

昭和四十九年十月一日 発行

発行者 関東化学株式会社

ケミカルタイムス編集委員会



1974 No. 4

(通巻第74号)

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説(XXXXIV).....	東北大学名誉教授 理学博士 茨城大学教授 理学博士	加藤多喜雄.....1278
有機化合物の構造決定法最近の話題(IV).....	電気通信大学教授 理学博士	武井信典.....1280
Se2(親電子二分子置換)反応の立体化学.....	早稲田大学理工学部教授 理学博士	大橋守.....1282
幻覚剤について(V).....	科学警察研究所 医学博士 法科学第1部長	多田愈.....1284
ミネラルの栄養生化学(1).....	星薬科大学前教授 薬学博士	丹羽口徹吉.....1287
有機合成に於ける微生物の利用(6).....	理学博士	涌井袈裟参.....1289
薬化学の先駆者・長井長義(I).....		黒沢雄一郎.....1291
		根本曾代子.....1291

編集後記.....	1292
-----------	------

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説 (XXXXIV)

東北大学名誉教授 理学博士 加 藤 多 喜 雄
茨城大学教授 理学博士 武 井 信 典

前回はいわゆる気液分配型ガスクロマトグラフ法において固定相液体が担体表面上でバルクの液体と同様の性質を示すか、あるいは異なる性質を示すかという点について、二、三の研究結果を紹介した。その中で、Sawyer等¹⁾が液体が担体表面に均一に分布しているか否かも考慮していることを記したが、充てん型カラム法において、市販の担体に対してはこの点は従来問題となっていない。吾々の研究室でも一般の市販担体を用いる場合は、固定相液体の種類に関係なく、担体上で液体が均一な薄膜を形成し、液滴状では存在しないという結果を得ている。しかし研究室自製の担体を用いるとき、均一な液膜が出来ていないと考えた方が良く思われる結果が得られた。そこで、均一な液膜はどのようなときに得られるのか、また得られないときはどうすればよいのか等を考える必要に迫られ、色々調べて見た訳であるが、この均一な液膜形成は毛細管カラム法ではカラム調製における重要な問題となっており、報告もかなりある。そこで今回はこの問題を取り上げて、二、三の報告を紹介することにする。

周知のように毛細管カラム法では内径0.5mm前後、長さ数m乃至10mの毛細管の内壁に固定相液体を均一な薄膜状に保持せしめてカラムを調製し、気液分配法によって溶質の分離を行っている。したがって、均一な薄い液膜の形成が液体の選択とともに、試料の分離に対するカラムの効率上重要な意味を持つことになり、通常よく用いられるガラス製毛細管の内壁に均一な液膜をつくる方法が色々検討されている。

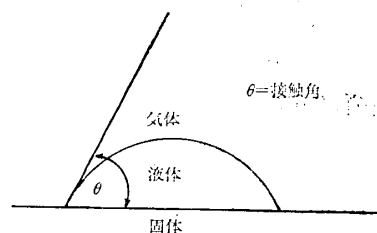
まず均一な液膜がガラス管壁に出来るということはガラスが液体により一様にぬれるということであるから、毛細管カラム法について言えば、問題は試料の分離能が良く、さらにガラスを良くぬらす液体を選ぶということであり、また、液体に良くぬれるガラスの材質、前処理方法、および均一、安定な液膜を得るための操作を検討するということになる。

そこで最初に、ぬれの現象については、平滑な固体表面上に置かれた一滴の液体については次の Young の式が成立する。

$$\gamma_{23} = \gamma_{13} + \gamma_{12} \cos \theta \quad \cdots \cdots (1)$$

ここで添字、1, 2, 3はそれぞれ液、気、固相を、また、 γ は各界面における界面張力を示し、 θ は次図に示すように、気、液、固、三相接触点で液面に引いた切

線と固液界面のなす角、接触角、である。



(図 1)

したがって、液体が固体をよくぬらすとき程 θ は小さくなり、 $\theta=0$ の状態では液滴は薄い膜となって固体表面上に広がっていることになる。この関係を利用して、種々の固体に対し接触角が0となる液体の表面張力、臨界表面張力が実験的に求められている²⁾。その一部を表1に示す。

表1 臨界表面張力

Solid	γ_c (dyne/cm)
Stainless steel	24.0 ±0.5
Aluminium	27.4 ±0.5
copper	27.0 ±0.5
Pyrex glass, cleaned with acetone	28.0 ±0.5
Pyrex glass, cleaned with chromic acid	44.0 ±1.0

したがって、表1に示す各固体に対して、それぞれの臨界表面張力より大きな表面張力の値を持つ液体は、均一、安全な液膜をつくり得ないことになり、毛細管カラム用の固定相液体の選択の一つの基準となる。表IIにくっつかの固定相液体の表面張力の値を示した³⁾。

表II 固定相液体 γ (dyne/cm)

Squalane	29.95
polypropylene glycol	31.30
Tritone	34.00
Diglycerol	50.30
Ucon oil (DLB-100-B)	28.3
Tricresyl phosphate	40.9
Diocetyl sebacate	32.2
Bis-(2-ethylhexyl) phthalate	31.3
Methylsilicone oil	19-20

表I, IIから明らかなように、例えばパイレックスガラス製の毛細管を用いるときは、アセトンによる洗浄では均一、安定な液膜を与える固定相液体は極めて限られたものとなり、さらに選択範囲を広げるためにはクロム

酸による洗浄を必要とする。しかし、洗浄にクロム酸を用いるときは、水洗によって完全に Cr を除くことは難かしく、残留する Cr が悪影響を及ぼすこともあるといわれ⁴⁾、この方法は万能ではない。そこで洗浄以外に液体によるぬれをよくする方法がガラスについて色々考えられているので、その一部を紹介することにする。

まずその一つはガラス管壁の物理的状态を変えることによって液体によるぬれをよくしようとするものである。表1に種々の固体に対する臨界表面張力の値を示したが、これは平滑な面に対する値であって、平滑でない場合は接触角について次の Wenzel の式が成立すると言われ⁵⁾、ぬれ易さが変わってくる。

$$\cos \theta = \gamma \cos \theta^\circ \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$\gamma = A/A^\circ \quad \dots\dots\dots (3)$$

ここで θ° 、 θ はそれぞれ平滑面、粗平面に対する液滴の接触角であり、 γ は粗度係数と言われ、固体表面の幾何学的表面積 A° と真の表面積 A の比である。したがって $\theta^\circ \leq 90^\circ$ に応じて $\theta^\circ \geq \theta$ となり、 θ° が 90° より小さいときは面が粗になる程 θ は小さくなる(固体は液体によりぬれ易くなる)。この原理を利用して、HCl あるいは HF ガス等によりガラスの表面をエッチングして表面を粗にし、液体によりぬれ易くする方法が検討されている。

例えば Necasová 等³⁾によれば HF ガスを用いてエッチングした Unihost glass (チェコ産、ソーダガラスと思われる⁶⁾)製の毛細管を用いると、アルコールについて次のような結果が得られるという。

固定相液体	表面張力(dyne/cm)	カラム単位長さ当りの理論段数
DC-560	27.4	1100
PEG 400	38.4	900
Diglycerol	57.8	100

用いているガラスの臨界表面張力は不明であるが、このような結果から著者等はエッチングの効果の大きいことを認め、Diglycerol を用いた場合理論段数が極めて少ないのは表面張力が大きいから、安定な液膜が得られないためとしている。この外 Alexander 等^{7,8)}は $350 \sim 380^\circ\text{C}$ で HCl ガスを用いてエッチングしたソーダガラス製カラムに無極性および有極性液体のコーティングを試み、次表のような液体でも安定な液膜を作り得ることを認めている。

固定相液体	表面張力	平滑面に対する接触角
OV-101	19.5	0°
squalene	29.7	5.3
phenyl silicone oil DC-704	36.5	10.6
carbowax 400	46.7	20.0
Tris (cyanoethoxy) propane	52.4	32.0

そしてこのような効果がアルカリ含有量の少ない Pyrex glass では得られないこと、および HCl ガスによる処理を受けたソーダガラスが乳白色を呈し、電子顕微鏡による観測から微結晶がかなり均一に分布していることを認め、HCl ガス処理により NaCl の微結晶が表面に析出し、表面を粗にしているものとしている。

この外にも物理的な方法によって液体によりぬれ易い表面をつくる方法はこの外にも考えられているが省略する。充てん型カラム法において担体の固定相液体によるぬれが通常問題とならないのは担体表面が極めて粗であるためであろうかと考えられる。

次に安定な液膜を得るためのもう一つの方法として化学的な方法がある。Novotny 等⁹⁾によればカラム調製時だけでなく、高温下、あるいは長時間使用時も安定、均一な液膜を得るためには液体の表面張力が固体表面の臨界表面張力の値より小さいだけではなく、固体表面⇌液体の化学的類似性が必要であるという。例えばグループの一人である Bartle⁴⁾によれば Methylsilicone oil SF-96 の表面張力は 20.6 dyne/cm であり、アセトンあるいはクロム酸洗浄を行った Pyrex glass の臨界表面張力の値より小さいので、このガラス面をよくぬらす(表 I 参照)。しかし種々の処理をしたガラス管に全く同じ方法で SF-96 をコーティングし、ベンゼンの保持容量から液膜の厚さを求めると次表のように処理法により異なる値を示す。

Treatment	dF
acetone washing	$7.4 \times 10^{-8}\text{m}$
Dimethyldichlorosilane	3.3
Trimethylchlorosilane	12.0
Allyltvichlorosilane	10.6
phenyltvichlorosilane	8.7

文 献

1. D.T. Sawyer, J.K. Barr; Anal. Chem., **34**, 1518 (1962)
2. Farre-Rius, F., J. Henniker, G. Guiochon; Nature, **196**, 63 (1962)
3. M. Necasová, K. Tesarik; J. Chromatogr., **79**, 15 (1973)
4. K.D. Bartle; Anal. Chem., **45**, 1831 (1973)
5. Y. Tamai, K. Aratani; J. Phys. Chem., **76**, 3267 (1972)
6. K. Tesarik, M. Necasová; J. Chromatogr., **65**, 39 (1972)
7. G. Alexander, G. Garzo; ibid., **91**, 25 (1974)
8. G. Alexander, G.A.F.M. Rutten; Chromatographia, **6**, 231 (1973)
9. M. Novotny, K.D. Bartle; ibid., **7**, 122 (1974)
- M. Novotny, K. Grohmann; J. Chromatogr., **84**, 167 (1973)

有機化合物の構造決定法最近の話題 (IV)

その 4 ^{13}C -NMR の応用

電気通信大学教授 理学博士 大 橋 守

今までにパルス FTNMR 法の出現が天然に存在する ^{13}C の NMR スペクトルの測定を可能にしたこと、および ^{13}C NMR スペクトルの性質をごく大ざっぱにのべて来た。化学シフト、スピン-スピン結合と構造との関係において ^1H -NMR スペクトルが果して来た役割と全く同じ方法論で ^{13}C -NMR スペクトルの利用は可能であり、有用な知見を与えることは言うまでもない。しかし今回はこのスペクトル法が最も威力を発揮すると思われる生合成研究への応用と、 ^1H -NMR 法では行ないえなかったスピン-格子緩和時間 (T_1) を利用した構造研究への応用例を紹介することにする。

1) 生合成研究への応用

天然物有機化学あるいは生物化学の分野で最も注目されるのは ^{13}C -NMR 法が生合成経路の研究法を一変する新方法となりうる点であろう。天然有機化合物が生体内でどんな経路で合成されるかを明らかにする生合成 (Biosynthesis) は 1930 年代にノーベル受賞者である Robinson によりトロパンアルカロイドの合成にその考え方が利用されて以来、構造決定にしろ合成にしろ天然物化学の領域全体の底流として存在し、分子生物学あるいは生命科学との関連で益々重要になっている分野である。この方法論は従来 ^{14}C あるいは ^3H のような放射性同位元素を含む酢酸、メバロン酸、アミノ酸などを生体内に取込ませ、それが代謝産物のなかにどのように取込まれているかを面倒な化学的分解反応により明らかにし、その合成経路を推論して来た。

^{13}C -NMR 法の出現はこの方法論を一変させて、危険な放射性同位元素を用いるのではなく、また面倒で複雑な分解反応によ

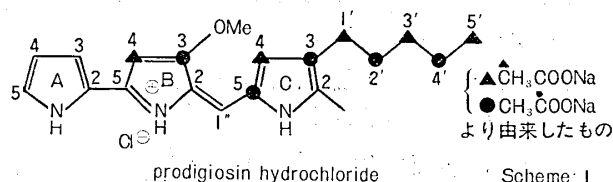
ってその同位元素の存在位置を明らかにするのでもない。安定な ^{13}C 同位元素の濃縮された酢酸、メバロン酸などを用いて、生成物の同位元素標識位置を一枚の ^{13}C -NMR スペクトルに基づいて、確実に明示するもので、その有用性ははかり知れない。

二、三の例を最近の報告から引用しよう。

i) バクテリアの生産物

Prodigiosin : 図 1. A) 天然存在比 (natural abundance) 下での ^{13}C -NMR スペクトル, B) $[1-^{13}\text{C}]$ 酢酸ナトリウムの取込み実験後の生成物の ^{13}C -NMR スペクトル, C) $[2-^{13}\text{C}]$ 酢酸ナトリウムを用いての同様な実験。

この三種のスペクトルの比較から直ちに酢酸の生合成関与方式が明らかにされる。Scheme 1 のように示される。(R. J. Cushley, D. R. Anderson, S. R. Lipsky, R. J. Sykes, H. H. Wasserman, J. Am. Chem. Soc., 93 6284, (1971)).

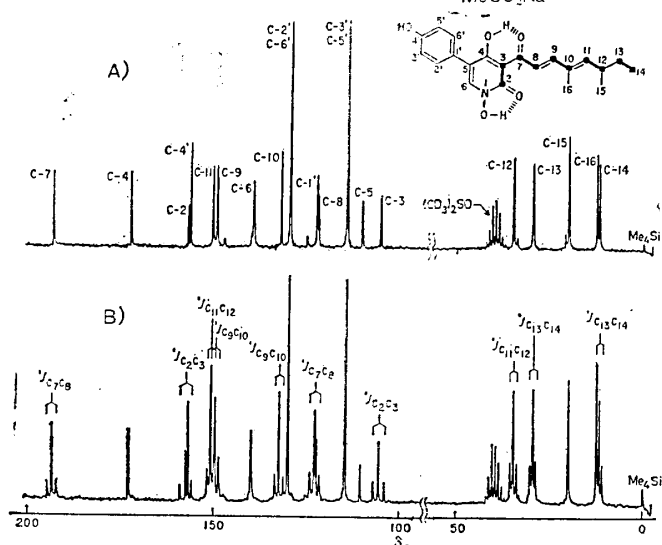
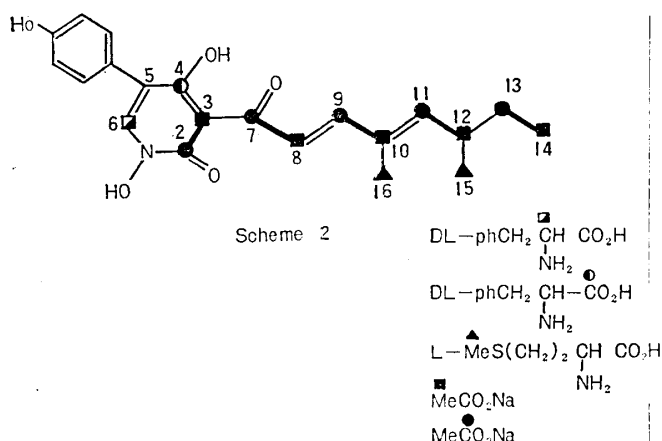


prodigiosin hydrochloride

Scheme 1

ii) カビの代謝産物 Tenellin : 図 2. A) は natural abundance 下での ^{13}C -NMR スペクトルの一部, B) は $[1, 2-^{13}\text{C}]$ 酢酸の取込み実験によりえられたスペクトル。この実験では酢酸の 2 コの炭素が 90% 以上 ^{13}C が濃縮されたものを用いているので、C-2 の単位で取込まれた部分は ^{13}C - ^{13}C のスピン-スピン結合を示して二重線となる。取込み率に従って natural abundance のシグナルの両側に Satellite シグナルが出現している。この二重標識酢酸を用いた利点は C-2 単位での取込みが明示されることである。例えば 3 位の炭素は 2 位の炭素とはスピン-スピン結合を示すが、7 位の炭素とは示さない。C-3 位がラベルされた時 7 位に ^{13}C がラベルされる確率が 1% 以下ということによるものである。スペクトル B) から各位置に取込まれた ^{13}C ラベルの百分率は 0.5~1.0% と算出されている。この他の ^{13}C 濃縮フェニルアラニン、メチオニン、酢酸などを用いてスペクトルから判明した Biogenesis の図は Scheme 2 のように示されている。

図 1

図2 Tenellin の ¹³C-NMR スペクトル

A. G. McInnes, D. G. Smith, J. A. Walter, L. C. Vining, J. C. Wright, Chem. Comm., 1974, 282.

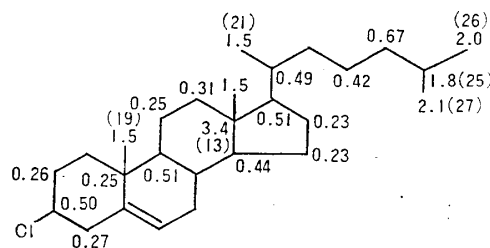
このダブルラベル法の有用性は瀬戸らによっても dihydrolatumcidin の例で誇示されている。(瀬戸, 佐藤, 米原, 第17回天然有機化合物討論会, 要旨集 p. 197, 1973, 東京).

iii) Scott らによるビタミン B₁₂ の生合成研究への適用は ¹⁴C を用いた実験にもとづいて推定されていた機構を変更させる結果となり大きな成果をおさめている. この研究に関しては, 実際に Scott 研究室で実験を担当された東北大, 梶原により既に本誌に紹介されているので参照されたい. (本誌 1974. No. 1, No. 2 梶原正宏 Vitamine B₁₂ の生合成研究 I, II, A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, P. J. Whitman and R. J. Cushley, J. Am. Chem. Soc., 94, 8267 (1972)).

2) PRFT を用いた構造研究

前報でのべたように構造を形成する各 ¹³C のスピン—格子緩和時間 T₁ はまちまちであって置換状態に大きく

左右される. 180°パルスと 90°パルスの間の間隔 τ 秒とすれば, 180° $\sim$ τ $\sim$ 90° パルスでえられるスペクトルは各炭素の T₁ に依存してそのシグナル強度および符号が変化し, $\tau=0$ のときとは異なったスペクトルがえられる. これを部分緩和 FT スペクトル (Partially Relaxed Fourier Transform, PRFT) という. 各炭素の T₁ はこの τ を変数とした時の PRFT の各シグナルの強度変化から求められるものである. 構造と T₁ の関係を示すものとして Allerhand らにより求められたステロイド骨格の一例を示す. (A. Allerhand, D. Doddrell, R. Komoroski, J. Chem. Phys., 55, 189(1971)) (scheme3).

Scheme 3. cholesteryl chloride の T₁

$\tau=0.51$ 秒では, 13, 10, 25, 26, 27の炭素に由来するシグナルは依然として符号が逆であること—緩和時間が長いことがわかる.

コロンビア大学の中西らはこの結果を積極的に構造決定に利用し, ヒマラヤ植物からえられた抗腫瘍性物質

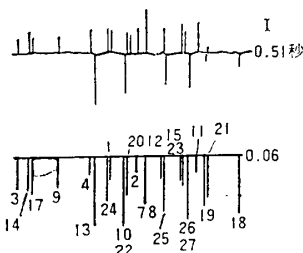
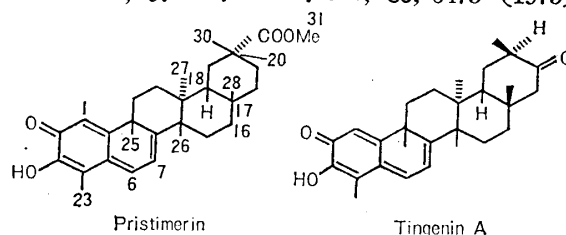
Cholesteryl chloride の PRFT スペクトル $\tau=0.51$ 秒

図3

の Tingenin A, B の PRFT スペクトルを構造のよく似た Pristimerin の PRFT と比較し, 構造決定をおこなった. 図4に Pristimerin の PRFT を示す. $\tau=0.6$ 秒のスペクトルであって4級およびカルボニル炭素は依然として負のピークであるが, メチレンおよびメチンピークは正のピークを与えている. メチル基は弱い正または負のピークであり, スペクトルの帰属および構造推定がきわめて容易におこないうる好例である. (K. Nakaniishi, V. P. Gullo, I. Miura, T. R. Govindachari, N. Viswanathan, J. Am. Chem. Soc., 95, 6473 (1973)).



(図4は紙面の関係で10頁に移す)

$S_E 2$ (親電子二分子置換) 反応の立体化学

早稲田大学理工学部教授 理学博士 多 田 愈

1) はじめに

本誌71号(1235頁)に、アルキルコバロキシムの反応が立体反転を伴う $S_E 2$ 反応であることを書いた。有機化学のテキストを開くと必ず求核置換反応は詳しく解説されているが、親電子置換反応については殆んど解説がなされていない¹⁾。もっともカルバニオンを経る水素やハロゲンの置換反応は、有機リチウム化合物やグリニャール試薬の反応としてよく理解されており、今さら本稿で詳しい解説を試みる必要は無い。ただし、ここで一言つけ加えておくならば炭素—リチウム結合や炭素—マグネシウム結合は不安定な結合であるため、それ等の光学活性化化合物は作り難い。このことから分る様に有機金属化合物の置換反応で立体特異性が出るのは稀であるが、水銀化合物、ホウ素化合物、スズ化合物、コバルト化合物について、立体特異的な反応がいくつか報告されているので本稿ではそれらについて解説を試みたい。

2) 電子論的考察²⁾ 本題に入る前に量子化学のテキストによく見られる H_3 という分子の構造について考えてみたい。この分子に対しては (A) (B) 二つの構造式が考

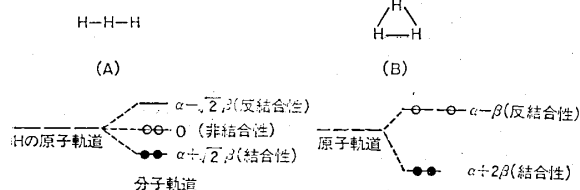
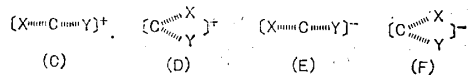


図 1

えられるが、その分子軌道のエネルギー準位は図1の様になり、 $[H_3]^+$ では結合電子は2個であるためそれらは結合性分子軌道を占める。したがって構造(B)がより安定な構造といえるであろう。一方 $[H_3]^-$ では結合電子は4個であり、三番目及び四番目の電子は構造(A)では非結合性軌道を占めるのに対して、構造(B)では反結合性軌道を占める。したがって $[H_3]^-$ では構造(A)が安定である。

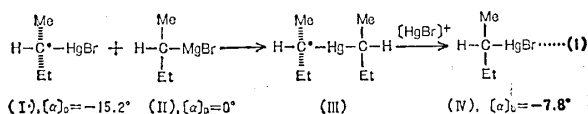


ところで(C)及び(E)は各々 $S_E 2$ (親電子二分子置換反応) 及び $S_N 2$ 反応で立体反転を伴う場合の遷移状態である。これらは構造(A)の $[H_3]^+$ 及び $[H_3]^-$ に対応するものである。(D)及び(F)は立体保持で進行する $S_E 2$ 及び $S_N 2$ 反応の遷移状態で、構造(B)の $[H_3]^+$ と $[H_3]^-$ に対応するものである。 H_3 の安定性の考察から予測される様に、 $S_E 2$ 反応では2電子が関与しておりD型の遷移状態が有利であろう。一方 $S_N 2$ 反応では4電子が関与しており、E型の遷移状態が有利なことはよく知られている。さて $S_E 2$ 反応ではD型遷移状態が有利であるとしたが、軌道準位図からも分る様にC型とD型の差は

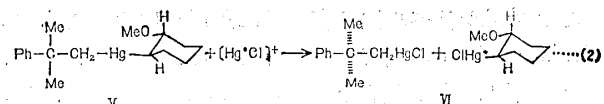
$S_N 2$ 反応に於るE型とF型の差ほどには大きくない。 $S_N 2$ 反応では第3及び第4番目の電子の入るべき軌道が非結合性(C)か反結合性(F)かというのに対して、 $S_E 2$ 反応ではCとDの差は結合性軌道のエネルギー準位の問題のみである。

これまで遷移状態の構造に対する電子論的要素を考えてきたが、実際に反応速度を支配するもう一つの要素は立体因子である。したがって $S_E 2$ 反応の様に電子論的にCD間に大きな安定性の差が無い場合、立体障害によってD型遷移状態が不利となる場合はC型の遷移状態を通して立体反転を伴った反応が起り得ると考えられる。次の節以下で $S_E 2$ 反応の立体化学について、立体障害、隣接基関与、触媒効果等に焦点を合わせて実例をあげ解説することにする。

3) 有機水銀化合物の反応 前節の考察からも明らかな様に協奏的親電子置換反応では立体保持が電子論的には有利である。実際 Ingold³⁾ 等は水銀化合物の置換反応について詳細な検討を加えており、光学活性体Iとグリ

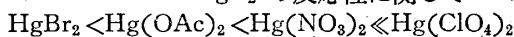


ニャール試薬のラセミ体IIの反応で得られる水銀化合物IVがIの半分の旋光能を有することから、中間体IIIに対する $[HgBr]^+$ の攻撃は立体保持で進行していることを証明している。また Winstein⁴⁾ 等も式2の反応で放射性 Hg^*Cl_2 を用いてVの $[Hg^*Cl]^+$ による置換反応が完全に立体保持で進行し、VIが生成することを証明している。

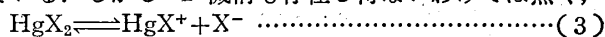


ただしこれ等の反応においては、G式のような四員環遷移状態を通る $S_N i$ 反応でも立体保持反応であり得る。しかし

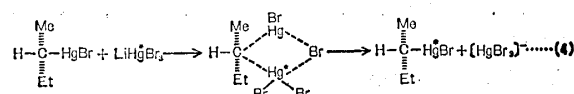
HgX_2 の反応性に関して



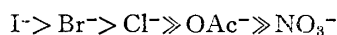
$HgBr_2 < Hg(OAc)_2 < Hg(NO_3)_2 < Hg(ClO_4)_2$ の関係があり、したがって3式の平衡で生じた HgX^+ が反応試薬と考えられる点から $S_E i$ 機構は重要でないとしている。しかし $S_E i$ 機構も存在し得ないわけでは無く、



4式の反応はG型の遷移状態を通る $S_E i$ 反応であるとさ

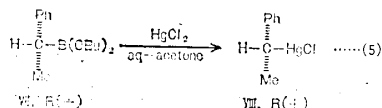


れている⁵⁾。この場合 $LiHgBrX$ の X^- の違いによる反応性は次の様になる。

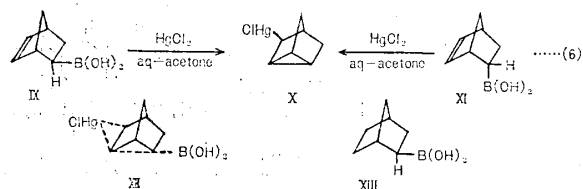


SE2 反応では Hg^* に対する配位子 X^- の配位能が強い程 Hg^0 の電荷は中和され置換反応には不利と思われるが、4式の反応に対する上記の結果は逆である。これ等の実験結果から4式の反応に対して SEi 機構が唱えられている。

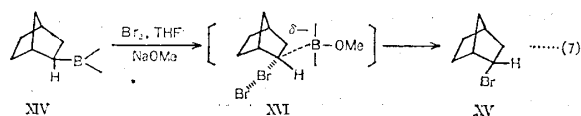
4) 有機ホウ素化合物の反応 ホウ素化合物の水銀化反応に関しては、ボロン酸エステルVIIが立体保持で反応し化合物VIIIを与えることが知られている(5式)⁶⁾。とこ



ろが化合物IXは立体反転を伴って速かに化合物Xを与える(半減期: 2.0~25分)のに対して、化合物XIは立体保持で進行し、その半減期は50~60日と非常に遅くなっている⁷⁾。

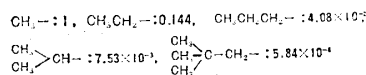


もっともこの場合 XII の様な二重結合の隣接基関与が大きな働きをしていると考えられる。事実化合物 XIII は $HgCl_2$ に対して反応しない。しかし式7で表わされる様に、アルキルボラン XIV の塩基存在下の臭素化では立体反転を伴った XV の生成が示された⁸⁾。しかしこの場合もナトリウムメトキシドの存在が、7式の立体反転を伴う反応を促進する点を考えると、XVI で表わされる遷移状態を通るものと考えられる。結局ホウ素化合物の SE2 反応は通常立体保持で起るが、ノルボルナン系では立体反転を伴う反応も起っている。

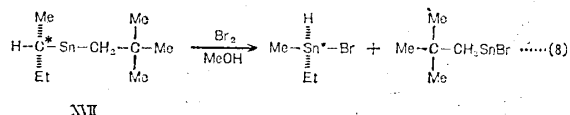


5) 有機スズ化合物 スズ化合物 XVII の臭素による親電子置換反応は80%立体反転で進行する⁹⁾。R-Sn-R' の臭素による置換反応に於るRの構造と比反応性の関係を示すと次の通りである。

これは S_N2 反応に於て見られる立体効果とほぼ同じ傾

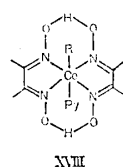


向を示す。またこの反応の速度式は $RSnR'$ 及び臭素に関しそれぞれ一次である。これ等の事実はこの反応(8式)が立体反転を伴う SE2 反応であることを示している。



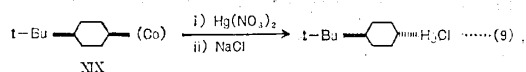
6) 有機コバルト化合物 アルキルコバロキシム

(XVIII) やアルキルコパラミンは HgX_2 と反応して $RHgX$ を生じる¹⁰⁾。

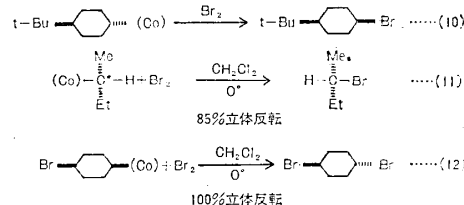


XVIII

メチルコパラミンが汚泥中でジメチル水銀に変化し、有機水銀化合物生成の重要な中間体であることはよく知られている。アルキルコバロキシムの水銀化反応は速度論及びアルキル基の立体障害から SE2 反応であることが確立されている¹¹⁾。我々はこの反応の立体化学に興味をもち、XIX の水銀化反応を検討した¹⁰⁾結果、これが立体特異的に立体反転を伴うことを証明した(式9)。



臭素化反応も同様に立体反転で進行する(式10)。Jensen



等もアルキルコバロキシムの臭素化が立体反転で起ることを報告している(式11, 12)¹²⁾。

6) おわりに SE2 反応は立体保持で起り易いが、反応中心前面の立体障害が大きい場合や、隣接基関与の有る場合には立体反転もあり得ることを述べた。しかし立体反転を伴う SE2 反応の例は未だ非常に少い。アルキルコバロキシムやアルキルコパラミンの反応では、キレート配位子の大きな立体障害のために、SE2 反応は常に立体反転で進行することは興味ある点である。

文 献

- 1) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell Univ. Press, Ithaca, 2nd ed. (1969). p. 563-584.
- 2) R. W. Alder, R. Baker, and J. M. Brown, "Mechanism in Organic Chemistry", John-Wiley and Sons Ltd., London (1971), chap. 3.
- 3) H. C. Charman, E. D. Hughes and C. K. Ingold, J. Chem. Soc., 2530 (1959).
- 4) S. Winstein, Traylon, and Garner, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3741 (1955).
- 5) H. B. Charman, C. K. Ingold, E. D. Hughes, and H. C. Volger, J. Chem. Soc., 1142 (1961).
- 6) D. S. Matteson and R. A. Browie, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2587 (1956).
- 7) (a) M. S. Matteson and J. D. Waldlilg, *ibid.*, **86**, 3778 (1968).
(b) M. S. Matteson and M. L. Tallot, Chem and Ind., 1378 (1965).
- 8) H. C. Brown and C. P. Lane, Chem. Comm., 521 (1971).
- 9) F. R. Jensen and D. Davis, J. Am. Chem. Soc., **93**, 4047 (1971).
- 10) 多田 愈, 本誌71号 p. 1235 (1974).
- 11) G. N. Schrauger, J. H. Weber, T. M. Beckham, and R. K. Ho, Tetrahedron Letters, 275 (1971).
- 12) F. R. Jensen, V. Madan, and D. H. Buchanan, J. Am. Chem. Soc., **93**, 5283 (1971).

幻 覚 剤 に つ い て (V)

科学警察研究所 医学博士 丹 羽 口 徹 吉
法科学第1部長

Psilocybin の急性毒性は、人に対する作用を考えた場合、非常に低く、マウスに対する LD_{50} は $280mg/kg$ とされている¹⁰⁴⁾。

Psilocybe 属のキノコによる中毒事例が報告されている¹⁰⁵⁾。Oregon の針葉樹林の草かげにはえているキノコを2人の成人と4人の子供が食べた。全員 psilocybin を服用したときの症状が現われ、子供は皆 40° 以上の熱をだし、ひきつけをおこし、遂に1人は死亡した。このキノコは分類学上 Psilocybe balocystes と判明し、化学分析の結果 psilocybin, psilocin を含有していることが確認された。

(4) Psilocybin, Psilocin の関連化合物

次のような hydroxyindoles が数多く合成されている。

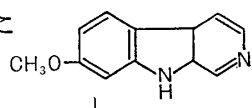
- 4位の $-OH$, $-OPO_3H_2$ が5, 6あるいは7位にかわった化合物。
- $-OH$ が4位または5位にあって、側鎖のジメチルアミノ基が、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペリジル基などにかわった化合物。
- 4位は $-OH$ または $-OPO_3H_2$ で、1位にメチル、ベンジル基などが入った化合物。
- 4位の $-OH$ または $-OPO_3H_2$ が、ハロゲン、メチル、メトキシ基などで置換された化合物。

これらの化合物の人に対する作用は明らかでないが、動物実験によりその薬理作用が種々検討されている¹⁰⁶⁾。

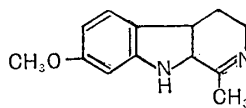
4. Harmine, Harmaline, d-1, 2, 3, 4-Tetrahydroharmine

これらのアルカロイドは乱用の面では今日のところ問題になっていない。ここではその歴史、作用などを概説する。もともと、これらのアルカロイドは、アマゾン流域の西部で、ayahuasca (エクアドル、ペル、ボリビア地方の名前)、Capipi (ブラジル、コロンビア)、Yajé (コロンビア) と称する土人の飲料に含まれているものである。この飲料は、Banisteriopsis Caapi Morton, B. rusbyana, B. quitensis, B. inebrians などの木の幹や、葉に水を加え、加熱し成分を抽出して作られる。アマゾン流域に住む、Zaparos, Angateros, Mazanes 族などの土人が、うらないの際などにこれを服用していたようで、今日でも同地方では広く用いられていると言われる¹⁰⁸⁾。通常、この飲料を $60ml$ 、または $500mg$ のアル

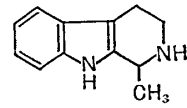
カロイドを服用する。この飲料の主成分については、1840年代に抽出されて以来、多くの研究者により単離されて、いろいろな名前がつけられた。telepathine¹⁰⁹⁾, yageine¹¹⁰⁾, banisterine¹¹¹⁾ などと呼ばれた。その後、これらのアルカロイドの1つは当時すでによく知られていた harmine であることが確認された¹²³⁾¹²⁴⁾。さらに、Hochstein らは、harmine の他に、harmaline と d-1, 2, 3, 4-tetrahydroharmine が少量含まれていることを明らかにした¹²⁵⁾。



Harmine



Harmaline

 α -1, 2, 3, 4-Tetrahydroharmine

Harmine と harmaline の化学構造は、すでに 1919 年 Perkin らによって推定されていたが¹²⁶⁾、1927 年 Manske らの合成によって確認された¹²⁷⁾。その後、harmaline の合成法は種々検討された¹²⁸⁻¹³¹⁾。Harmaline をおだやかに酸化すると、harmine を、また、おだやかに還元すると tetrahydroharmine を得ることができる¹³²⁾。

$25 \sim 75mg$ の harmine を人に皮下注射すると、多幸様になると言われており¹³³⁾、 $300 \sim 400mg$ の多量を経口的に服用すると知覚障害が現われ、 $150 \sim 200mg$ を精神病患者に静脈注射すると LSD と同様の幻覚作用が発現すると報告されている¹³⁴⁾。これらのことから harmine の幻覚作用を疑うむきもあり¹³⁵⁾、土人の口にしては飲料中の他の微量成分がその作用をもたらしているのではないかと考えられている¹³⁶⁾。今日、harmaline, tetrahydroharmine の人に対する向精神作用は検討されていないので今後の課題と言えよう。

Harmine は体温、血圧を降下させる作用をもっており、多量ではふるえ、けいれんをおこすこともある。Ayahuasca と称する土人の飲料を飲んだ Schultes は最初、目まい、吐き気を感じ、発汗して無気力になる。次いで色彩に富んだしかも、だんだんと色の濃くなる幻覚作用が現われ、次第に眠くなる。翌日は不快感が残る、はげしい下痢におそわれたと述べている⁴⁹⁾。

3つのアルカロイドの毒性は明らかでないが、家兎に対する急性毒性の比は、harmine : harmaline : tetrahydroharmine = 2 : 1 : 3 と言われている¹³⁷⁾。

5. インドールアミン誘導体の分析法

この群の化合物は p-ジメチルアミノベンツアルデヒドと反応し紫色に呈色する。この反応は、インドールの2の位置が遊離しておれば、試薬を加え酸性にすることにより直ちに発色し、薄層クロマトグラフィーのところでも述べるように感度も高い。

(1) 紫外外部吸収⁴⁴⁾

各誘導体塩類水溶液の最大吸収波長および分子吸光係数を Table II に示す。

(2) 蛍光測定⁴⁴⁾

各塩の水溶液の最大蛍光強度を与える励起光、蛍光の波長および測定濃度を Table II に示す。

Table II インドールアミン誘導体の紫外外部および蛍光スペクトル

化合物	紫外外部吸収		蛍光スペクトル		
	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ	励起波長 (nm)	蛍光波長 (nm)	濃度* ($\mu g/ml$)
DMT	273, 288 280	5,700	288	354	7
DET	273, 288 280	5,500	288	354	7
α -methyl-tryptamine	273, 288 280	6,000	290	354	3
Bufotenine	276, 297	5,300	306	340	3
Psilocybin	268, 280	6,200	290	340	10

* 日立MPF 2型自記分光蛍光光度計を用い、スリット巾8, 8 nm, 感度6とした時、記録計上に50%強度を与える濃度である。

(3) 薄層クロマトグラフィー⁴⁴⁾⁴⁵⁾

シリカゲルGの薄層を用いた場合、展開溶媒としては、A: クロロホルム-アセトン-メタノール (1:3:1), B: エタノール-ジオキサン-ベンゼン-アンモニア (5:40:50:5), C: 酢酸エチル-ジメチルフォルムアミド-アンモニア (13:1.9:0.1), D: クロロホルム-ジオキサン-酢酸エチル-アンモニア (25:60:10:5) などを用いる。検出試薬としては、紫外線下で観察した後、塩化白金酸溶液 (10%塩化白金溶液1 ml, 4% KI 溶液25 ml に水24 ml を加えたもの), 1% KMnO₄ 溶液, 1% I₂-メタノール溶液, 1% p-ジメチルアミノベンツアルデヒド-HCl-エタノール溶液が用いられる。検出感度はいずれも 0.1~0.5 μg である。

(4) ガスクロマトグラフィー⁴⁶⁾

DMT, DET, bufotenine などについて検討されている。ガスクロマトグラフィーの条件についてはI-5-(4)で述べた。

(5) 質量分析⁴⁴⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾

親イオンピーク M⁺ は30%以下で、ことに psilocybin の M⁺ は全く認めることができず、HPO₃ がとれた psilocin として現われる。この系の化合物も、フェネチルアミン誘導体と同様、 β -開裂が強くおこり、ArCH₂・⁺ がベースピークまたはこれに準ずるものとなっている。

その他、赤外吸収測定⁴⁴⁾もそれぞれの化合物確認には有力な手段である。

III. その他の化合物

1. Piperidyl glycolates

種々の glycolates が向精神薬として開発されている。Biel らはこれらのうち、piperidyl glycolates が中枢神経系を刺激することを認めたが¹³⁸⁾、Abood らはヒトに対し、長時間 (12~36時間) 強力な幻覚を発現させることを見出した¹³⁹⁾。また、これら piperidyl glycolates の化学構造と、生理活性との相関性について次のようなことが明らかにされている¹³⁹⁻¹⁴¹⁾。

即ち、piperidyl glycolates が中枢神経系に影響をもたらすためには、

(1) R₁ は低アルキル基であること。

(2) R₂ は hydroxyl 基であること。

(3) R₃ は phenyl 基であること。R₃ をアルキル基にすると作用は非常に減少する。

(4) R₄ は、Cycloalkyl, 1-hydroxyalkyl もしくは thienyl 基であること。

(5) piperidyl 基の結合位置により活性は、3-piperidyl esters > 2-piperidyl esters > 4-piperidyl esters の順となる。

このような化合物の中にあつて、実際アメリカで乱用が問題となっている化合物としては次のようなものがあげられている。

N-ethyl-3-piperidyl benzilate (JB-318, Pipenzolate),

R₁=C₂H₅, R₂=OH, R₃=, R₄=.

N-ethyl-3-piperidylcyclopentyl phenyl glycolate (JB-

329, Ditrin), R₁=C₂H₅, R₂=OH, R₃=R₄=.

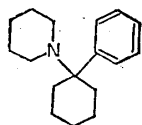
N-methyl-3-piperidyl benzilate (JB-336, LBJ, Mepenzolate),

R₁=CH₃; R₂=OH, R₃=R₄=.

これらの化合物はいずれも Biel らによって開発された¹⁴¹⁾¹⁴²⁾ 抗コリン作働性の薬物であるが、先述したように幻覚発現作用も有しているため乱用が問題視されている。トリチウム標識化合物を用いての動物実験によれば、総投与量の 0.1% が中枢神経系に分布し、特に視床下部への蓄積が大きいことが明らかにされている¹⁴³⁾。

2. その他の化合物

1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine (PCP)



本来は動物麻酔薬として開発されたものと言われているが、アメリカでは最も広く乱用されている幻覚剤の1つである。peace pill とか、

pure THC (tetrahydrocannabinol) とか呼ばれて密売されたり、LSD と混合されたものが出廻っているようである。日本でも、2・3密輸された例があるが、法的規制はとられていない。

以上のような化合物の分析法としては、IR-、UV-吸収スペクトル測定、薄層クロマトグラフィー、質量分析、核磁気共鳴測定などの方法¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾があげられている。

IV. む す び

LSD 以外の幻覚剤のうち、今日アメリカなどで乱用が問題となっているものを中心に、それらの自然界における存在、合成、作用、代謝、分析法などについて概説した。幻覚剤は、モデル精神病患者を人為的に作ることができるので、純学術的にあるいは治療の面で何らかの有意義な役割を果たすものであるかも知れないが、その乱用は厳に監視されなければならない。その乱用は、個人の健康を損ねるばかりでなく、社会的健全さにも害を及ぼす結果をもたらすものであることを忘れてはならない。

文 献

- 106) H. Isbell, R. E. Belleville, H. F. Fraser, A. Wikker, C. R. Logan: Arch. Neurol. Psychiat., 76, 468 (1956)
- 107) H. Weidmann, A. Cerletti: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 18, 174 (1960)
- 108) H. Kusel: Psychedelic Rev., 3, 58 (1965)
- 109) E. Perrot, Raymond - Hamet: Compt. Rend., 184, 1266 (1927)
- 110) A. M. B. Villalba: J. Soc. Chem. Ind. (London), 44, 205 (1925)
- 111) L. Lewin: Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 129, 133 (1928)
- 123) F. Elger: Helv. Chim. Acta, 11, 162 (1928)
- 124) O. Wolfes, K. Rumpf: Arch. Pharm., 266, 188 (1928)
- 125) F. A. Hochstein, A. M. Paradies: J. Am. Chem. Soc., 79, 5735 (1957)
- 126) W. H. Perkin, R. Robinson: J. Chem. Soc., 115, 933, 967 (1919)
- 127) R. H. F. Manske, W. H. Perkin, R. Robinson: J. Chem. Soc., 123, 1 (1927)
- 128) E. Späth, E. Lederer, Ber. 63, 120 (1930)
- 129) S. Akabori, K. Saito: Ber. 63, 2245 (1930)
- 130) D. G. Harvey, W. Robson: J. Chem. Soc., 97 (1938)
- 131) J. D. Spenser: Can. J. Chem., 37, 1851 (1959)
- 132) O. Fischer: Ber., 22, 637 (1889)
- 133) L. Lewin: Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 129, 133 (1928)
- 134) H. H. Pennes, P. H. Hoch: Am. J. Psychiat., 113, 887 (1957)
- 135) W. J. Turner, S. Merlis, A. Carl: Am. J. Psychiat., 112, 466 (1956)
- 136) A. Hofmann: "Drugs Affecting the Central Nervous System" (A. Burger eds.), Marcel Dekker, New York p. 198. (1968)
- 137) J. A. Gunn: Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 50, 379 (1935)
- 138) J. H. Biel; L. G. Abood, W. K. Hoya, H. A. Leiser, P. A. Nuhfer, E. Kluchesky: J. Org. Chem., 26, 4096 (1961)
- 139) L. G. Abood, L. Meduna: J. Nervous Mental Disease, 127, 546 (1958)
- 140) L. G. Abood, A. M. Ostfeld, J. H. Biel: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 97, 483 (1958)
- 141) L. G. Abood, J. H. Biel: "Int. Rev. Neurobiology", Vol. 4. Academic Press. (1962)
- 142) J. H. Biel, E. P. Sprengeler, H. A. Leiser, J. Horner, A. Drukker, H. L. Friedman: J. Am. Chem. Soc., 77, 2250 (1955)
- 143) L. G. Abood, F. Rinaldi: Psychopharmacologia, 1, 117 (1957)
- 144) 丹羽口, 坂井, 井上, 中原, 丹羽瀬: 科警研報告, 25, 194 (1972)
- 145) S. W. Bellman, J. Turczan, T. C. Kram: J. Forensic Sci., 15, 261 (1970)
- 146) J. K. Brown, L. Shapazian, G. D. Griffin: J. Chromatogr., 64, 129 (1972)

(5 頁よりのつづき)

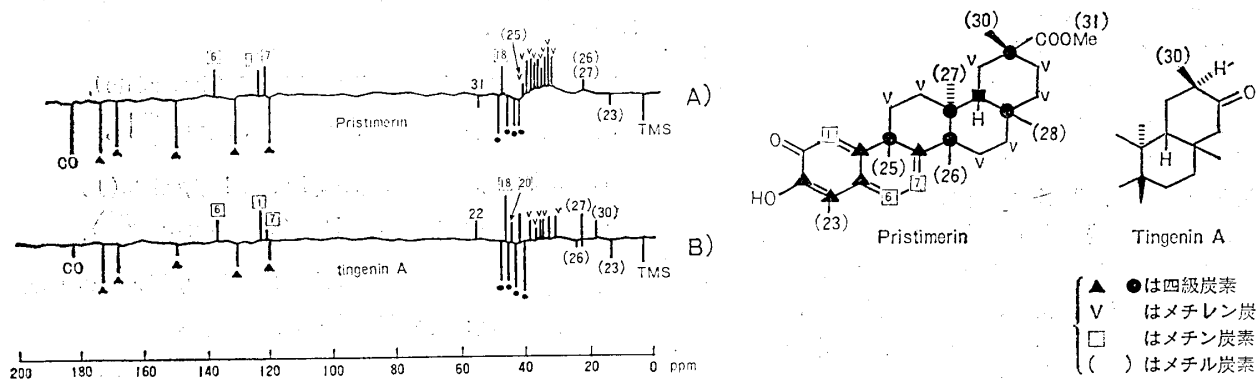


図 4 Pristimerin と tingenin A の PRFT (τ :0.6秒)

ミネラルの栄養生化学〔1〕

硝酸塩 亜硝酸塩 マグネシウム 珪酸 モリブデン

星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈裟 参

一般に少量あるいは微量または痕跡で、生物体（ヒト）に微妙な影響を与え、あるいはそれなしには生物の生命の完全な発育、成長、保持に重大な支障をきたす主として無機性物質をミネラルとっている。ドイツではこれを無機性ビタミンともいっている。

ミネラルについては最近一般人にも関心をもたれており、ミネラルオーターなどが市場で注目されてきたのも、その現れであろう。

本稿では各種ミネラルの本質的必須性もさることながら、それらを摂取した場合の傍生的副作用、公害の意味に関連ある点について、硝酸塩、亜硝酸塩、マグネシウム、モリブデン、珪酸などを対照にその栄養生化学的考察に触れてみたい。

硝酸塩、亜硝酸塩

硝酸塩そのものは比較的無害性であるが、しかし胃腸などの消化器に入った時、管内でバクテリアなどの作用を受けて還元され、亜硝酸塩になると毒性を現わす。それは亜硝酸はオキシヘモグロビンをメトヘモグロビンに変化させ、それによって器管中に酸素の供給を低減させる結果となるからである。

亜硝酸塩の中毒は一方に Cyanose を誘起させ、そのために感受性の殊に敏感な小児では身体に青色の斑点を生づることがある。亜硝酸塩はさらに β -カロチンのビタミンAに変化するのを妨害し、また甲状腺のヨード摂取の低下により、甲状腺の肥大を誘発する。

phillips¹⁾ によれば、肝中のビタミンAの貯蔵不足はカロチンのビタミンAに変化する時に障害があるのでなく、消化器中でカロチンが亜硝酸塩により分解されるに基因するといっている。

硝酸塩による特別な危険性を考えなければならないのは、乳幼児についてである。それは前述のように胃腸の中で亜硝酸塩に還元され、そのため胃や十二指腸がしばしば減酸、あるいは無酸症をひきおこし、また亜硝酸塩の吸収によって、成長が広範囲に影響され、さらにこのことは反覆行なわれて亜硝酸塩を増生しその吸収が多量に行われて比較的成人よりも広範囲にまで波及するからである。

硝酸塩摂取の源泉は飲料水と食用植物である。一般に飲料水中には僅微の硝酸塩を含んでいる。この硝酸塩は多くはN含有の有機物の分解に因る。飲料水中の硝酸性Nの含量は 10ppm で、この程度の含量は無毒性と認め

られている。飲料水中 20 ppm 以上の硝酸性Nは、不適當で危険性がある。植物体は非常にうすめられた状態で、硝酸塩を含んでいる。文献によれば新鮮な植物体中には、最高 150~160mg % の硝酸性Nを含んでいる。

硝酸性Nの致死量は成人で 16~68mg/kg ウシは、75~140mg プタは 70 mg といわれている。ウシは飲料水中 70 ppm 以上の硝酸塩を含むと死に至る。

Hans Beng によれば KNO_3 の致死量はプタで約 30 g (0.3 g/kg), NaNO_3 は最少限致死量ウシで、0.65~0.75 g/kg, NaNO_2 は 0.5~0.17 g/kg と毒性は硝酸性より強い。プタがウシに比し致死量の少ないのは、反齧動物は反応し易いからといわれている。なお同じ硝酸塩でも KNO_3 は NaNO_3 に比較して毒性が大きいが、それはKイオンの心筋肉に対する付加作用によるという。

Wolfgang Wirth らによれば、硝酸塩の含量 40mg/l に至れば中毒のおそれがあり、硝酸塩の含量限度は 20 mg/l といわれている。

なお硝酸塩の多量を含んでいる水で飼育したウシの乳製品、たとえば粉乳による乳幼児の栄養は、時がたつにしたがってその中に含まれている硝酸塩が、前述したようにバクテリアの還元によって亜硝酸性を含むことになり有害性を現わす。このようにして起った乳幼児の病気を湧水性（井戸水）メトヘモグロビン症という。このような中毒は乳獣の際硝酸塩豊富なホウレン草の飼料によっても起る。

ラッテやウサギでは投与した硝酸塩の35~56%は尿中に排泄される。糞中には硝酸塩は排泄されない、身体中に残っている硝酸塩の運命についてはまだわかっていない。

Kübler は硝酸塩を豊富に含んでいる野菜（ホーレン草）の過剰投与の作用について一回の投与量を3.3~4.2 mgの硝酸性N体重 1 kg 当り相当量と報告している。与えた硝酸塩の大部分は尿中に排泄される。硝酸塩の量が少ない時には利尿作用は僅微である。

一部の乳幼児には血中に痕跡の硝酸塩を検出するが、大部分は少量のメトヘモグロビンの検出をみる。

硝酸塩を豊富に含む野菜による危険性は実際にそれ程多くなく、むしろ飲料水による危険の方が多い。最高の条件下での幼動物のホウレン草の飼育試験ではメトヘモグロビン症の起ったのを認めている。

亜硝酸を含んでいるニンシ粉の使用で、ジメチルニトロザミンを生起する。このものは強い発ガン性ばかり

でなく、相当の肝毒作用も現わす。

マグネシウム

ヒトのマグネシウム含量は全体で約21~28g で43mg/kgといわれている。そして全体のマグネシウムの50%は骨格中にある。骨灰中のマグネシウムは0.5~0.7%である。組織中のマグネシウムの含量を表1に示す。

ヒトの組織中のMgの含量 第1表

	mäg/kg
全 Mg の量	20
交換しうるもの	2.6—5.3
肝筋肉中	20
脳 中	17
赤 血 球	6
プラスマ	1.8—2.1
血 液	2.4—3.0

プラスマ中のマグネシウムの35%はタンパクと結合している。

骨格中のマグネシウムの大部分は、細胞中にあり、マグネシウムは酵素に対し活性化を誘起させる。第2表にMg⁺⁺をもったおもな酵素を示す。

第2表

Kinasen	Pyruvatoxydase
Phosphatasen	Cholinoxydase
Transphosphatasen	Glutaminase
Pyrophosphatase	Carboxypeptidase
5-Nukleotidase	Leucinaminopeptidase
Enolase	Thiaminpyrophosphat
Phosphoglucomutase	に働く全酵素
Phosphoribomutase	

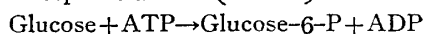
マグネシウムの大部分は主体内でかたく結合して存在し、交換しうるマグネシウムは、成分中の16%である。³⁸Mgの応用によるマグネシウムの半減期はイヌでは11日で、ヒトに対する吸収半減期は4.5時間で12時間には全部終了する。

易溶性マグネシウム塩はよく吸収される。吸収の範囲は与えられた量にかかっているが、きびしい制限はない。また吸収の時間的経過は投与量に関係ない。

生体内でATPのリン酸基を受容体に転位させる働をする酵素、あるいはリン酸化された化合物中のリン酸基を、ADPに触媒するなどのすべての酵素作用は、マグネシウムによって活性化される。

マグネシウムMg⁺⁺はしばしばMn⁺⁺または他の二価のカチオンによって置き換えられるが、しかし、この場合Mg⁺⁺が最も効果的である。転位反応は性格的から、次の二つの反応型に分けられる。

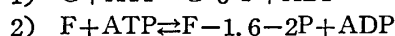
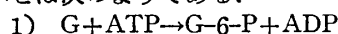
1) Phosphotransfer (Kinase)



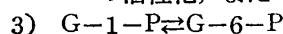
2) Adenyltransfer Aminosäure + ATP → Adenylaminosäure + ピロリン酸

マグネシウムはすべての中間代謝反応に関与し、物質のリン酸化反応の役割を演ずる。また酸化的リン酸化反応にも不可欠のものである。その作用メカニズムはまた明かでない。チロキシンによる酸化的リン酸化の結合解体は、試験管内ではMg⁺⁺の添加補足により部分的にはわかってきた。それはチロキシンを加えた後は、酸素消費の上昇はなくMg⁺⁺の減少が始まる。Mistraによればラッテでは心筋ミトコンドリアの数はMg⁺⁺欠乏によって減少する。

解糖反応の際酵素がMg⁺⁺により活性化される反応を示せば次のようである。

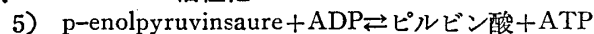


の反応に関与する酵素 Hexokinase および phosphohexokinase の活性化、また

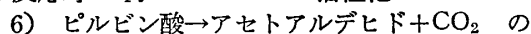


反応時の phosphoglucomutase の活性化

4) 2p-グリセリン酸 ⇌ p エノールピルビン酸の反応時の Enolase の活性化



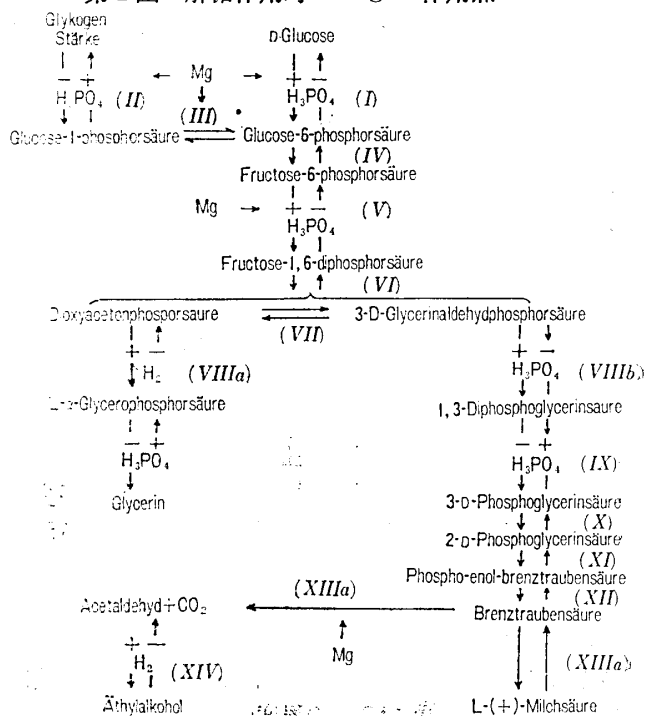
の反応時の pyruvatkinase の活性化



Pyruvatdecarboxylase 酵素の活性化

などいずれもMg⁺⁺により活性化され、反応は円滑に進行する。参考にグリコーゲンおよびグルコースの解糖反応を第1図に示す。尚上記反応式中 G- グルコース、F- はフルクトース、P- はリン酸を示す。

第1図 解糖作用時の Mg⁺⁺ 作用点



有機合成に於ける微生物の利用 (6)

理学博士 黒 沢 雄 一 郎

前回、テルペン化合物の微生物変換についてご紹介したが、今回は、抗生物質について述べてみたい。抗生物質の微生物変換は、より有効な新規抗生物質の開発（抗菌活性の向上、毒性の低下）とともに、抗生物質の耐性機構の解明（耐性菌への有効性）に極めて重要な手段とも云える。今後の発展が大いに期待される。

(1) Penicillin, Chloramphenicol, アミノ糖抗生物質の不活性化¹⁾²⁾

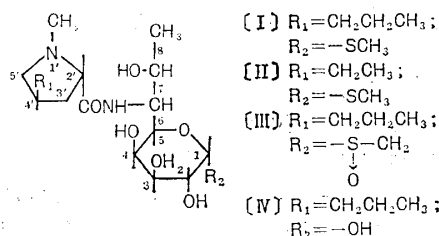
ペニシリンの不活性化は、*E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* などの細菌に広く分布しているペニシリナーゼによって、ペニシリンの β -lactamの開環によって起こるものであるが、ペニシリンに対する自然耐性菌の殆んどがこの型の耐性菌と云える。従って、ペニシリナーゼの作用を受けない合成ペニシリンは、これらの耐性菌に有効である。クロラムフェニコールの耐性については、その構造の-OH基をアセチル化する酵素によって不活性化されることが知られている。アミノ糖抗生物質の一つであるカナマイシンは、*Staphylococcus*, *Pseudomonas* などにより、3'-リン酸カナマイシンがつくられることによって、不活性化が起こる。その他、構造中の $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ のN-アセチル化や、-OH基のアデニル化なども耐性に関与していることが知られている。そこで、この-OH基、 $-\text{NH}_2$ 基を修飾して、耐性菌に有効な物質を得ることができる。例えば、3'-デオキシカナマイシン、3', 4'-ジオキシカナマイシンBは、耐性菌に in vitro, in vivo いずれにも有効であることが確認されている。

(2) Lincomycin の変換³⁾⁴⁾

Streptomyces lincolnensis は、lincomycin [I] と 4'-depropyl-4'-ethylincomycin [II] を生成するが、培養日数を長くすると lincomycin と同様の抗菌活性を示す2種類の化合物 [III], [IV] を生成する。この化合物は、[I] の変換によってできるものと考えられ、lincomycin 醗酵の6日目に放射性 lincomycin を加え、更に6日間培養すると、この化合物と一致する物質が得られた。確認は NMR, mass, 更に合成品から [III] を lincomycin sulfoxide, [IV] を 1-demethylthio-1-hydroxylincomycin と同定した。次に、*Strep. rochei* は、[I] から lincomycin-3-phosphate を生成するが、この化合物は、in vitro で *Staph. aureus* を含む数種の細菌には全く無効である。しかし、in vivo の実験では

有効であった。(図1)

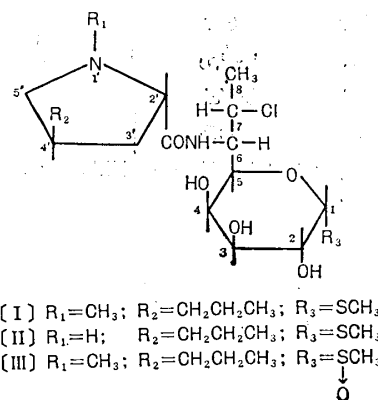
(図1)



(3) Clindamycin の変換⁵⁾

lincomycin の7位の-OH基が化学的に塩素化され、clindamycin [I] が得られる。この化合物は in vitro で lincomycin よりも *Sarcina lutea* に対して、4倍の抗菌活性を示す。この化合物 [I] は *Strep. punipalus* により、 $\text{N}-\text{CH}_3$ のメチル基のみが撰択的に脱メチルされて、1'-demethylclindamycin [II] が main product として得られた。抗菌活性は、[I] の2倍で、しかも抗マラリア活性のあることも認められた。次に、*Strep. armentosus* により [I] から Clindamycin sulfoxide [III] が main product として得られたが、抗菌活性は [I] と比較して1/4に低下した。(図2)

(図2)

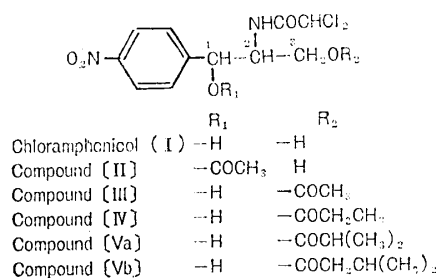


(4) Chloramphenicol の変換⁶⁾

Strep. coelicor によって、クロラムフェニコール [I] から、アセチル化された [II], [III], [IV], [Va], [Vb] の5種類の化合物が得られた。その構造は、NMR, mass, IR, UV などによって確かめられた。これらの変換化合物は、in vitro で *Klebsiella pneumoniae* 及びクロラムフェニコール感受性菌に無効である。しかし、

in vivo 実験では, *K. pneumoniae* に対して〔I〕と同様有効であった。(図3)

(図3)



(5) ペプチド抗生物質の変換⁷⁾⁸⁾⁹⁾

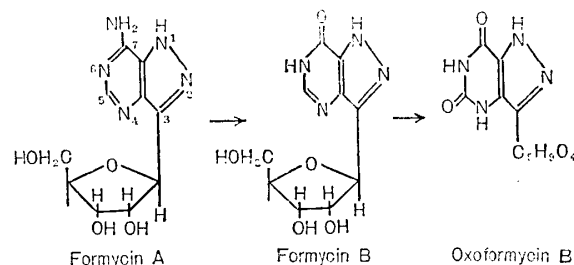
ペプチド抗生物質 actinomycin〔I〕が, *Actinoplanes* の洗滌菌体または cell-free の preparation によって, ペニシリンナーゼの場合と同様に, ラクトン環が開裂し, 抗菌活性のなくなった actinomycin monolactone〔II〕及び actinomycinic acid〔III〕に変換された。(図4)

(6) 核酸関連抗生物質 Formycin の変換¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

Nocardia interforma によって生産される formycin A, Bは, 核酸系の抗生物質である。formycin A〔I〕は, 吉田ザルコマ細胞, *Mycobacterium*, *Xanthomonas* の生育を阻止する。formycin B〔II〕は, 制ガン作用はないが, *Xanthomonas* (イネの白葉枯病菌) に有効である。〔II〕は〔I〕の脱アミノ化合物である。この

菌による〔II〕の変換を試みた結果, oxoformycin B〔III〕と〔I〕が得られた。この菌以外のものでも *Pseudomonas fluorescens*, *Strep. kasugaensis* によって, 〔II〕が〔III〕に変換され, *Xanthomonas oryzae* によって〔II〕が〔I〕に変換されることが報告されている。(図5)

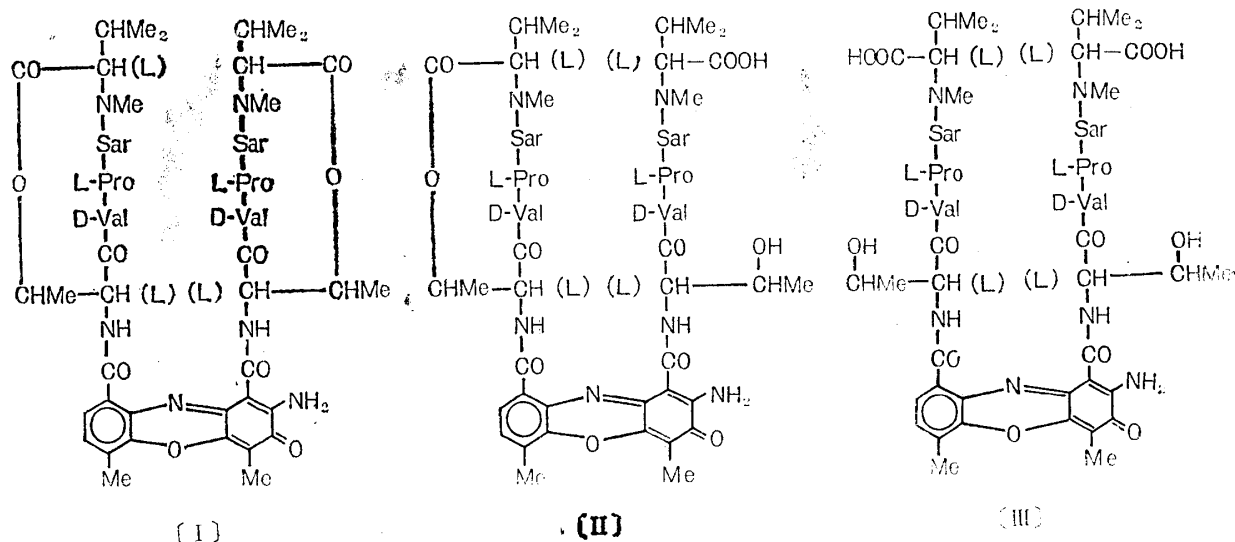
(図5)



文 献

- 1) 津田, 野上: 微生物薬品化学, 339頁(昭和46年)(地人書館)
- 2) 梅沢; 日本化学療法学会雑誌, 22, No.1 24 (1974).
- 3) A.D. Argoudelis et al: J. Antibiotics 22, 289 (1969).
- 4) A.D. Argoudelis et al; J. Antibiotics 22, 341 (1969).
- 5) A.D. Argoudelis et al; J. Antibiotics 22, 309 (1969).
- 6) A.D. Argoudelis et al; J. Antibiotics 24, 206 (1971).
- 7) D. Perlman et al: Antimicrob. Agents and Chemother., 581(1966).
- 8) D. Perlman et al: J. Antibiotics 21, 421 (1968).
- 9) D. Perlman et al: Antimicrob. Agents and Chemother., 64 (1968).
- 10) G. Koyama et al; Tetrahedron Letters No. 6, 597 (1966).
- 11) M. Ishizuka et al; J. Antibiotics 21, 1 (1968).
- 12) T. Sawa et al: J. Antibiotics 21, 334 (1968).

(図4)



薬化学の先駆者・長井長義 (I)

根 本 曾 代 子



長井長義

系 譜

長井長義は、日本最初の理学博士・薬学博士・東京大学初代教授として、薬学畑に有機化学を植えつけ、花を咲かせて、今日の製薬工業の隆盛の基礎を築いた先駆者で、本年は生誕 130 年目にあたる。

長井家初代の琳泉は、元禄11年(1698)、25万7千石の阿波藩主蜂須賀侯に仕える医師となり、徳島常三島に住み、正徳5年(1715)百石を給された。長井侍医は代代、当時重要な治療法であった鍼術を業とし、6代琳策は禄高2百石の次席典医に昇進した。琳策の長男7代琳章は、父の厳しい教育方針で、医道、本草学(薬物)、物産学を修め、28歳の時に主席典医の妹興津田鶴子と結婚して、弘化2年(1845)6月20日、8代目の長井長義が誕生したのである。幼名は朝吉と呼ばれた。

学習の課程

父の琳章は、非常な勤勉家で、次席典医の家職を献身的につとめる一方、藩校の本草学講師や物産御用にも精を出した。朝吉の下に2女を恵まれたが、朝吉5歳の時に夫人に先立たれ、間もなく増田静子と再婚した。

嘉永6年(1853)9歳となった朝吉は、藩校に通い、漢学を専修した。嘉永6年といえば、アメリカのペリーが艦隊を率いて浦賀に入港し、鎖国日本の厚い壁をたたいた歴史的な年であった。朝吉はひたすら学業に励み、成績抜群で、藩主蜂須賀斉裕の小姓に選ばれた。毎朝父と一緒に登城するのが日課となったが、その道すがら、父は野生の薬草を一々手に取って、名称や薬効などの実物教育をするのが例であった。この幼い日の父の感化が、後年、長井長義がエフェドリンをはじめ、多くの植物成分研究に打ち込む素地になったといわれる。

一方、父は一子相伝の柳川流鍼術の極意を、跡継ぎの朝吉に伝えるのに懸命であったが、その進境はいちじるしく、15歳の春を迎えた安政6年(1859)元旦、朝吉は元服して、8代長井直安と改名した。それから父の助手として登城し、医業に精勤する傍ら、藩の医師学問所で猛勉強をして、洋方医学部の助教に抜擢された。

長井直安は慶応2年22歳の時、藩から長崎精得館(長崎大学医学部薬学部の前身)に派遣され、オランダ軍医・マンスフェルトに臨床実験の教授を受けた。幕府直轄の

精得館は、わが国最初の洋式医学校病院で、幕府医官や各藩医が多数在学していた。長井は、写真術の創始者として著名な上野彦馬宅に寄宿して、精得館に通う傍ら、化学の実習や製薬の助手をつとめた。

慶応3年10月徳川慶喜の大政奉還につづいて、12月9日には王政復古の大詔が下った。この政変で阿波藩の留学生たちは、藩命で慶応4年3月下旬帰国した。激動する情勢の中で、慶応4年(1868)7月17日に江戸は東京と改称、9月8日には慶応4年は明治と改元。10月13日、明治天皇は東京に行幸になり、江戸城を皇居と定めるなど、新しい世代への転換が始まった。

年が明けて明治2年(1869)2月、長井直安は神田和泉町の大学東校に入学した。大学東校(東京大学医学部薬学科の前身)は、新政府が明治元年横浜に仮設した軍事病院を、神田和泉町に移し、傷病兵を収容すると同時に、旧幕の医学所を接收して、医学教育と治療を施す洋式の医学校兼病院として発足したばかりであった。

医学校の教授は、佐藤尚中、三宅秀、足立寛などで、外人教師は英医ウィリスであった。長井直安は、寄宿舎にあてられた元大名屋敷内の下士長屋で、学生監督の石黒忠憲舎長と初対面以来、終生変らぬ友情に結ばれた。

予科の科目は理化学が主で、長井は語学の素養もあり、化学は長崎で上野彦馬の厳しい実地教育を受けた強味から、めきめき頭角を現わし、品行も正しいので、数カ月後には句読師に抜擢された。そのころ長井直安は、後に大学医学部教授となった大沢謙二、樫村清徳、片山国棟とともに「東校の秀才4人組」と衆望をあつめていた。肝胆相照らした4人は、おそろいの黒紋付に小倉袴を穿き、朱鞘の先が地面に引きずるような長刀を帯び、肩肘張って闊歩するのだった。長井直安はまた正義派の理論家で、親友と口角を飛ばして論戦するのは、娯楽機関の少ない当時は、刺激を誘う知能合戦でもあった。酒量にかけても、負けず嫌いの本性を現わして、剛の者の名に恥じなかった。

成績の進境も人一倍早く、26歳になった明治3年1月22日付で、破格の少寮長心得として学生監督を命じられ、ますます勉強にいそしんだ。この頃は課外に、生理、化学書の翻訳のほか、薬剤書や本草書を読破し、休日には巢鴨その他、近郊の植木屋を回って、珍しい品種の植物を物色して調査するのが最上の息抜きでもあつ

た。

一方、医学校の方針は、政府顧問フルベッキの進言によって、当時世界で最もすぐれたドイツ医学を範とすることに、閣議の決定をみたので、ウィリスは明治2年12月解任された。ドイツから教師が着任するまで、オランダ軍医ボードインに教師を委嘱した。

もともと旧幕時代の医学所の方針は、オランダ系医学であったが、前述のように、明治政府は2年近くイギリス系医学を採用し、再びオランダ医学に逆転した。明治4年以降は初めてドイツ系医学薬学に統一されるわけであるが、長井長義の学習課程こそは、維新前後の変転する時代の波しぶきを真っ向からあびた先駆者である。そして彼は、政府の第1回留学生の1人に選ばれ、ドイツ医学修業を命じられたのである。

ドイツ留学への決意

明治3年(1870)10月、大学当局から正式に長井直安に対し、ドイツ派遣の辞令が下付された。研究主題は、薬剤学と病理学であった。

後の石黒子爵の思い出によると、辞令を石黒寮長から手渡されたとき長井は、もし学問の蘊奥を究められないときは、切腹して責任を取る、と誓ったので、石黒は、万一の場合は君のご両親の老後は、自分がかゆをすすつても守るから、安心して日本の国のため、目的を貫徹してもらいたい、と励ましたということである。

〔筆者紹介〕 東京女子薬学校(現明治薬科大学)卒。

元家庭科学研究所長。日本薬史学会員。

〔主な著作〕

○藤園回想(東京大学名誉教授・日本学士院会員・文化勲章受章者・近藤平三郎薬学博士談話編著)

○朝比奈泰彦伝(東京大学名誉教授・日本学士院会員・文化勲章受章者・薬学博士)

○慶松勝左衛門伝(元東京大学教授・元満鉄中央試験所長・第一製薬株式会社創始者・薬学博士)

ほかに薬学者、薬業人の評伝等。

<編集後記>

本誌第4号をお届けいたします。本号に親電子置換反応の立体化学を発表された多田愈先生は本年4月早稲田大学教授に榮進されました、誠にありがとうございます。ますますご健康に留意されわが有機化学界に光芒輝たる金字塔を打ち立てられるようお祈り申し上げます。

また本号より根本曾代子女史によるわが国の偉大なる薬化学者の史伝をご執筆いただくことにしました。女史は筆者紹介にもある通り、日本の薬学創始者である長

井、近藤、朝比奈、慶松の4先生の伝記を始め日本薬剤師会と明薬学園の功労者石井絹治郎氏の史伝についても令息輝司氏の父の思い出に麗筆をふるわれ、薬史学会の異質な存在であります。

今回国立国会図書館科学技術課から国内の科学技術関係刊行物の調査依頼があり、同封の調査用紙に本誌の創刊年、刊行物の内容性格などを記入して返送したので、本誌もこれから広く国の内外に紹介されることとなり、編集者としてはこの上もない光栄と同時に一層責任の重大を痛感せる次第であります。(昭和49. 8. 25日・稲垣)

関 東 化 学 株 式 会 社

本 社	〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地 電話 03 (279) 1751(大代表) TELEX 2223446 (CICAJ)
草 加 工 場	日本工業規格表示許可工場 無機試薬 第6835号・有機試薬 第6836号 〒340 埼玉県草加市稲荷町2048番地 電話 0489 (24) 1331 (代表)
伊勢原工場	〒259-11 神奈川県伊勢原市鈴川21番地 電話 0463 (94) 8531
大阪支店	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 電話 0 6 (231) 1672~1674
札幌出張所	〒065 札幌市東区北九条東1丁目 電話 011 (731) 6181 (代表)
仙台出張所	〒983 仙台市日の出町1丁目7番9号 電話 0222 (94) 0175 ~ 0176
埼玉出張所	〒336 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152 電話 0485 (9 2) 2 3 6 1
国分寺出張所	〒186 東京都国分寺市東元町3丁目4番19号 電話 0423 (2 4) 5 3 1 1
京葉出張所	〒280 千葉県市川市今井町2丁目14番15号 電話 0472 (6 1) 1303~4
京浜出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地 電話 045 (542) 0801~3
湘南出張所	〒254 平塚市大神2153番地 電話 0463 (5 5) 2051~2
九州出張所	〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号 電話 093 (881) 3961~2
静岡営業所	〒420 静岡市中村町393番地 電話 0542 (8 1) 2 0 1 0
中京営業所	〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地 電話 0586 (2 4) 1 7 2 5