキサプロジン	106.9±11.3
ブラノプロフェン	109.6±5.9
チアプロフェン酸	111.6±10.1
ザルトプロフェン	63.0±2.0
フルフェナム酸アルミニウム	52.9±7.9
アスピリン	86.8±4.1
ジクロフェナクナトリウム	95.8±3.7
メフェナム酸	64.8±10.3
トルフェナム酸	71.0±5.2

4. 抗うつ薬のLC/MS分析

抗うつ薬の分析法としては、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなどの報告がみられる^{12,13)}。本文では、18種類の抗うつ薬のLC/MSによる一斉分析法について紹介する¹⁴⁾。

4.1 抗うつ薬

気分障害には気分の抑制を主症状とするうつ状態、気分の高揚を主症状とする躁状態がある。うつ病やうつ状態の治療に用いられる薬を抗うつ薬と呼んでいる。表6には、代表的な抗うつ薬をまとめてある。三環系、四環系抗うつ薬の主たる作用機序としては、アミン再取込み阻害とモノアミンオキシダーゼ阻害が説明されている¹⁵⁾。最近ではSSRI (選択的セロトニン再取込み阻害薬) やSNRI (選択的ノルアドレナリン再取込み阻害薬) が開発され用いられている。

4.2 OASIS® HLB固相カートリッジによる血清からの三環系抗うつ薬の抽出¹⁴⁾

血清(内部標準物質を添加)にリン酸および精製水を加え、あらかじめメタノール、水で活性化したOASIS® HLB extraction cartridge (1cc用) に適用した。抽出操作はVac-Elut®システムを使用し、吸引圧力は15-20mmHgで行なった。2%アンモニア-5%メタノール水溶液、2%アンモニア-65%メタノール水溶液、2%酢酸-5%メタノール水溶液の順に注入しカラムを洗浄した。次いで65%メタノール水溶液で薬物を溶出した。溶出液は、窒素気流下で溶媒を留去し、移動相を加えて再溶解した後、LC/MSに注入して分析した。

4.3 抗うつ薬のLC/MS分析例

- 1) 抗うつ薬:表6に太字で示した18種類の抗うつ薬について分析を実施した。
- 2) LC/MSの分析条件:日立M-8000 LC/3DQMS system、カラム:①Inertsil ODS-3 ②Inertsil C8 (150×2.0mm i.d.,粒径5 μ m, GLサイエンス(株))、移動相:メタノール-10mM酢酸アンモニウム (pH 5.0)-アセトニトリル (70:20:10, v/v/v)、流速:0.08mL/min、検出波長:254nm、イオン源:SSI (positive mode)、ネプライザー温度:180 $^{\circ}$ C、カラムオープン温度:35 $^{\circ}$ C、ドリフト電圧:50V、シールド温度:250 $^{\circ}$ C、第一細孔温度:150 $^{\circ}$ C。
- 3) 分析例:18種類の抗うつ薬のLC/MS分析は、Inertsil C8およびInertsil ODS-3カラムで良好な分離分析ができTICおよびマススペクトルでそれぞれ確認・同定が可能であった(図2、表7)。LC/MSによる18種類の解熱鎮痛薬の検出限界は、0.05-0.63 μ g/mL (S/N=3)であった。抗うつ薬のマススペクトル (SSI法、Positive mode)は、いずれも擬分子イオンピーク(M+H)⁺を与えた(表8)。

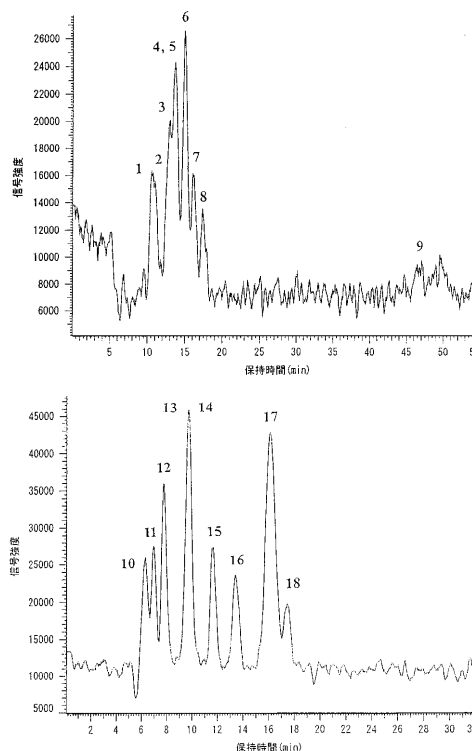


図2 主な抗うつ薬の液体クロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトグラム

- | | | |
|------------|--------------|---------------|
| 1: デシプラミン | 2: ノルトリプチリン | 3: アモキシサピン |
| 4: ドスレピン | 5: イミプラミン | 6: アミトリプチリン |
| 7: トリミプラミン | 8: クロミプラミン | 9: ロフェプラミン |
| 10: スルピリド | 11: ミルナシبران | 12: メチルフェニデート |
| 13: パロキセチン | 14: マプロチリン | 15: トラゾドン |
| 16: セチプチリン | 17: メリトラセン | 18: ミアンセリン |

表6 主な抗うつ薬の種類

分類		主要薬剤 (一般名)
第1世代	三環系	イミプラミン
		アミトリプチリン
		デシプラミン
		トリミプラミン
		ノルトリプチリン
第2世代	三環系	クロミプラミン
		アモキシサピン
		ロフェプラミン
		ドスレピン
	四環系	マプロチリン
		ミアンセリン
		セチプチリン
		トラゾドン
第3世代	SSRI ¹⁾	フルボキサミン パロキセチン
	SNRI ²⁾	ミルナシبران
その他		スルピリド タンドスピロン メチルフェニデート メリトラセン

1) Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)
2) Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

表7 主な抗うつ薬の液体クロマトグラフィー/質量分析計による保持時間と検出限界

化合物	カラム*		検出限界 (μ g/mL, S/N=3)**
	i)	ii)	
イミプラミン	12.7	10.2	0.05
アミトリプチリン	13.9	11.5	0.16
デシプラミン	8.6	9.5	0.08
トリミプラミン	15.7	15.2	0.05
ノルトリプチリン	9.2	7.8	0.08
クロミプラミン	16.2	13.9	0.10
アモキシサピン	9.6	9.2	0.16
ロフェプラミン	29.3	37.3	0.63
ドスレピン	10.3	11.3	0.08
マプロチリン	9.5	7.0	0.15
ミアンセリン	11.9	14.2	0.05
セチプチリン	8.2	12.3	0.10
トラゾドン	12.8	11.2	0.05
パロキセチン	8.1	8.9	0.13
ミルナシبران	6.5	5.6	0.05
スルピリド	5.5	7.0	0.08
メチルフェニデート	7.6	7.1	0.08
メリトラセン	18.3	17.7	0.03

*移動相:メタノール-10mM酢酸アンモニウム(pH 5.0)-アセトニトリル (70 : 20 : 10),
カラム: i) Inertsil ODS-2, ii) Inertsil ODS-3

**SSI法: positive mode

表8 主な抗うつ薬の液体クロマトグラフィー/質量分析法によるマススペクトル (SSI : negative mode)

化合物	分子量	基準ピーク	他のフラグメントイオン
イミプラミン	280	281(M+H) ⁺	86
アミトリプチリン	277	278(M+H) ⁺	-
デシプラミン	266	267(M+H) ⁺	85
トリミプラミン	294	295(M+H) ⁺	-
ノルトリプチリン	263	264(M+H) ⁺	233
クロミプラミン	314	315(M+H) ⁺	-
アモキサピン	313	314(M+H) ⁺	-
ロフェプラミン	418	419(M+H) ⁺	-
ドスレピン	295	296(M+H) ⁺	-
マプロチリン	277	278(M+H) ⁺	-
ミアンセリン	264	265(M+H) ⁺	-
セチプチリン	261	262(M+H) ⁺	-
トラゾドン	371	372(M+H) ⁺	-
パロキセチン	329	262(M+H) ⁺	-
ミルナシプラン	246	230	247(M+H) ⁺
スルピリド	341	342(M+H) ⁺	-
メチルフェニデート	233	234(M+H) ⁺	-
メリトラセン	291	292(M+H) ⁺	-

5. まとめ

薬毒物の一斉分析法の開発は、救急領域では患者の迅速な治療処置につながるるとともに、法医中毒学領域では時として裁判上の有力な証拠となる薬物の迅速な同定という点で重要なものとなる。本文では医薬品の一斉分析法(スクリーニング法)として、解熱鎮痛消炎薬と抗うつ薬のLC/MSを用いた分析法について述べてきた。今回は紹介出来なかったが、法医中毒学領域では覚せい剤を代表とする乱用薬物¹⁶⁾の分析(摂取証明)法の開発も大きな課題としてある。規制薬物の乱用は、幻覚薬にみられる種々のデザイナーズドラッグや医療現場で使用されている多くの向精神薬にまで広がってきている。そのため様々な規制薬物や医薬品の非合法的な乱用に対して、迅速・正確な分析法の開発の必要性がせまられている。この事に関しては、機器分析法とは別に迅速スクリーニング法として尿中の規制薬物に対する簡易キットが種々考案され、市販されるようになってきている。

これまでに医薬品類や乱用薬物の分析には、主としてGC/MS法が繁用されてきた。生体試料からの薬毒物分析に対する簡便さを考えると今後LC/MSによる分析法の開発がより活発になってくると想定される。また、LCカラムの開発も盛んに行なわれており、それに伴い従来では分離分析不可能な薬毒物に対する分析も可能となってきている。LC/MS法による薬毒物分析に関する報告はGC/MS法と比較してまだ少なく、分析データの集積はこれからの課題となる。

文献

- 1) 篠塚達雄、中島理加、薬毒物分析実践ハンドブック 鈴木修、屋敷幹雄(編)、じほう、(2002)
- 2) 松井秀和、篠塚達雄、杉江秀明、永井智紀、栗原克由、北里医学, **30**,276,(2000).
- 3) (財)日本中毒情報センター、1992-2001年度受信報告 中毒研究, **vol.6-15**, (1993-2002).
- 4) 奈女良昭、屋敷幹雄、小嶋亨、福永徳人、法中毒, **16**,1,(1998).
- 5) 中本晃弘、倉本孝子、奈女良昭、西田まなみ、屋敷幹雄、武井義之、古野正浩、木村恒二郎、鑑識科学, **8**,76,(2003).
- 6) T.Shinozuka, M.Terada, A.Ogamo, R.Nakajima, S.Takei, T. Murai, C.Wakasugi, J.Yanagida, *Jpn J Forensic Toxicol.*, **14**,246,(1996).
- 7) T.Shinozuka, S.Takei, N.Kuroda, A.Ogamo, M.Terada, C.Wakasugi, J.Yanagida, *Jpn J Forensic Toxicol.*, **14**,43,(1996).
- 8) T.Shinozuka, R.Nakajima, S.Takei, A.Ogamo, M.Terada, T. Murai, J.Yanagida, *Jpn J Forensic Toxicol.*, **17**,51,(1999).
- 9) 篠塚達雄、中島理加、馬場美年子、呂彩子、久康成、大上治、武井節子、村井達哉、寺田賢、日法医誌, **55**,54,(2001).
- 10) 篠塚達雄、中島理加、大上治、武井節子、村井達哉、寺田賢、法中毒, **19**,172,(2001).
- 11) 柏崎禎夫、非ステロイド抗炎症薬 日本医学出版, **1997**.
- 12) E.Tanaka, M.Terada, T.Nakamura, S.Misawa, C.Wakasugi, *J.Chromatogr. B.*, **692**,405,(1997).
- 13) R.de laTorre, J.Ortuno, JA.Pascual, S.Gonales, Ballesta, *Ther Drug Monit.*, **20**,340,(1998).
- 14) 篠塚達雄、上野由貴、鈴木祐子、中島理加、寺田賢、田中栄之介、日本薬学会第124年会 口演要旨集, **2004**.
- 15) 田中千賀子、加藤隆一(編)、NEW 薬理学(改訂第2版権)、南江堂, **1994**.
- 16) 篠塚達雄、日本医師会雑誌, **122**,1601,(1999).

ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体の合成

Synthesis of Phosphonic Acid Derivatives Having Heterofunctional Groups

東京薬科大学 薬学部 助教授 湯浅 洋子
YOKO YUASA

教授 渋谷 皓
SHIROSHI SHIBUYA

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science

1. はじめに

アミノ基や水酸基などのヘテロ原子団を有するホスホン酸の誘導体は天然から **fosfomycin**¹⁾、**fosmidomycin**²⁾、**L-phosphinothrixin**³⁾、L-tyrosineのホスホン酸類縁体**1**⁴⁾など特異な生理活性を示すものも多く見出されており、さらに生物活性化合物の探索を目的に活発な合成が展開されている (**Fig. 1**)。

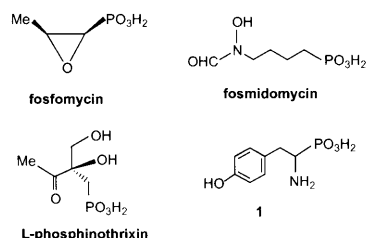


Fig. 1

ホスホン酸はカルボキシル基の生物学的等価体として機能し、生物活性化合物の構造修飾においてカルボキシル基をホスホン酸に置換する手法が取り入れられている。 ω 位カルボキシル基をホスホン酸に構造変換する例として NMDA受容体拮抗作用を有する **AP-5**⁵⁾、**AP-7**⁵⁾、**CGS**⁵⁾、**CGP**⁵⁾などがある (**Fig. 2**)。著者らはkainoid誘導体のホスホン酸類縁体**2**を合成した⁶⁾。

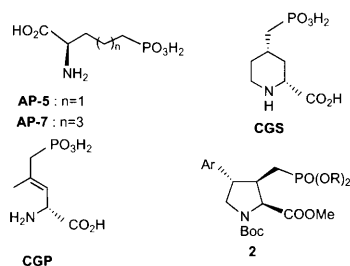


Fig. 2

α 位あるいは β 位にアミノ基やヒドロキシル基を有するホスホン酸あるいはホスフィン誘導体はペプチド結合の加水分解遷移状態をミミックしたもので、ジペプチドイソスター (**Fig. 3**)としてレニン阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤など種々のプロテアーゼ阻害剤の合成に利用されている⁸⁾。

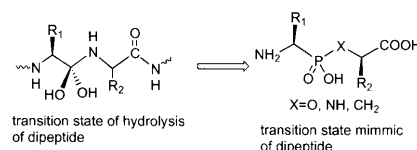


Fig. 3

メチレンホスホン酸誘導体及びその水酸基置換体あるいはフッ素原子置換体は生体内リン酸エステルの安定なミミック (**Fig. 4**)として酵素阻害剤やヌクレオチドアナログのリン酸部の構造修飾に利用され、生物活性化合物の機能性素子として期待されている⁹⁾。

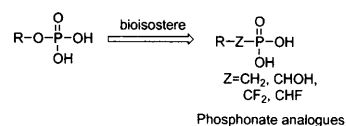


Fig. 4

臨床に利用されている α -置換 α -ヒドロキシビスホスホンの誘導体の例として、骨粗鬆症の治療薬として用いられているものを**Fig. 5**に示す。

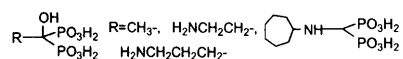


Fig. 5

このようにヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体は生理活性の面から興味もたれ広く医薬の創製に活用されるようになった⁷⁻⁹⁾。本稿は主としてアミノ基あるいは

ヒドロキシル基などのヘテロ原子団を有するホスホン酸および類縁体の合成について、C-P結合の生成、C-C結合の生成、その他の官能基の変換反応に分けて述べる。

2. 炭素-リン結合の生成による α -ヒドロキシホスホン酸の合成

α -ヒドロキシホスホン酸誘導体には生理活性を示すものが多く知られており、一例を挙げると**3**及び**4** (**Fig. 6**)は shikimate-3-phosphate (**S3P**)と生物学的に等価な機能を有し、5-enolpyruvoylshikimate-3-phosphate (**EPSP**)合成酵素の良好な基質であり、EPSP合成酵素に対する阻害活性を有する¹⁰⁾。EPSP合成酵素は植物やバクテリアなどに存在するシキミ酸経路のS3PからEPSPが生成する経路を触媒する酵素である。これらはアルデヒド類のヒドロホスホニル化によって得られる。

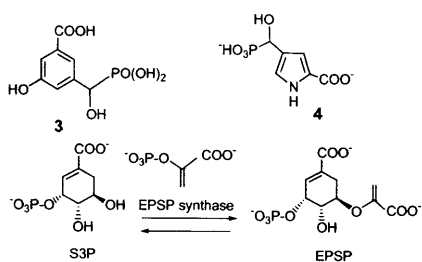


Fig. 6

β -アミノ- α -ヒドロキシホスホン酸はレニン阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている¹¹⁾。 α -ヒドロキシホスホン酸は α -アミノホスホン酸の前駆体として利用される。

2.1 アルデヒドのPudovik反応およびAbramov反応

塩基触媒の存在下、亜リン酸ジアルキルとアルデヒドより α -ヒドロキシホスホナートが生成する反応はPudovik反応として知られている。亜リン酸ジアルキルは通常リン原子が5価のホスホナート型**[A]**と3価のホスファイト型**[B]**との互変異性体の混合物として存在する。亜リン酸ジアルキルは中性条件下では主としてホスホナート型**[A]**で存在しており、カルボニルへの求核性は殆ど示さないが、

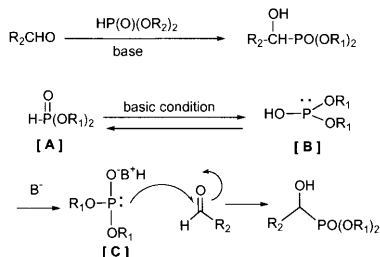


Fig. 7

塩基性条件下ではその平衡はホスファイト型**[B]**に傾き、生成するアニオン**[C]**がカルボニル炭素に求核攻撃してC-P結合が形成される (**Fig. 7**)。

トリアルキルホスファイトとアルデヒドより α -ヒドロキシホスホナートが生成する反応はAbramov反応として知られており、Pudovik反応とともに α -ヒドロキシホスホン酸を合成する最も有用な反応である。 α -ヒドロキシホスホナートのキラル合成が活発に行われている。酢酸ビニルの存在下、Lipase PS触媒を用いるラセミ体の速度論的アシル基転移反応を応用するキラル合成も報告されている¹²⁾。 α -アシルオキシホスホナートのリパーゼ触媒を用いる不斉加水分解反応により α -ヒドロキシホスホナートが高い光学純度で得られる (**Fig. 8**)¹³⁾。

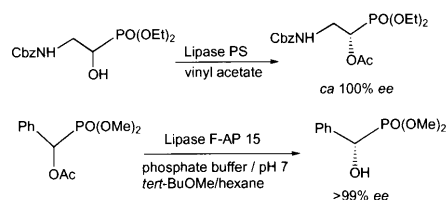


Fig. 8

リパーゼ触媒による速度論的アシル基転移反応および不斉加水分解反応は2つのエナンチオマーを速度論的に分割するので両エナンチオマーのそれぞれを得ることができる利点があるが、収率は50%を超えない。しかし、ルテニウム触媒と組み合わせて行うと動的速度論的分割により一方のエナンチオマーのみが高エナンチオ選択的に得られる (**Fig. 9**)¹⁴⁾。

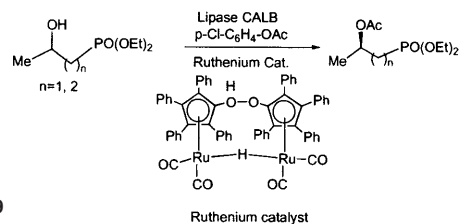


Fig. 9

Pudovik反応においてキラルな塩基を使用するとヒドロホスホニル化反応がエナンチオ面選択的に進行することが期待できる。事実、*o*-ニトロベンズアルデヒドをキニーネの存在下、亜リン酸 *t*-ブチルエステルと反応させると80-85% eeで付加体が生成する (**Fig. 10**)¹⁵⁾。

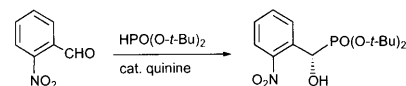


Fig. 10

Pudovik反応において、有機塩基に代わる活性化剤としてTi(O-*i*-Pr)₄やLa(O-*i*-Pr)₃などの多価金属複合体が有効であり、不斉ヒドロホスホニル化反応にTiが酒石酸エステルに配位したTi(IV)-(*R,R*)-tartrateや金属がBINOLに配位したLa-Li-BINOL複合体(LLB)、Al-Li-BINOL複合体(ALB)などが用いられる (Fig. 11)。

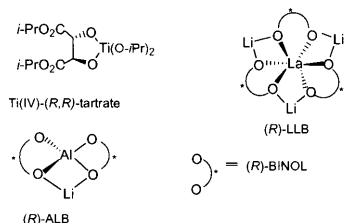


Fig. 11

ベンズアルデヒド類とジエチルホスファイトとの反応においてTi(IV)-(*R,R*)-tartrateあるいは(*R*)-LLBを触媒として用いるとエナンチオ選択的に α -ヒドロキシホスホナートが得られる (Fig. 12)^{16),17)}。

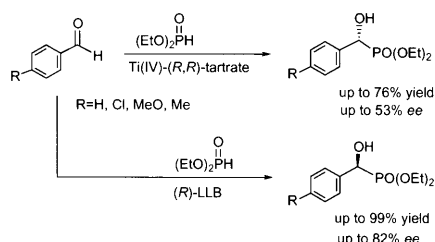


Fig. 12

ヒドロホスホニル化反応において、ベンゼン環上に電子求引性置換基をもつベンズアルデヒドの場合(*R*)-LLBよりも(*R*)-ALBの方が高いエナンチオ選択性がみられる。電子供与性の置換基をもつベンズアルデヒドの場合は(*R*)-LLBの方が好結果を与える (Fig. 13)¹⁷⁾。

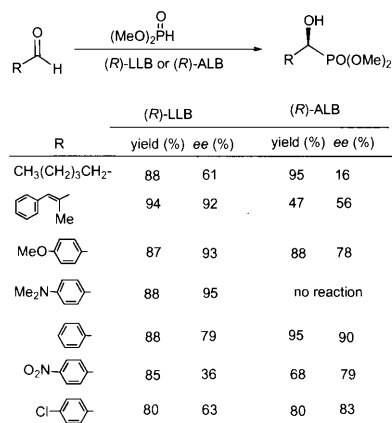


Fig. 13

Abramov反応の改良法として、シリルジアルキルホスファイトがよく利用される。ルイス酸存在下アルデヒドをシ

リルジアルキルホスファイトと反応させると α -ヒドロキシホスホナートが生成する。本反応を α -オキシアルデヒドのヒドロホスホニル化反応に応用すると相当する α,β -ジヒドロキシホスホナート誘導体がジアステレオ選択的に得られる。TiCl₄の存在下、光学活性なベンジルオキシアルデヒド類に*t*-BuMe₂SiOP(OMe)₂を反応させると高いジアステレオ選択性でトレオ型付加体が生成する。Bonginiら¹⁸⁾は α -シロキアルデヒドとシリルホスファイトとの反応において、シロキアルデヒドのケイ素原子上の置換基によってトレオ選択性に差が生じることを見いだした。本反応は、5配位シリカート中間体を経て進行すると予想される (Fig. 14)。ラクトアルデヒドから得られるジオールを経てfosfomycinに誘導される¹⁹⁾。

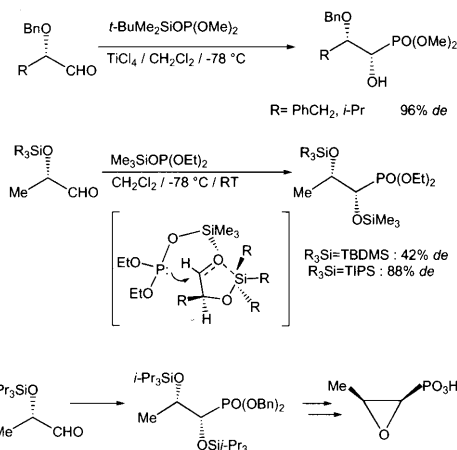


Fig. 14

本反応を利用して α -アミノアルデヒドから合成される β -アミノ- α -ヒドロキシホスホナートを取り込んだオリゴペプチド類はレニン阻害活性を示し²⁰⁾、 β -アミノ- α -ヒドロキシホスフィン酸²¹⁾はHIVプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている (Fig. 15)。

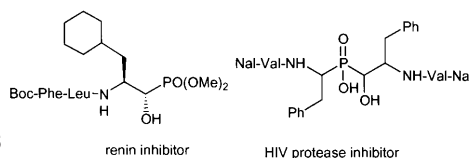


Fig. 15

N-Boc-シクロヘキシルアラニナルをDMF中フッ化カリウムを触媒に使用して亜リン酸ジメチルと反応させると比較的高いトレオ選択性で付加体が得られるが、エリスロ異性体との分離は困難である^{20),22)}。さらに高いジアステレオ選択性で付加体を得る方法も多く検討されている (Fig. 16)。



Fig. 16

TiCl₄、Et₂AlCl、BF₃·Et₂Oなどのルイス酸存在下、 α -ジベンジルアミノアルデヒド類をシリルホスファイトと反応させると非キレート遷移状態を経てエリスロ体が高選択的に生成する。一方、過剰のTiCl₄存在下ジエチルホスファイトと反応させるとキレート遷移状態を経てトレオ体が選択的に生成する (Fig. 17)。このように α -ジベンジルアミノアルデヒドのヒドロホスホニル化反応をキレート制御下あるいは非キレート制御下で行うことによって β -アミノ- α -ヒドロキシホスホナート類の立体分岐的合成法が可能になる²³⁾。

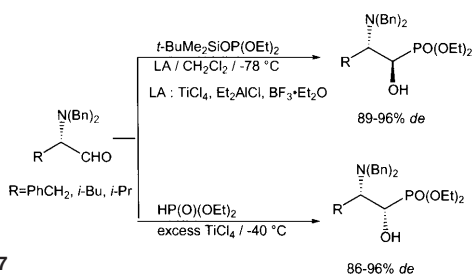


Fig. 17

ガーナルデヒドの亜リン酸ジメチルによるホスホニル化はTi(O-*i*-Pr)₄存在下ではジアステレオ選択性は極めて低い、KFあるいはCsFなどのフッ素化物の存在下では(1*R*,2*S*)体が高いジアステレオ選択性[(1*S*,2*S*):(1*R*,2*S*)=1:9]で得られた²⁴⁾ (Fig. 18)。

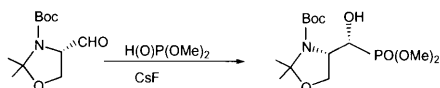


Fig. 18

リン原子上にキラル補助基を有するリン求核種を用いるヒドロホスホニル化も検討されている。リン求核種の合成においてリン原子上の不斉によるジアステレオマーの混合物が生成するため、まずリン求核種をジアステレオ選択的に合成するかあるいはジアステレオマーを分離して単一のジアステレオマーが得られなければ必ずしも効率のよい方法とはいえない。エフェドリンからほぼ単一のジアステレオマーとして誘導されるホスホロジアミダイトのベンズアルデヒド誘導体へのヒドロホスホニル反応ではリン原子の不斉が保持され、付加体が高い選択性で得られる²⁵⁾ (Fig. 19)。

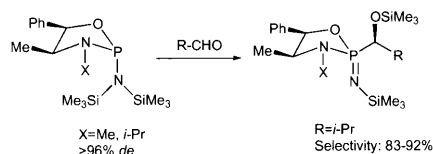


Fig. 19

軸対称性キラル亜リン酸アミドからアニオンを生成するにはLDAなどの強塩基を必要とする欠点があるが、低温でプロキラルアルデヒドのエナンチオ面を識別し相当する α -ヒドロキシホスホナートが高いジアステレオ選択性で生成する (Fig. 20)²⁶⁾。

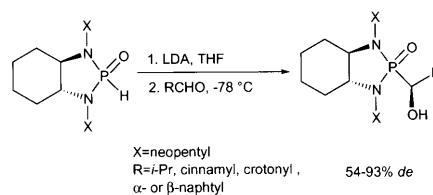


Fig. 20

2.2 アセタール、エポキシのリン求核種による開裂反応

アルデヒドから誘導されるホモキラルジオキサンアセタールは、ルイス酸存在下、求核剤を反応させるとC-O結合の開裂がジアステレオ選択的に起こる。不斉補助基は容易に除去できるのでアルコール類のキラル合成によく利用されている²⁷⁾。ルイス酸の存在下、トリアルキルホスファイトを反応させると30-96% *de*で開環成績体が得られる。Swern酸化によりケトンとした後、酸で処理して不斉補助基を除去すると対応する α -ヒドロキシホスホナートが生成する²⁸⁾ (Fig. 21)。環開裂のジアステレオ選択性は基質及び酸触媒のルイス酸性により大きく異なる。本反応は不斉ホスホニル化試剤を必要とせず、ジオキサンの開裂反応がS_N2反応で進行することが確認されているので、生成する α -ヒドロキシホスホナートの絶対構造を予想することができる利点がある。本法を利用してフェニルアラニン誘導体からホスホチロシンアナログが合成された (Fig. 21)²⁹⁾。

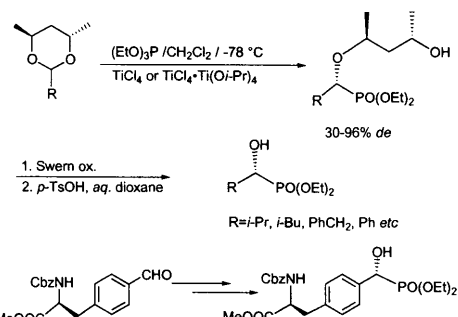


Fig. 21

エポキシ環はカルボアニオンの攻撃によって開環しアルコールが生成する。エポキシ体と $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ との反応で γ -ヒドロキシホスホナートが得られるが、リン求核種との反応によっても開環し β -ヒドロキシホスホナートが生成する (Fig. 22)³⁰⁾。

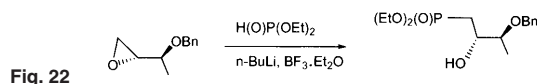


Fig. 22

2.3 シッフ塩基のヒドロホスホニル化反応

α -アミノホスホン酸は α -アミノ酸のバイオイソスターとして生理活性化合物の合成に利用されており、 α 位の立体化学が生理活性発現に大きく関与していることからその効率のよいキラル合成は多くの人が関心をもっている。窒素原子上に適当な不斉補助基をもつアルドイミンへのジアルキルホスファイトあるいはトリアルキルホスファイトの求核付加反応はキラルな α -アミノホスホン酸エステルを得る有用な方法の一つである。

古典的な反応であるが、キラルアミン、アルデヒドおよびホスホニル化物を反応させると α -アミノホスホン酸エステルが生成することが知られている。 α -フェネチルアミンの次亜リン酸塩をBaylisの方法に従いアルデヒドと縮合させると対応するアミノホスフィン酸が単一のジアステレオマーとして得られる。次いで臭素と反応させるとキラル補助基の除去とホスホン酸への酸化が同時に進行しアミノホスホン酸が生成する (Fig. 23)³¹⁾。

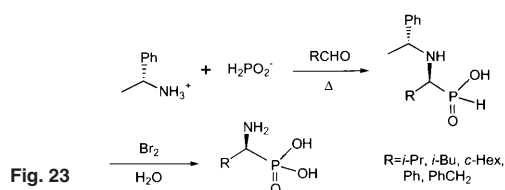


Fig. 23

この反応はキラルなアミンとアルデヒドから得られるシッフ塩基にリン求核種を反応させるとキラルな α -アミノホスホン酸エステルが得られることを示唆している。 (R) -(+)- α -フェネチルアミンとアルデヒドを LiClO_4 の存在下反応させると (R,S) -体が中程度のジアステレオ選択性で得られる。 (S) -配位のアミンを用いると新しく (R) -配位のキラル中心が生成する。アルドイミンを $\text{LiP}(\text{O})(\text{OMe})_2$ と反応させるとホスホニル化が高ジアステレオ選択的に進行する。キラル補助基を除去すると相当する α -アミノホスホン酸が生成する (Fig. 24)³²⁾。

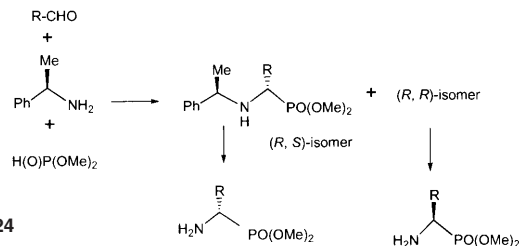


Fig. 24

窒素原子上に不斉補助基を有するアルドイミンに対するリン求核種の付加反応は α -アミノホスホン酸の不斉合成によく利用されている。アルドイミンを $\text{LiPO}(\text{OEt})_2$ と反応させると高いジアステレオ選択性で付加体を与える³²⁾ (Fig. 25)。高いジアステレオ選択性の発現はリチウムカチオンがエーテル酸素原子とイミン窒素原子にキレートし5員環を形成することでホスファイトアニオンがre面から攻撃するように制御されていると考えられている。キラル補助基が安価に入手できること、容易に除去できること、ジアステレオ選択性が高いことが重要な要素であるが、本反応はキラル補助基が容易に除去可能であるので、キラルなアミノホスホン酸を得る一般性の高い簡便な合成法と言える³³⁾。

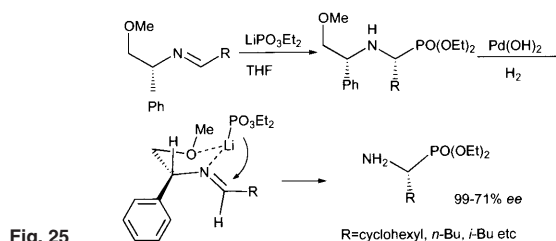


Fig. 25

キラル補助基として糖類も用いられている。 $\text{LiP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ の N -グリコシルニトロンへの付加は比較的高いジアステレオ選択性で α -ヒドロキシアミノホスホナート誘導体を与える (Fig. 26)³⁴⁾。 N -ガラクトイミンを用いるとアノメリック炭素上の配位の異性化を伴うため反応は複雑となり可能な4つのジアステレオマーが副生する³⁵⁾。

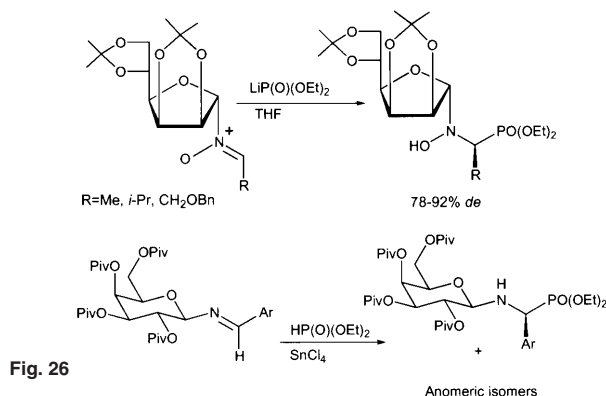
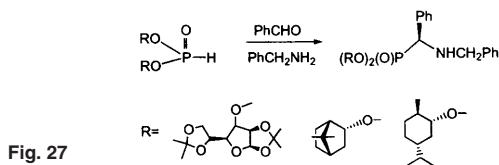


Fig. 26

ジアルキルホスファイトのアルキル基をキラルなものへ変えたホスファイトはシッフ塩基に付加して50~90% *de*で相当する α -アミノホスホナートを与える (Fig. 27)³⁶。



La-K-BINOL複合体 (LPB) 触媒の存在下でのジメチルホスファイトのアルドイミンへの付加反応は柴崎らによりよく検討されており、高エナンチオ選択的に α -アミノホスホン酸誘導体が合成された。本反応は α -アミノホスホン酸のキラル合成として大量生産にも応用できる極めて効率のよい反応であろう (Fig. 27)³⁷。配位子の金属をYbに変えた (R)-YbPB触媒を用いてジメチルホスファイトをthiazolidineへ付加させるとペニシラミンのホスホン酸アナログの前駆体として有用な4-チアゾリニウムホスホナートが高エナンチオ選択的に得られる (Fig. 28)³⁸。

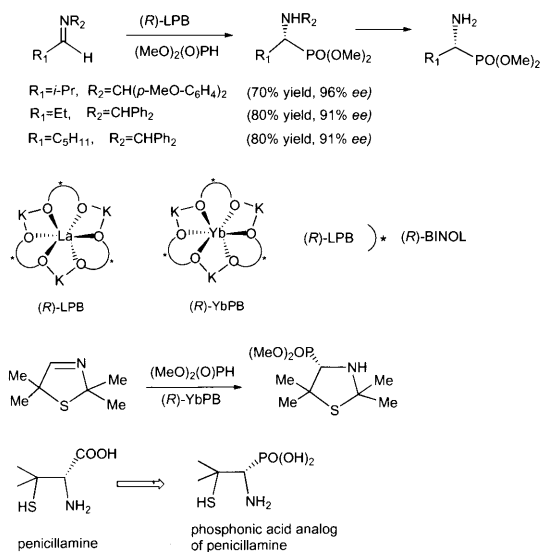


Fig. 28

光学活性な α -シロキシャルデヒドをLiN(TMS)₂と反応させて得られるイミンをシリルホスファイトと反応させると高いトレオ選択性でホスホニル化が進行し、スレオニンのホスホン酸類縁体が得られる。この反応において高いジアステレオ選択性が得られるのは反応系内のリチウムカチオンがシロキシ酸素原子とイミン窒素原子で環状キレートを形成し、立体障害の少ないPro S面から(2+3)型環状付加反応が進行することに起因すると考えられて

いる (Fig. 29)³⁹。本法を応用してアミノ酸基を有する α -シクロヘキシルアミノホスホナートが94-96% *de*で合成される⁴⁰ (Fig. 30)。

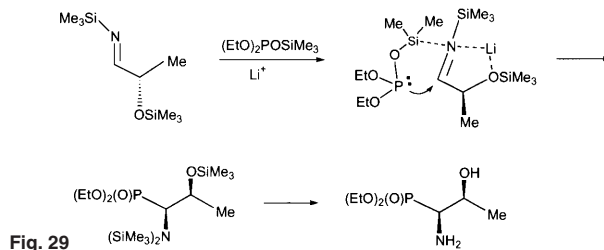


Fig. 29

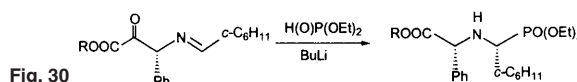


Fig. 30

N-アシルイミニウムイオンは活性な親電子試薬であり、リン求核種を反応させると窒素原子の α 位にリン原子団を導入できるが、ジアステレオ選択性は高くない (Fig. 31)⁴¹。ペプチドを酸で処理して生成するイミニウムイオン中間体はホスファイト類と反応してホスホプロリンを含むペプチドが得られる⁴²。この閉環反応にはジアステレオ選択性は認められず分離も困難であるが、脱保護すると分離可能な2つのジアステオマーが得られる (Fig. 32)。

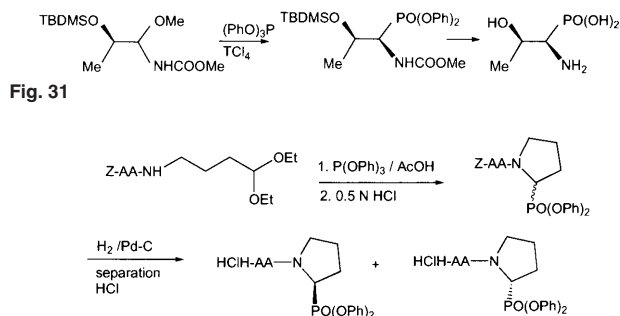


Fig. 31

3. 炭素-炭素結合反応によるホスホン酸誘導体の合成

3.1 ホスホグリシン誘導体のアルキル化反応

ホスホナートの α 位メチレン水素は活性水素であるので塩基により容易に引き抜かれカルボアニオンを与える。CH₃PO(OR)₂をn-BuLiで処理して得られるLiCH₂PO(OR)₂はアルデヒド類と反応し β -ヒドロキシホスホナートが生成する (Fig. 33)¹⁴。

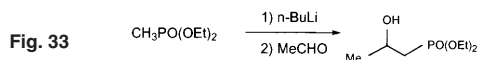


Fig. 33

ホスホグリシンエステルを塩基で処理して得られるカルボアニオンのアルキル化は α -アミノホスホン酸誘導体を合成する最も簡便な方法である。キラルなカルボニル化合物とホスホグリシンエステルから得られるシッフ塩基から生成されるカルボアニオンをアルキル化するとジアステレオ選択的にアルキル化が進行し、 α -アルキル- α -アミノホスホン酸エステルが生成する。アルキル化のジアステレオ選択性を高めるには立体化学的にアルキル化を制御できるものがよい。高い光学純度の両エナンチマーが入手できること、安価であることなどの理由で、シッフ塩基の生成にはカンファー及びその誘導体がよく使われている。*(R)*-camphorとホスホグリシンエステルから得られるシッフ塩基をBuLiで処理し、次いでアルキル化すると*(S)*-異性体が選択的に生成する(**Fig. 34**)。メチル化ではジアステレオ選択性(56% *de*)は低いが、ベンジル化及びアリル化の場合は π - π 相互作用により高ジアステレオ選択的にアルキル化が進行する⁴³⁾。キラル補助基を除去すると*(S)*-アミノホスホン酸エステルが得られる。

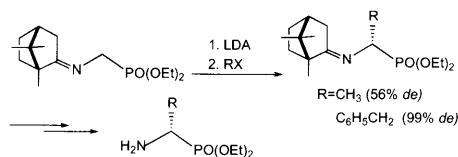


Fig. 34

ビニルホスホナートへのMichael付加体からグルタミン酸のホスホン酸アナログが79% *ee*で、アクリル酸エステルのMichael付加体から*(S)*-プロリンのホスホン酸アナログが95% *ee*で得られる⁴⁴⁾。桂皮酸エステルに対するMichael付加反応も高ジアステレオ選択的に進行する(**Fig. 35**)⁴⁵⁾。

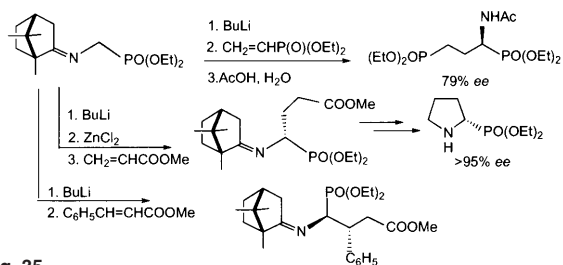


Fig. 35

(R)-カンファーの代わりに*(R)*-(+)-ketopinic acidのアミドのシッフ塩基も利用されている。メチル基やエチル基など低分子量のアルキル基の導入においても高収率、高ジアステレオ選択的に進行する(**Fig. 36**)⁴⁶⁾。

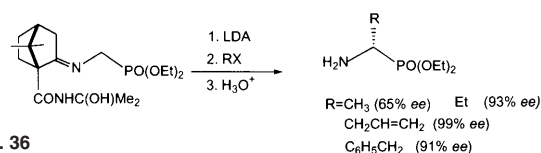


Fig. 36

キラル補助基として2-hydroxypinan-3-oneのシッフ塩基を用いても高ジアステレオ選択的にアルキル化され、*(R)*-アミノホスホナートに誘導される。本反応を利用してアルキル化剤を選択することによりホモセリン、ホモプロリンが得られ、アクリル酸との反応成績体からグルタミン酸のホスホン酸アナログが得られる(**Fig. 37**)⁴⁷⁾。

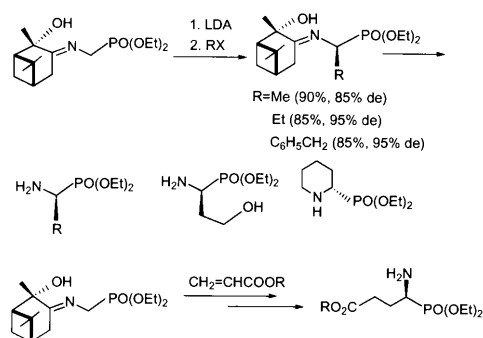


Fig. 37

この方法は α -アルキルホスフィン酸の合成にも応用されている(**Fig. 38**)。グリシンエステル、アミノホスホナート、アミノホスフィナートのシッフ塩基のそれぞれのベンジル化におけるジアステレオ選択性を比較するとCOOEt < PO(OEt)₂ < PO(OEt)CH(OEt)₂の順に向上する。

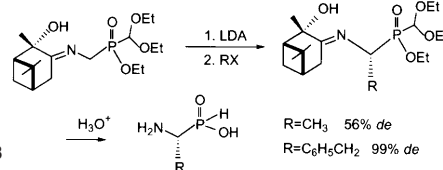


Fig. 38

(R)-(-)-フェニルグリシノール、亜リン酸ジメチルおよびホルムアルデヒドから得られるホスホグリシンエステル誘導体をアルキル化し、次いでキラル補助基を除去すると相当する α -アミノホスホナートが得られる(**Fig. 39**)⁴⁸⁾。

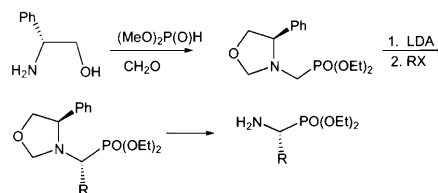


Fig. 39

リン原子上に不斉補助基を有するホスホグリシン誘導体のアルキル化を行う場合、キラル補助基の選択にはリン原子上に不斉が生じることを考慮してジアステレオマ

ーを容易に分離できるものあるいは軸対称性のものを選択した方がよい。エフェドリンから誘導されるホスホグリシン誘導体のジアステレオマーを分離したものについてアルキル化するとジアステレオ選択性が73-92% *de*で進行する⁴⁹⁾ (Fig. 40)。

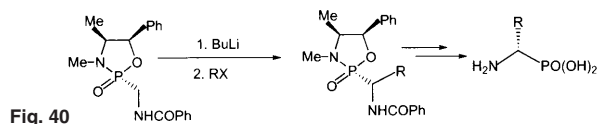


Fig. 40

キラル補助基として軸対称性のキラルアミンを用いるとジアステレオマーの分離の問題は生じない。イミノメチレンジチオランのアルキル化反応ではメタルカチオンがイミノメチレンジチオランの窒素原子とホスホノジアミドの酸素原子に配位した遷移状態を経由して高ジアステレオ選択的に進行する (Fig. 41)⁵⁰⁾。補助基を除去すると α -アミノホスホン酸が生成する。

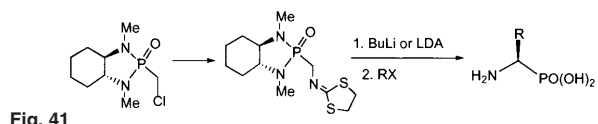


Fig. 41

ヘテロ原子団を有するカルボアニオンとホスホナート基を有する親電子試薬との反応により種々のホスホナート誘導体が合成されている。カルボアニオン等価体としてヒドラゾンを利用するとカルボニル基を有するホスホナートに誘導することができる (Fig. 42)⁵¹⁾。グリシン由来のカルボアニオンを用いるとアミノ酸基を有するホスホナートが得られる。合成例として (Fig. 43)⁵²⁾、(Fig. 44)⁵³⁾、(Fig. 45)⁵⁴⁾などがある。

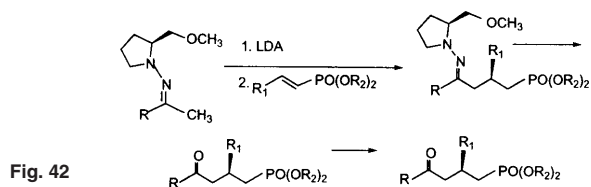


Fig. 42

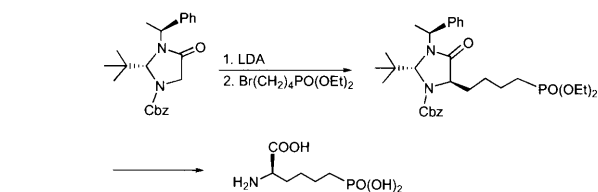


Fig. 43

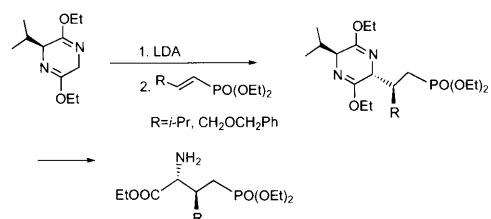


Fig. 44

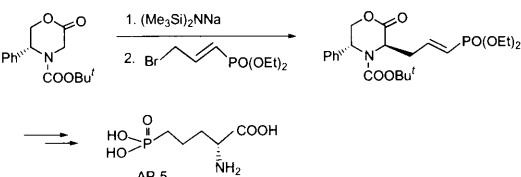
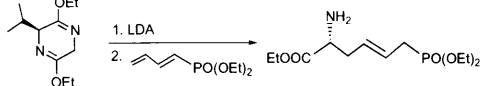


Fig. 45

4. 官能基の変換反応

合成化学において、望む化合物を効率よく合成するには容易に合成可能な中間体の官能基変換を上手に利用することである。ここでは、カルボニルの還元、炭素-炭素二重結合の変換について述べる。

4.1 ケトホスホナートの還元

カルボニル基は水酸基やアミノ基に容易に変換できるので、 α 位あるいは β 位にカルボニル基を有するホスホナートはヘテロ原子団をもつホスホン酸誘導体の前駆体として用いられている。 α -ケトホスホナートがoxazaborolidine錯体触媒の存在下、カテコールボランで還元すると相当する α -ヒドロキシホスホナートが高収率、高エナンチオ選択的に生成する (Fig. 46)⁵⁵⁾。 β -及び γ -ケトホスホナートの還元についても検討されているが、 γ -ケトホスホナートの場合はエナンチオ選択性はかなり低下する。

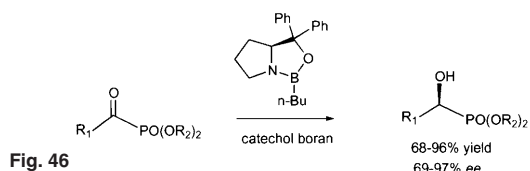


Fig. 46

ラセミ体の α -アミノ- β -ケトホスホナートを (*R*)-BINAP-Ru^{II}触媒を用いて接触還元すると反応速度が $k_R > k_{inv}$ 、 $k_{inv} > k_S$ であるので、動的速度論的分割が進行して相当する α -アミノ- β -ヒドロキシ体が高立体選択的に得られる⁵⁶⁾。カルボニルへの水素化がFig. 47に示す遷移状態を

經由して立体選択的に進行する。本反応を利用して α -プロモ- β -ケトホスホナートからfosfomycinが合成される (Fig. 47)⁵⁷⁾。

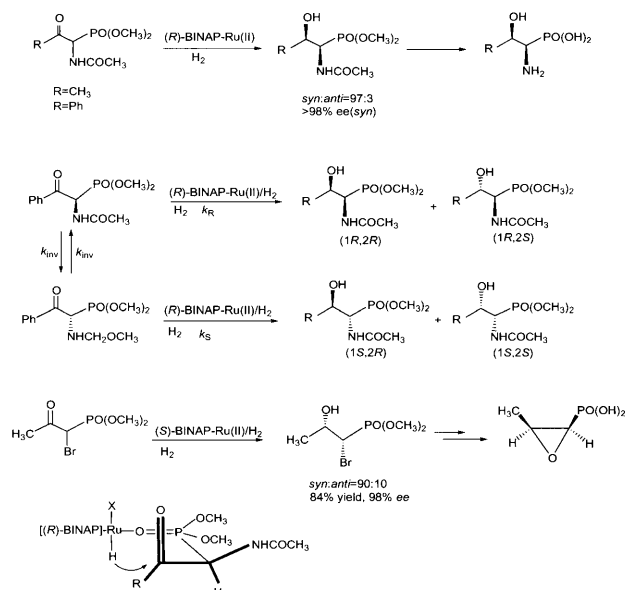


Fig. 47

β -ケトホスホナートを還元パン酵母で還元すると高エナンチオ選択的に β -ヒドロキシ体が得られる。本反応を鍵反応として利用してホスホGABOBおよびホスホカルニチンが合成される⁵⁸⁾。

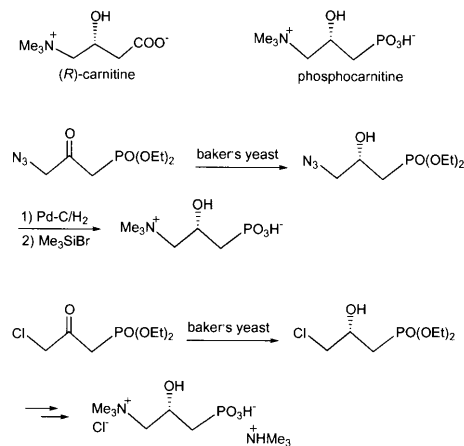


Fig. 48

4.2 ビニルホスホナートの変換反応

炭素-炭素二重結合の官能基変換反応にはエポキシ化、ジヒドロキシ化反応、アミノジヒドロキシ化反応、ハイドロボレーションなど、ヘテロ原子団に変換できる反応が多く知られている。ビニルホスホナートのAD-mix系酸化剤を用いる不斉ジヒドロキシ化反応は立体選択的に α 、 β -ジヒドロキシホスホナートを与える (Fig. 49)⁵⁹⁾。 α 、 β -

ジヒドロキシホスホナートは水酸基の一つを選択的にアミノ基に変換することができ、また、エポキシホスホナートを合成する有用な前駆体として利用される。AD反応は炭素-炭素二重結合から*vic*-ジオールを得る反応で Sharplessらにより開発された合成化学上有用な反応である⁶⁰⁾。エナンチオ選択性は β 位の置換基により大きく異なり、アルキル置換基の場合は概して低い、芳香族置換の場合は高い。*p*-アニシル基の場合に最も高いエナンチオ選択性が観察される⁶⁰⁾。ここで得られるジオールはTBDMS-Clでシリル化すると β 位のヒドロキシル基が高度に識別され、位置選択的にシリル化される。 α 位水酸基をN₃Hを用いて光延法によりアチド基に変え、次いで還元することにより β -ヒドロキシ- α -アミノホスホン酸誘導体が得られる。一方、ベンゼン環の酸化的分解、次いで還元することで、トリオールに変換される。

ビニルホスホナートのエポキシ化反応の例は多く知られている⁶¹⁾。

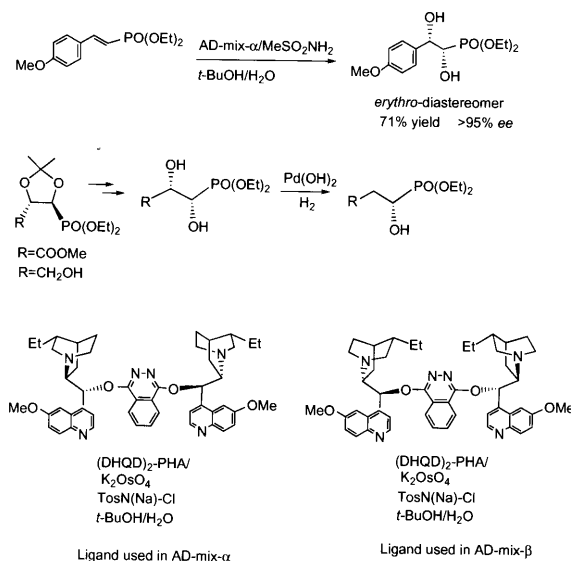


Fig. 49

5. おわりに

以上、ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体について比較的有用な基礎的な合成法について述べた。ホスホン酸誘導体は生物活性化合物の構造修飾においてその有用性が明らかになるにつれ、今後はさらに利用されると期待される。本稿では触れなかったが、ヌクレオチドアナログのリン酸部の構造修飾においても活発に利用されている。

文献

- 1) G. Rouser, G. Krichevsky, D. Heller, E. Lieber, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1967, **40**, 425
- 2) T. Kamiya, K. Hemmi, H. Takeno, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**,95; K. Hemmi, H. Takeno, M. Hashimoto, T. Kamiya, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 99.
- 3) E. Takahashi, T. Kimura, K. Nakamura, M. Arahisa, M. Iida, *J. Antibiot.*, 1995, **48**, 1125; T. Kimura, K. Nakamura, E. Takahashi, *J. Antibiot.*, 1995, **48**, 1130; K. Nakamura, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 437.
- 4) J. Kowalic, J. Zygmunt, P. Mastalerz, Phosphorus & Sulfur, 1983, **18**, 393; N. Hirayama, M. Kasai, K. Shirata, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1991, **38**, 20.
- 5) J. P. Whitten, B. L. Harrison, H. J. R. Weintraub, I. A. McDonald, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 1509; J. W. Skiles, P. P. Giannousis, K. R. Fales, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 963.
- 6) Y. Yuasa, N. Fujimaki, T. Yokomatsu, J. Ando, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1998**, 3577.
- 7) K. B. Kafarrski, B. Lejczak, Phosurus *Sulfur Silicon*, 1991, **63**, 193; B. P. Morgan, J. M. Scholtz, M. D. Ballinger, H. D. Zipkin, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 297.
- 8) M. Collinsova, J. Jiracek, *Current Medicinal Chemistry*, 2000, **7**, 629.
- 9) G. M. Blackburn, *Chem. Ind.*, **1981**, 134.
- 10) M. L. Peterson, S. D. Corey, J. L. Font, M. C. Walker, J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2853.
- 11) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5587; D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5591; D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl, E. W. Petrillo, Jr., *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4557.
- 12) A. Heisler, C. Rabiller, R. Douillard, N. Goalou, G. Hagele, F. Levayer, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 959; Y.-F. Li, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 109;
- 13) M. Dresher, Y.-F. Li, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 4933.
- 14) O. Pamiesm, J.-E. Backvall, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4815.
- 15) H. Wynberg, A. A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett*, 1983, **24**, 5899; A. A. Smaardijk, S. Noorda, F. Bolhuis, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 493.
- 16) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1993, **4**, 1779; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1783; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1997**, 1527.
- 17) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2717; T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2926.
- 18) A. Bongini, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *Synlett*, **1995**, 461.
- 19) E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, M. Panunziro, *Tetraheron:Asymmetry*, 1995, **6**, 2127.
- 20) D. V. Pater, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5587; D. V. Pater, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5591.
- 21) B. Stowasser, K.-H. Budt, J.-Q. A. Reyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**,6625.
- 22) R. T. Wester, R. J. Chamber. M. D. Green, W. R. Murphy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, **4**, 2005.
- 23) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1403.
- 24) A. E. Wroblewski, K. B. Balczak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 427.
- 25) V. Sum, T. P. Kee, *J. Chem.Soc.,Chem. Commun.*, **1993**, 1369; V. Sum, T. P. Kee, *J. Chem.Soc.,Chem. Commun.*, **1994**, 743; M. J. Chain, C. A. Baird, T. P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **35**, 8671.
- 26) V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 4991; V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 931 .
- 27) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8089; S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Org. Chem.*, 1991, **54**, 6485.
- 28) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 327.
- 29) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, K. Matsumoto. S. Shibuya, *Tetrahedron*, 1996, **36**, 11725.
- 30) Z. Li, S. Racha, L.Dan, H. El-Subbagh, E. Abunshanab, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 5779; P. V. P. Pragnacharyulu, E. Abunshanab, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5507; P. Page, C. Blonski, J. Perie, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 8027.
- 31) R. Hamilton, B. Walker, B. J. Walker, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4451.
- 32) A. Heydari, A. Karimian, J. Ipaktschi, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6729.

- 33) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **36**, 4451.
- 34) U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1992**, 903.
- 35) M. Ferrari, J. Jommi, G. Miglierini, R. Pagliarin, M. Sisti, *Synthetic Commun.*, 1992, **22**, 107
- 36) O. I. Kolodiaznyi, E. V. Grishkun, S. Sheiko, O. Demchuk, H. Thoennessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1989, **9**, 1645.
- 37) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 199.
- 38) H. Groger, Y. Saida, S. Arai, J. Martens, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 9291; H. Groger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 3089.
- 39) A. Bongini, R. Camerini, S. Hofman, M. Panuzio, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8045.
- 40) A. B. Smith III, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10879.
- 41) P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, **25**, 843.
- 42) A. Belyaev, M. Borloo, K. Augustyns, A.-M. Lambeir, I. D. Mester, S. Scharpe, N. Blaton, O. M. Peeters, C. D. Ranter, A. Haemers, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3755.
- 43) J. M. McIntosh, R. K. Leavitt, P. Mishra, K. C. Cassidy, J. E. Drake, R. Chadha, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1947; J. M. McIntosh, P. Mishra, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 726.
- 44) U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 117; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1992**, 903
- 45) Y. Song, D. Nieder, P. M. Lane-Bell, L. K. P. Lam., S. Grawley, M. M. Palcic, M. A. Pickard, D. L. Pruess, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 5784.
- 46) G. Gabella, G. Jommi, R. Pagliarin, G. Sello, M. Sisti, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1817.
- 47) F. Ouzzani, M.-L. Roumestant, P. Viallefon, A. E. Halloui, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **2**, 913; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 903; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 117; M. Ferrari, G. Jommi, G. Miglierini, R. Pagliarin, M. Sisti, *Synthetic Commun.*, 1992, **22**, 107.
- 48) C. Mauri, J. Royer, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6127.
- 49) M. Sting, W. Steglich, *Synthesis*, **1990**, 132.
- 50) S. Hanessian, Y. L. Bannani, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **45**, 6465; S. Hanessian, Y. L. Bannani, Y. Harve, *Synlett*, **1993**, 35.
- 51) D. Enders, H. Wahl, K. Papadopoulos, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1995**, 1177; D. Enders, H. Wahl, K. Papadopoulos, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **53**, 12961.
- 52) O. Garcia-Barrasas, E. Juiristri, *Tetrahedron*, 1995, **40**, 3423; *Tetrahedron:Asymmetry*, 1997, **8**, 1511.
- 53) V. Ojea, M. Ruiz, G. Shapiro, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3273; G. Shapiro, D. Buechler, V. Ojea, E. Pombo-Villar, M. Ruiz, H. P. Webber, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6255; M. Ruiz, V. Ojea, G. Shapiro, H. P. Webber, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4551; V. Ojea, C. Fernandez, M. Ruiz, J. Quintela, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 5801; V. Ojea, M. Ruiz, J. Villar, J. Quintela, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1996, **7**, 3335.
- 54) P. L. Ornsterin, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 2251.
- 55) C. Meier, W. H. G. Laux, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 589; C. Meier, W. H. G. Laux, J. W. Bats, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1963; C. Meier, W. H. G. Laux, J. W. Bats, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 89.
- 56) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Pham, W. D. Lubell, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 576.
- 57) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 2931.
- 58) M. Mikolajczyk, J. Kuczak, P. Kielbasinski, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 7872; K. Wang, Y. Zhang, C. Yuan, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3564. and reference cited therein.
- 59) T. Yokomatsu, Y. Yoshida, K. Suemune, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1995, **6**, 365; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, K. Suemune, Y. Yoshida, S. Shibuya, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 767.
- 60) U. Schollkopf, U. Busse, R. Ronsky, R. Heinrichs, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1986**, 2150; H. J. Zeiss, *Tetrahedron Lett.*, C. Vorcetoran, J. M. Green, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6827; A. Belyaev, M. Borloo, K. Augustyns, A.-M. Lambeir, I. D. Mester, S. Sharpe, N. Blaton, O. M. Peeters, C. D. Ranter, A. Haemers, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3755.
- 61) B. Iorga, E. Eymery, P. Saignac, *Synthesis*, **1999**, 207.

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達 (6) オットー・フォン・ゲーリケ

Scientists and Engineers in German Stamps (6). Otto von Guericke

筑波大学名誉教授 原田 馨
KAORU HARADA

Professor Emeritus, University of Tsukuba.



1977年に東ドイツ (DDR) により発行されたゲーリケの記念切手。半球と共にゲーリケの肖像が美しく描かれている。

オットー・フォン・ゲーリケ

オットー・フォン・ゲーリケ (Otto von Guericke, 1602-1686) は、マグデブルク (Magdeburg) で生まれた物理学者、工学技師であり、またマグデブルク市長でもあった。ドイツの大学で法律と工学 (数学) を学び、イギリス、フランス及びオランダに留学した後、エルフルト (Erfurt) で町の技師として働いたが、1627年に生まれ故郷のマグデブルクに帰り、町の政治家 (市会議員) となった。当時のドイツは30年戦争で混乱を極めた時代であり、多くの破壊が進行していた。1631年マグデブルクの町は皇帝軍に侵略されたので、ゲーリケは町から逃げ出し、スウェーデンのグスタフ二世 (Gustav Adolf, 1611-1632) の軍隊に入った。1646年マグデブルクの市長に選ばれ、その後35年間市長の職にありマグデブルクの復興に貢献した。

技師であったゲーリケは真空の問題に興味を持った。アリストテレスの自然学によれば、媒質中の物体の運動の速さは媒質の密度が小さいほど増大するが、若し媒質が存在しなければ (真空が存在すれば) 物体の運動の速さが無限大となる筈である。それは運動の速さ (V) は媒体の密度 (D) に反比例すると考えたからである。

$$V \propto k \frac{1}{D} \quad V、媒体中の運動の速さ、D 媒体の密度$$

速さが無限大であるとは、物体がここにあると同時に他の場所にも存在することであり、現実世界にはこのような現象を引き起こす真空はないと考え、古代ギリシャの自然学は真空の存在を否定し、「自然は真空を嫌う」 (natura abhorret vacuum) と考えた。ゲーリケはこの真空の問題を具体的に実験的に取り扱った人の一人であった。彼は銅製の半球2個を合わせて気密にし、球の中の空気をポンプで抜くと、2つの半球は多くの馬で引かせても引き離すことが困難であることを実験的に示した。この半球に空気を注入すると半球は容易に分離する。ゲーリケは最初2つの半球が引き合う力の原因を理解できなかったが、当時トリチエリ (Evangelista

Torricelli, 1608-1647, 物理学者)が行った実験により、これは空気に重さがあることが原因であることを知った。マグデブルクの半球の実験は視覚的、具体的であると共に、つくり出された真空を使い種々の実験を行うことができた。またつくり出された力に直接触れることができるので理解し易い。ここに示した切手と記念板にはO.ゲーリケの肖像、真空にしたマグデブルクの半球を馬を使って引き離す劇的なデモンストレーションの絵が描かれている。ミュンヘンのドイツ博物館(Deutsches Museum)は世界で有数の自然科学及び技術博物館であるが、所蔵品に古い銅製のマグデブルクの半球とポンプ型の真空ポンプの展示があり、これらはオリジナルの半球であると記されていた。また切手に画かれたゲーリケのブロンズの座像は、マグデブルクの市庁舎前の広場にある。

1681年市長の職を辞し1686年に死亡した。30年戦争の混乱の中を30年間以上も市長の職に留まったことは、彼が相当な政治家であったことを示しているが、科学技術上の成果も科学史に残るものであった。ゲーリケの学問的業績には次の1)、2)があげられる。

- 1) 大気圧に関する研究。
- 2) 静電気に関するもの。

これらをまとめて「真空に関するマグデブルグの新実験」と題する論文として1672年に出版された。半球による真空の新実験の成功は、ゲーリケによる真空ポンプの発明に由来するものであった。これは自転車のチューブに空気を注入するポンプと逆のメカニズムのポンプであり、種々の真空を創り出し、その中で実験を行える。例えば真空の中の

- a) 時計は動いているが音は聞こえない
- b) 火は消える
- c) 動物は死亡する
- d) 果物を長期間保存することができる などである。



半球を用いた真空の実験の図がマグデブルク市庁舎前にあるゲーリケの記念像(24ページに掲載)の台座の壁に掲げられている。

最もセンセーショナルな実験はいわゆる「マグデブルクの半球の実験」であった。これは直径約40cmの銅製の半球を二つ合わせて気密にし、中の空気を抜きこれを引き離す実験である。1654年レーゲンスブルクにおいて、多くの貴人の前で馬に引かせて真空にした2つの半球に引き離そうとした。この半球は、左右8頭ずつの馬に引かせることによりようやく引き離すことができた。地球には大気が存在するが、その大気の重さが大気圧の原因であり、その大気を取り除くことにより、真空の空間は大気の圧により押され、半球は大きな力で互いに引き合うことになる。

ゲーリケは水を使った高さ10mもある気圧計を製作した。日によって水柱の高さが変動することが天気と関連していることを見出し、気圧の測定により、天気を予報することができることを提案した。これはトリチェリの実験及びパスカル(Blaise Pascal, 1623-1662)の気圧計と同じ原理に基づくものである。ゲーリケの実験は気体についての研究のさきがけとなり、科学革命の最初の成果を飾ることになった。

※本稿に掲載の写真は、全て著者・原田馨先生の撮影によるものです。



ゲーリケの用いた真空ポンプと半球がミュンヘンの「ドイツ博物館」に展示されていた。これは新しく作ったレプリカではなくOriginalであると云う。



マグデブルグの街は、30年戦争(1631年の皇帝軍の侵略)で破壊されたが、左記記念像の台座の壁に、破壊される前の市街の図が掲げられている。ゲーリケはもと技術者であったので市長の任にあるものとしてマグデブルグ市の再建に努力した。

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(6) オットー・フォン・ゲーリケ



マグデブルクで催された郵便切手展示会の記念切手。この切手には左側からマグデブルク大聖堂、ゲーリケ像、及びホテル・インターナショナルが画かれている。発行は東ドイツ(DDR,1969)。

ゲーリケの半球実験の新しい記念切手が、統一ドイツにより2002年に発行された。



マグデブルク市の市庁舎前にある O.ゲーリケのブロンズの座像。足下には彼の用いた半球がある。

マグデブルクの半球を用いた有名な真空についての実験の図。郵便切手展示会の記念切手。発行は東ドイツ(DDR, 1969)。



表紙写真

カタクリ(ユリ科)

背丈はおよそ15cm前後で、赤紫色の花をうつむき加減に咲かせるカタクリは、春の訪れを告げる花として、近年非常に人気が高く、その群生地はシーズンともなると大変な人出です。この表紙は、今年の3月中旬に栃木県の三義山(みかもやま)での撮影ですが、時期が早すぎて良い写真が得られませんでした。皆さんご存知の片栗粉、今はジャガイモからですが、昔はこのカタクリのりん茎を原料として作られていたそうです。至る所に群生していたであろうその当時の様子が色々な意味合いから忍ばれます。(写真・文 北原)

編集後記

暖冬の今年は、春の訪れも早く、東京では3月19日に「桜の開花宣言」が行われました。これは平年より10日ほど早く、観測史上2番目の早さです。その宣言の基準は東京・靖国神社の指定された桜(ソメイヨシノ)に、5~6輪の花が咲くと「開花」と判断されます。桜の種類は300種以上といわれ、私たちに一番馴染み深い桜は、「染井吉野(ソメイヨシノ)」です。その咲き始めは“白色”であり、日が経つにつれ“赤み”を帯び、5分咲き、7分咲きそ

で満開とそれぞれに変化に富んだ色調に見え、私たちに「鑑賞の楽しみ」を十分に提供してくれます。春本番を迎えたこの時期、桜の鑑賞(お花見)によって躍動感があふれ、すべての行動に弾みが付き、きっと良い結果がもたらされることでしょう。

本誌「THE CHEMICAL TIMES」編集委員一同は、愛読者の皆様にご満足いただける学術誌を目指し、「お花見」を通して満開に努めてまいります。(三城記)



関東化学株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号
電話 (03) 3279-1751 FAX (03) 3279-5560
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>
編集責任者 三城 侑三 平成16年4月1日 発行