



昭和五十一年四月一日 発行

1976 No.2

(通巻第80号)

発行者 関東化学株式会社

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説 (XXXXX)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄.....1390
死に抵抗する力.....	茨城大学 教授 理学博士 武井 信典.....1390
最近の反応試薬の話題(1)	山形大学 理学部 理学博士 中 沢 信 午.....1392
クラウンエーテルーその1ー	電気通信大学教授 理学博士 大 橋 守.....1394
大環状化合物の合成(1).....	電気通信大学材料科学教室 工学博士 辻 本 和 雄.....1394
尿中の薬毒物の分析(1).....	早稲田大学理工学部教授 理学博士 多 田 愈.....1396
シダ植物の昆虫変態活性物質に関する研究ーその3ー	科学警察研究所 医学博士 丹羽口 徹吉.....1398
Shidasteroneの構造研究ーII	明治薬科大学助教授 薬学博士 奥 山 徹.....1400
薬学の先駆者・恩田重信(VII)	根本曾代子.....1402
編 集 後 記	1404

ケミカルタイムス編集会

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説〔XXXXX〕

水銀溶液の保存について

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

自然環境を種々の産業活動，社会活動等による破壊，汚染から守るため大気，水質等について種々の規制が設けられているが，毒性の高いものについてはその規制は特に厳しいものとなっている。例えば水質汚濁防止法に基づき排水基準では水銀は0.005ppm以下，アルキル水銀はガスクロ法，原子吸光法による検出限界(0.0005ppm)以下となっている。したがって，このような極く微量の水銀を実際に分析し，含量を測定するに当っては試料採取法，分析するまでの試料の保存法，分析室の管理，分析機器の整備等に余程の注意を払わないと，得られる答はおおよそ意味の無いものになってしまう。そうした意味で水銀について試料の保存，処理について多くの研究が行なわれ，その扱いには特に注意を必要とするという結果が得られている。そこで今回はこの方面における最近の研究の一部を紹介することとする。

まず試料液中の極く微量の Hg^{2+} の濃度は保存中に急激に低下し，これを防ぐためには種々の対策を必要とするというのが現在までに得られている結果のほとんど総てであるが， Hg^{2+} の濃度の低下する原因については金属水銀への還元，揮発によるものと，容器の壁への吸着の二つが指摘されている。しかし，実験方法によってはこの二つの原因を区別して検討し得るものと，し得ないものとある。したがって，すべての報告がこの二つの原因を区別して検討している訳ではない。

そこでまず Hg^{2+} の還元，揮発による損失については下村等¹⁾は Hg-203 でラベルした0.1ppm程度以下の Hg^{2+} 溶液の放射能強度測定による濃度変化を検討し， NaOH でアルカリ性にした溶液では数時間で著しい濃度の減少が起り， pH の高い程その傾向の大きいことを認めている。この研究では容器(ガラス製試験管)を含めて測定しているので，器壁への吸着による損失は測定されていないことになる。そして，この損失は 1^- ， CN^- ， EDTA 等の Hg^{2+} に対する錯化剤， KMnO_4 ， NaClO のような酸化剤の添加により防ぐことが出来，還元剤である Sn^{2+} を加えると促進されることを認めている。さらに通気法により揮散した Hg-203 は H_2SO_4 酸性 KMnO_4 溶液にはよく捕集されるが， EDTA 溶液にはほとんど捕集されることから， Hg^{2+} の損失は金属水銀の揮発によるとしている。そして隔膜電解法により NaCl 溶液より自製した NaOH を用いるときは Hg^{2+} の損失の起らないことから，市販 NaOH を用いたとき起る Hg^{2+} の著しい損失は水銀陰極法で製造されたと思われる NaOH には Hg^0 が存在し，これにより， $\text{Hg}^{2+} + \text{Hg}^0 \rightarrow \text{Hg}^{1+}$ ， $2\text{Hg}^{1+} \rightarrow \text{Hg}^0 + \text{Hg}^{2+}$ の反応が起って， Hg^{2+} の損失を招くものと推定している。

次に容器の壁への Hg^{2+} の吸着による損失についてはまずCoyne等²⁾は天然水および蒸留水に加えた Hg^{2+} のポリ

エチレン製容器への吸着を検討している。そして安定剤として酢酸-ホルムアルデヒド(10:1)を加えた場合でも0.05ppmの Hg^{2+} の約20%は直ちに吸着され，その後3日で約50%が，24日ではほぼ全量が吸着されるという結果を得ており，安定剤を加えない場合は吸着はさらに速やかに起り，約7日ではほぼ全量が吸着されるとしている。また，Coyne等の結果では蒸留水中の Hg^{2+} の吸着の方がおそくなっている。さらに Hg^{2+} の吸着による損失を防ぐためには HCl ， H_2SO_4 ， H_3PO_4 の添加は無効であり， HNO_3 で pH を1とするのが効果的であるとしているが，完全ではないようである。そしてこの時，容器に予め所要量の HNO_3 を採っておき，これに試料液を加えるときは Hg^{2+} の吸着は少ないが，後から HNO_3 を加えては効果はほとんどないことにしている。

次にRosain等³⁾は天然水および蒸留水に加えた Hg^{2+} のポリエチレン，ポリ塩化ビニールおよび軟ガラス製容器への吸着を検討し，吸着速度は Hg^{2+} 濃度について一次であり， $\text{pH}2$ および7における Hg^{2+} の吸着による損失の半減期は次の通りであるとしている。

容器	Hg^{2+} の吸着による損失の半減期(時間) $\text{Hg}^{2+} 0.025\text{ppm}$		
	$t^{1/2}$		
	蒸留水	天然水	
	$\text{pH} 7$	$\text{pH} 7$	$\text{pH} 2(\text{H}_2\text{SO}_4)$
ポリエチレン	38.0	94.9	41
ポリ塩化ビニール	47.4	102.8	84
軟ガラス	71.4	106.6	96

このように吸着速度は容器によってかなり異なり，また， Hg^{2+} 濃度の低い時程吸着による損失は大きいとしている。そしてこのような損失は HNO_3 により pH を0.5とすることにより無視し得るようになるとしている。なお，この報告では蒸留水中の Hg^{2+} の方が早く吸着されており，Coyne等の結果とは反対になっているが，この理由については容器壁の吸着活性点に対し，天然水中の種々の陽イオンが Hg^{2+} と競走的に吸着されるためとしている。

またFeldman⁴⁾は0.0001~0.01ppmの Hg^{2+} のガラスおよびポリエチレン製容器に保存中の損失を防ぐためには5%(v/v)の HNO_3 濃度でも不十分であり， $\text{H}_2\text{SO}_4 0.5\%$ (v/v)~ $\text{KMnO}_4 0.01\%$ 系は保存中に生成する MnO_2 に Hg^{2+} が吸着されるため好ましくなく⁵⁾，また中性における $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 0.01\%$ 濃度は Hg^{2+} のコロイド状加水分解生成物の器壁への吸着によると思われる損失があるとしている。そして損失を完全に防ぐためにはガラス容器では， $\text{HNO}_3 5\%$ ~ $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 0.01\%$ ，ポリエチレン製容器では $\text{HNO}_3 5\%$ ~ $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 0.05\%$ が必要であるとしており，天然水試料系ではこれらの試薬との種々の反応を考慮し

た上で最終的にこの濃度を保つ必要のあることを指摘している。

次に Litman 等⁵⁾ は保存中および試料処理中の Hg^{2+} の損失について検討しているが、保存中の容器壁への吸着による Hg^{2+} の損失はテフロン<ガラス<ポリエチレンの順であり、 Hg^{2+} の濃度の影響が大きく、0.02ppm程度のときは1N- HNO_3 でもガラス壁への吸着は無視し得ないとしている。そしてこの理由は器壁にある Hg^{2+} に対する吸着活性点が有限であるためであるとしている。また、酸性 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 溶液および水で充分洗浄したガラス容器に対する Hg^{2+} 吸着量の著しく低いこと、および、器壁に吸着された Hg^{2+} は濃 HNO_3 を用いても完全には回収出来ないのに対し、酸性 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 溶液を用いると数回の洗浄で定量的に回収し得ることから、 Cr^{3+} または $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ は Hg^{2+} と同様に器壁に強く吸着されるとしている。この結果は保存容器の前処理が試料液の保存に大きく影響することを示しており、注意を要する点と思われる。

以上の報告では実験方法として一定時間毎に容器内の溶液を採って、原子吸光法または Hg-203 の放射能測定法によって Hg^{2+} の濃度を求め、その変化から器壁への吸着量を求めている。したがってこの方法では Hg^{2+} の Hg^0 への還元、揮散による損失も器壁への吸着として扱うことになり、両者の区別は不可能である。Lo 等⁶⁾ はこの点に留意して、溶液内および溶液に接した器壁に吸着された Hg^{2+} 量を個々に Hg-203 の放射能測定法により定量し、種々の溶液保存法における Hg^{2+} のポリエチレン容器への吸着および Hg^0 への還元、揮散による損失を検討している。その結果の一部は次に示すようで、 Hg^0 の揮散による損失は無視し得ないようであり、これをすべて器壁への吸着によるとすると大きな誤ちとなることになる。

ポリエチレン容器中に保存中の Hg^{2+} の損失 (%)

期間21日 Hg^{2+} 0.005ppm

液 性	損失合計 (A)	壁への吸着損失 (B)	揮発損失 A-B
蒸留水	95±2	77±1	18±2
HNO_3 , pH0.5	16±1	4±1	12±1
HNO_3 , pH0.5~ $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0.05%	2±1	2±1	0±1
HAuCl_4 (Au^{3+} 0.2 ppm)- HNO_3 , pH0.5	2±1	2±1	0±1
H_2O_2 0.1%	87±2	37±2	50±3

この中で HAuCl_4 は $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ と同様に Hg^{2+} に対する酸化剤としての働きを持っているものである。

なお、この外に中性附近の溶液からの Hg^{2+} の損失の原因としては細菌の働きによる揮発性の高い有機水銀への転換あるいは Hg^0 への還元による揮発損失も指摘されており⁷⁾、栄養源を多く含む天然水の保存についてはこの面に対する配慮も必要となる。

以上の報告から、溶液を採取後直ちに HNO_3 で十分に酸性とし、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ のような酸化剤を共存させれば器壁への吸着および揮散による損失は十分に防ぎ得ると考えられる。しかし各試薬の添加量は Hg^{2+} の含量、共存物質の

種類、量に応じて充分に配慮する必要があると思われる。

ただし、用いる容器についてはその種類、前歴、前処理法等について充分な注意が必要と思われるが、ポリエチレン製容器については Hg^{2+} に対する吸着活性も高いようであるし、次のような報告もあるので、安価でこわれ難く、使い易いものではあるが、使用時は特に注意が必要と思われる。即ち、Bothner 等⁸⁾ は HCl または HNO_3 を用いて酸性とした海水をポリエチレンおよびバイレックスガラス製容器に密閉して保存した所、ガラス容器中の溶液の Hg^{2+} 濃度は一定もしくは若干減少したのに対し、ポリエチレン製容器に保存したものについては逆に Hg^{2+} 濃度の上昇を見出している。この原因については容器からの Hg^{2+} の溶出が考えられる訳であるが、Bothner 等は容器の保存場所により F_3^{2+} 濃度の上昇程度が異なり、密閉容器内に保存すると上昇は認められないこと、および、水銀滴と共に密閉容器内に保存すると5日間で Hg^{2+} 濃度は1,000倍(0.002→2ppm)も上昇することから、この上昇は周りの空気中に含まれる水銀蒸気が容器を通して拡散してきたためのものであり、容器からの溶出によるものではないとしている。 HCl 酸性 pH1.5 という条件のもとで Hg^0 がどのように溶液中に溶解してゆくものか問題はあがあるが、この報告では原子吸光法により Hg 濃度を求めており、その溶解状態については明らかではない。しかし、 Hg の定量値の増すことは確かのものであるから、ポリエチレン製の容器を用いるときは特に保存場所に注意し、 Hg で汚染されている部屋には置かないようにする必要があると思われる。

なお以上のような注意は分析操作を行うに当って必要な Hg^{2+} の標準溶液についても要求される訳であるが、例えば Watling¹⁰⁾ は 0.1ppm の Hg^{2+} は 10% HNO_3 溶液で 160 日間に亘って安定であったとしており、また Litman⁵⁾ は 1ppm 前後の濃度であれば 1N HNO_3 中で損失と考慮することなく保存出来るとしている。したがってこの程度の濃度の Hg^{2+} 溶液は従来通りに扱って差支えないと考えられる。しかし実際の分析にはさらに低濃度の Hg^{2+} の標準溶液が必要となるが、これは使用の度に所定の酸濃度を保った上でストック溶液を希釈して用いるという手続きをとるのが安全と思われる。

環境汚染が社会問題として取り上げられるたびに、汚染物質の分析値が非常に大きな意味を持って取り扱われている。そうしたことからしても、分析値が環境の実状を誤りなく反映するようにするためには最終の定量操作はもとよりあらゆる操作に細心の注意が払われなければならない。そうした注意があって初めて分析値は大きな意味を持ってくるものと思う。そのようなことから最近の報告の極く一部を紹介した。

文 献

- 1) 下村, 西原, 棚瀬: 分析化学, **17**, 1148(1968), **18**, 1072(1969)
- 2) R.V.Voyne, J.A.Collins; Anal. Chem., **44**, 1093(1972)
- 3) R.M.Rosain, C.M.Wai; Anal. Chim. Acta, **65**, 279(1973)
- 4) C.Feldman; Anal. Chem., **46**, 99(1974)
- 5) R.Litman, H.L.Finston, E.T.Williams; ibid., **47**, 2364(1975)
- 6) J.M.Lo, C.M.Wai; ibid., **47**, 1869(1975)
- 7) R.W.Baier, L.Wojnowich, L.Petrie; ibid., **47**, 2464(1975)
- 8) M.H.Bothner, D.E.Robertson; ibid., **47**, 592(1975)
- 9) H.Agemian, A.S.T.Chau; Anal. Chim. Acta, **75**, 297(1975)
- 10) R.J.Watling; ibid., **75**, 281(1975)

死に抵抗する力〔I〕

山形大学理学部生物学教室教授 理学博士 中 沢 信 午

フランスの動物学者 Marie Bichat (1771-1802) が生命を定義して「死に抵抗する力」といった話は有名である。かれの定義は一面においてすぐれた意味をもつが、また他面においては多くの問題を含んでいるといわれる。

問題点の一つは形式論理上のことで、この定義にしたがって生命が何であるかを示すためには、まず死の定義が確立されていなければならない。しかし当時においても、また今日でも、死の定義は確実でない。だからこそ、心臓移植などに関連して、被術者が確かに死んでいたか否かが大問題となる。今日のところ、むしろ「死とは何か」という問いに対して「死は生命の消滅である」といわなければならない。上の Bichat の生命の定義では、定義に使用する語の中に定義されるべき語を含んでいるという形式的な矛盾があるのである。

第2の問題点は死に「抵抗する」という用語である。この語は強い目的意志を表明したもので、自然科学としての生物学の用語としては不適當である、といわれる。しかし、他面において私たちは物理学で、一般に運動する物体の運動方向に逆向きの力の成分を抵抗とよび、また電位差を電流の強さで割った値を電気抵抗とよんでいる。したがって抵抗はかならずしも目的意志の表現ではなく、要は抵抗という語を明確に定義してかかればよいはずである。

死に対する抵抗とは、うら返していえば「生きようとする」ということであり、Schopenhauer (1788-1860) などにはもっぱらこのように定義づけている。

こうした論理上の問題を一応さし置いて、実際に生物はいかに死に抵抗するか、その事実を観察してみたいと思う。科学は現実に即したものである。

エントロピーの立場から

海の上にボートを10隻一列にならべて浮かせた場面を想像してみよう。一列横隊でも、縦隊でもよい。ボートはエンジンをもっていて、自から動くことができるが、いまはエンジンを止めて静止している。さてしかし、このまま時間がたつと、波にゆられてボートは不規則に動き、ついに当初の一列の隊形はくずれ、無規則に分散してしまう。これをもとの隊形にもどすには、ボートにエンジンをかけ、作爲的に隊列を構成しなければならない。あるいは、当初の隊列を乱さないように保持するには、最初からエンジンをかけておいて、わずかに分散がはじまったら、それを引きもどす操作が必要である。この場合に、はじめに一列に正しく並んだ状態を「エントロピーの小さい」状態という。したがって隊列が乱れるのは「エントロピーが大きくなる」ということである。この場合のエントロピーとは「無秩序」に相当する。

生物体についてエントロピーを見るとこうなる。発生・生長しつつある生物体があると、これは高度に秩序をもった存在である。たとえばオタマジャクシについては、第一にカエルの卵からここまで順序立った変態をしながら到達したもので、つまり過去に変化の規則性をになっている。またこの規則性は未来に消滅するものでなく、保持される。あるいは進化とともに、より複雑な規則性を得ていく。これはエントロピー減少の方向への変化である。のみならず、1個体としてのオタマジャクシは、これからカエルの親となるべき運命をになっている。この意味でも体制の秩序を保持しつつある。この保持は、生きているかぎりつづくが、死によって失われ、体はたちまちくずれてしまう。このありさまは、さきにのべた海上のボートに似ている。つまり「死んだ」ボートの列は乱れるが、エンジンをかけて乱れないように作爲すれば、乱れが防止できる。

生物体ではボートの隊列よりもはるかに複雑な体制の秩序が、乱れずに保たれている。あきらかに無秩序化の防止、エントロピー増加の防止があることになる。そうしたオタマジャクシも死ぬと体は腐敗し、ついには体が消滅する。死によってエントロピー増加の一途をたどるのである。生きているかぎりにおいて、その逆方向、つまり秩序化、エントロピー減少、すなわち増加への抵抗がみられることになる。

オーストリアの物理学者 Schroedinger はこれをうまく表現している。かれによると生物は「負のエントロピー」を食っている¹⁾。生物体は発生とともに体制が複雑化するのだから、当然エントロピーの減少である。つまりエントロピーは負の方向へ変化するのだから、外から内へ負のエントロピーを取り入れているのだ、という。このような負のエントロピーを特に *negentropy* とよんでいる。

負のエントロピーについては誤解をまねきやすいので、慎重に考えなければならない。Schroedinger は物理学者であるから、宇宙に二元的な矛盾する法則があるとは考えていない。したがって生物体の中でもエントロピーは実際には小から大へ向けて推移しているにはちがいない。そこで生物の食物をみると、肉や野菜のように、すでにそれ自身エントロピーの小さいものが多い。そういうエサを食って、これを消化するとエントロピーは大きくなる。その消化物を再び自分自身のタンパク質などに再編制するにはエネルギーが必要である。そのエネルギーは糖の分解などから生ずるものとして、実際に消費されている。ちょうどスキーのジャンピングが、上から滑り下った力を利用して行なわれ、それなしに最初から飛躍することはできないのと同じである。生物体も外からのパワーなしに内部で体制を秩序立てることは「普通は」で

きない。

ここで普通はというのは、次にのべるように異常な場合があり、これこそ、死に抵抗する場面だからである。

プラナリアの再生

扁形動物の一種プラナリア (*Planaria*) は体長10mmぐらいの、頭部が三角型の淡水生動物である。有名なのはこの小動物の体を切断すると、失われた部分を再生して小型の、しかし完全な体制が復元する点にある。さてこの体を横に3片に切ると、頭部を含むA、腹部のみからなるB、尾部のみのCの各片ができる。これらを水中におくと、Aからは腹部と尾部が、Bからは頭部と尾部が、Cからは頭部と腹部とが再生する。この場合に、再生中には食物をとらないから、この再生は、すでに各片の中に存在する物質の再配分によって体の秩序をつくり出すわけである。食物を絶対にとらないことはないが、口器は腹部にあるから、少くともAおよびCの片では口を通して栄養物は取ることができない。のみならず、失った部分を再生する過程では生長はみられない。したがってこの再生は、どうしても内部における配置転換によるとみるべきであろう。再生しながらも呼吸や運動がなされるから、体物質は消費する一方で、したがって時には当初の一片よりますます小さくおとろえて、しかも再生が進んでいる。

こうなると蓄積したエネルギーは減りながら、一方で秩序化、つまりエントロピーは小さくなっているということになる。だから体の秩序化では、かならずしも外からくるエネルギー、あるいは外からくる負のエントロピーがなくても、内部で独自にエントロピーが小さくなりうるといわざるをえない。そして、こうしてプラナリアに口器が再生すると、あとは食物をとり、体は生長し、ますます体制の複雑化がおこる。つまり死への抵抗のあらわれとして、エントロピーの縮小がみられる。

たとえば粘土細工についても、こういう2種の場合がある。一塊の粘土に別の粘土をつけ加えて細工を進行する場合と、一塊の粘土そのものを変形する場合とである。プラナリアの再生は後者の場合に相当する。

細胞性粘菌

タマホコリカビ (*Dictyostelium*) とよばれる粘菌の胞子が発芽するとアメーバ状の細胞になり、これを粘菌アメーバという。粘菌アメーバは大腸菌などのバクテリアを捕食して分裂増殖するが、エサがなくなると、集合して一塊の偽変形体 (*pseudoplasmodium*) となり、ナメクジに似た形をとり、やがて一端に子実体が生ずる。集合してから子実体形成までのあいだは分裂増殖もなく、生長もない。また食物をとらない。したがって外からエントロピーの小さな「負のエントロピー」をとり入れることもない。にもかかわらず偽変形体はその体の内部で細胞の配置転換を行ない、体制づくりが進行するのである。

ほかにもこうした例は数えきれないが、もう一つゼンマイの胞子についてのべる必要がある。胞子は無機塩類のみを含むKnop液の中で発芽し、形態形成を進行するが、この液に80 μ g/ml濃度のクロラムフェニコールを加える

と、発芽はするが生長はほとんどおこらない。これは胞子内部のタンパク合成が阻害された結果とみられる。しかし、奇妙にもある程度までは形態形成が進み、小型の仮根を生じ、また細胞分裂が数回はあらわれる。つまり既存のタンパク質が活性を失わないあいだは、それを用いて内部構造を秩序立てるのである。

体内物質のこうした配置転換は、外からの操作によってそのようにもたらされたものではなく、生物体自身がその体内で、自身のプランにしたがって行なうものである。その証拠となる事例のうちから、簡単な場合をひろってみよう。

スギナの胞子

春早く土手に顔を出すツクシはスギナの胞子をつける枝である。枝の先端部からとび出した胞子は直径約40 μ mの球形細胞で、水中におちると20°Cでは10時間もたつと発芽する。発芽は一端に突出する仮根形成にはじまるが、それに先立ち、胞子はまず吸水生長して直径60 μ mになり、葉緑体が一侧に集合し、その反対側に仮根ができる。この場合、光が一侧からあたると、光源に近い方に葉緑体が集まることは事実である。これは、光の方向が何らかの順序を経て葉緑体を特定位置に集めたと考えられる。そして、もちろんこれは死んだ胞子についてはみられないことである。また葉緑体を取り出して等張液に入れてみても、光の方向に集合するという事実はない。

しかし、胞子を明暗勾配のない均一照明の下においても、葉緑体は胞子内で一か所に集合する。この場合はしかし、その集合方向が胞子によって異なり、一方から光をあてた時のようにそろって一方向に集まることはない。この事実から判明することは、胞子自身がその内部に方向性をもっていて、その方向に葉緑体を集めるのだが、光を一方から照射すると、それ自身の内的方向性が変わり、そこに生じた新方向性に対応して葉緑体が移動するものだという点である²。

葉緑体そのものは運動能をもたないから、細胞内の原形質の物理的性質が位置によって異なる結果として、葉緑体が一部域におしやられるのが真実であろう。つまり細胞自身の内部には各種の物質の配置、その物理的性質などの分化があるはずである。

胞子を強遠心かけると、葉緑体は比重が小さいので細胞内の求心端に集合する。これは完全に外力によって葉緑体を移動させたことである。こうなった胞子を培養すると、均一な照明の中で、葉緑体は一度分散し、あらためて胞子に固有の方向に集合しなおしてから発芽する。この事実からも、細胞がその体制づくりを、自らの固有の方向になすべきプランを保有しているのがわかる。

文 献

- 1) E. Schroedinger: *What is Life?* Cambridge Univ. Press (1945). (岡・鎮目共訳: 生命とは何か 岩波新書)
- 2) S. Nakazawa: *Bull. Yamagata Univ. Nat. Sci.* **2**, 125(1952).

最近の反応試薬の話題(1)

—クラウンエーテル— その1

電気通信大学材料科学教室教授 理学博士 大 橋 守
電気通信大学材料科学教室 工学博士 辻 本 和 雄

1. はじめに

最近、数年間のアメリカ化学会誌を調べると毎年、クラウンエーテルを主として取り扱った報文数は10報ほど数えることができる。この数の学会誌に占める割合は小さいが、一種の化合物が毎年登場するという意味では、一つの新反応にも匹敵するとも考えられる。クラウンエーテルの発見者であるPedersen教授が¹⁾ du Pontの研究室で合成して最初に報告したのが1967年である¹⁾から現在迄に10年に満たない歳月の間に、おそらく第1発見者である教授自身が想像もしていなかった展開をみるに至ったのである。その魅力の中心は、金属を中心にクラウンエーテルがとり囲み、有機溶媒への溶解性が増加するという点を利用する“裸のイオン”やイオン輸送の現象に、合成化学の利用ばかりではなく、生体の中における輸送現象のモデルとして使うことができるという点にまで、まさに広く“包接”した意味をもつ点である²⁾。その化合物がポリフィリン金属錯体と類似した構造をとっていることが知られているが構成する環員数によって異なり様ではない。

一般に、大環状ポリエーテルのことをクラウンエーテルというように通称されている。これと類似した窒素の入ったクラウンエーテル類はクリプテート(cryptate)と呼ばれている。ここではクラウンエーテルのみについて、その構造と反応、そして利用方法の例について概説したい。特に、1975年に報告されたものを中心に、応用例を紹介する。構造や総説については、詳しい報告があるので、それらを参照していただきたい³⁾。

2. クラウンエーテルの合成と構造

大環状ポリエーテルの最もよく知られた形はエチレンオキシドの6量体である18-クラウン-6であろう。こ

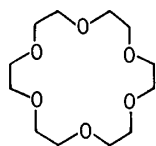


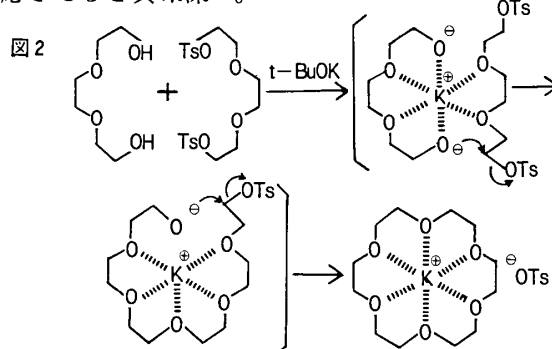
図1 18-Crown-6

構造式は図1に示す通り、王冠のような形をしているところからクラウンと呼ばれることがうかがえる。その多くはPedersen教授によって、すでに50近くの類縁体が合成されている⁴⁾。一部はすでに市販されており、その合成方法も高度希釈を要せず

比較的収率を上げた合成方法も考え出された。例えば、18-Crown-6の合成は、最初はわずか2%の収率であったものが、塩基として $t\text{-BuOK}$ を使って、ジオールとジトシレートとを反応させる方法により30~93%の収率で得られるように改良された⁵⁾。図2にその反応様式を示す。

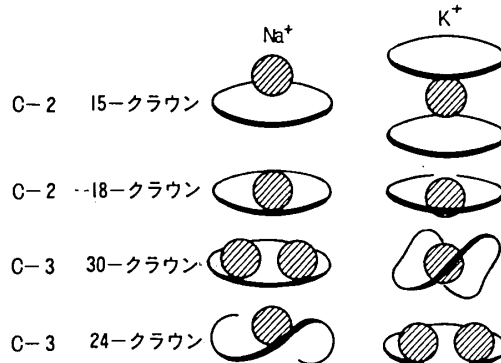
このような飛躍的な収率の上昇は、図2が物語るように、カリウムイオンが大環状ポリエーテルを生成しやすいように中間の反応分子の配置を固めることにある。こ

の効果は鑄型効果と呼ばれ¹¹⁾、 K^+ が“とりまとめ役”を演じていることがわかる。この効果がまさにクラウンエーテルの特徴で、それは、酵素における“鍵と鍵穴”に対応させると興味深い。



クラウンエーテルの内孔の大きさととり込まれる金属の大きさの関係は多様であるが Na^+ 、 K^+ の錯体では次の図3のような状態が観測されている⁶⁾。図に示すように、

図3



必ずしも1:1の錯体とは限らず2:1や1:2の状態の錯体があることが知られている。18-クラウン-6の内孔の直径は2.6~3.2Åであり K^+ の直径が2.66Åとうまく対応している例で示されるように、陽イオンの大きさと内孔の大きさとは相関関係がある⁷⁾。

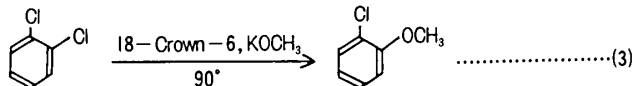
陽イオンの種類は金属に限らず、アンモニア、一級アミンの塩、芳香族ジアゾニウム塩、芳香族アシロニウム塩など多種である。また構造を解明するためのX線解析やIR、UV、NMRのスペクトル等も観測されているが、^{7,8)}最近、マスマスペクトルから $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ の単位での開裂様式が観測されることから、クラウンエーテルの構成単位としてエチレンオキシドを考えることの妥当性を支持している⁹⁾。

3. クラウンエーテルの利用

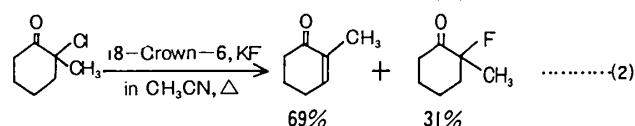
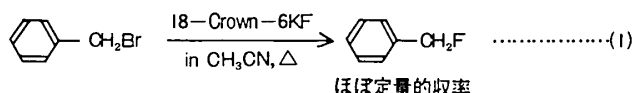
3.1 裸のフッ素陰イオン

フッ素陰イオンは強力な求核性と塩基性をもつが溶媒和されて実際にはその性質はみられない。ところが溶媒

との相互作用の少ない溶媒ではフッ化物は難溶のため、研究の支障となっていた。そこでクラウンエーテルに、KFを錯化すると有機溶媒に可溶となる。例えば式(1)に示すように置換反応がおこるが、もしクラウンエーテル



が存在しない場合、同じ条件下で5%以下ということがわかった¹⁰⁾。このときクラウンエーテルと基質との比は約1:10程度であり、クラウンエーテルは触媒的に作用していることがわかる。また置換反応は脱離反応と競争するが、次の式(2)に示すような例が報告されている¹⁰⁾。

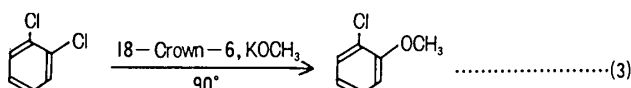


濃度 クラウンエーテル 0.15M

基 質 3.3 M

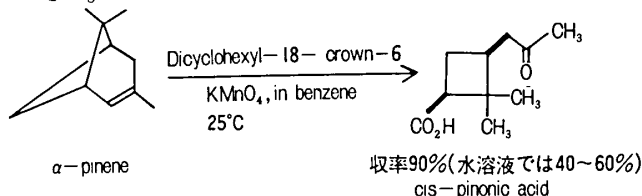
3.2 ベンゼン核への求核置換反応

クラウンエーテルによる金属陽イオン捕捉はその相手イオンの求核性を非常に高めることはフッ素陰イオンの生成でみられた。そこでその求核性の強さは α -ジクロロベンゼンとメトキシドイオンとの反応でみるができる。通常 sp^2 の塩素の求核置換反応は非常に起こりにくいことが知られているが、次の式(3)に示すような例が報告された。このとき中間にベンザインを生成して反応が進むということとは否定された¹¹⁾。



3.3 KMnO₄による酸化反応

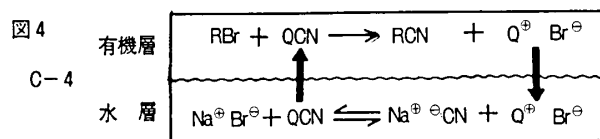
クラウンエーテルが無機反応剤を有機溶媒に可溶化することにより、多様な反応が期待できることは前例で示すとおりだが、KMnO₄を用いる酸化で収率の向上が認められるかという点が問題となる。例えば α -ピネンの酸化では、次の式(4)に示すように収率の向上が認められた¹²⁾。



この時、ジシクロヘキシル-18-クラウン-6と等モルの過マンガン酸カリウムは25°Cでベンゼン中で錯化合物を作り、紫色を呈する。これは結晶として単離できるが50°C以上では分解してアジピン酸や他の生成物を与える。⁵⁵Mn nmr スペクトルからベンゼン中でイオン対を作っているといわれているが“purple benzene”という呼称での反応剤として有名である。

他にスチルベン、シクロヘキセン等のオレフィンの酸

化やベンジルアルコール、ベンズヒドロール等のアルコールの酸化では収率が100%と非常に良く対応する酸やケトンを与え、トルエンの酸化でも収率78%で安息香酸を与える。SamとSimmonsによるこの報告の最後の一文に興味ある言葉がでてくる。すなわち、これらのKMnO₄



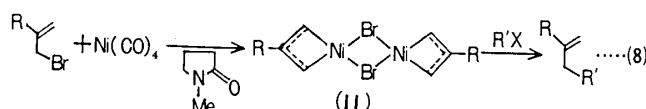
による有機溶媒中での酸化の最近の例として“phase-transfer catalysis”によっても同様な酸化がおこなえると書かれている。

“Phase-Transfer Catalysis”について、詳しく述べることは次の機会にして、そのあらましについて説明する¹³⁾。アルキルハライドを水溶液中NaCNによってニトリルに置換反応することは難しい。ところがこの液に少量の四級のアモニウム塩を加えると反応は容易に進行する。この現象は、次の図4によって説明される。

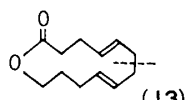
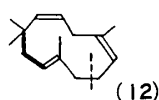
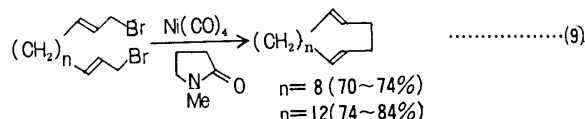
反応は有機層で非可逆的に起こる。四級塩のシアニ化物は水層から有機層へ、臭化物は有機層から水層へ移動しやすいから2つの相の間で、四級塩カチオンは時計回りの“運び屋”となり、有機層にあるBr⁻イオンを水層へ、それと同数の水層にある⁻CNを有機層にもたす。概念的にはクラウンエーテルを用いる反応もこの現象と類似しており、クラウンエーテルで捕捉されたカリウムイオンは、有機物の外套を着て有機層に入り込むことができ、そのパートナーも一緒に有機層に入って反応を起すという現象に対応している。水層と有機層との間を一定方向に回りながらパートナーを運ぶ役が四級のアモニウムカチオンであり、クラウンエーテルの金属カチオン捕捉物であるということになる¹⁴⁾。これらの現象は単に有機化学的な興味がある中心にあるのではなく、生物の中におけるアミノ酸、糖や酸素などの輸送現象と類似している点は意味深いものがある²⁾。これらの現象を積極的に利用した反応は多方面に現われることが期待される。

文 献

- 1) C.J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., **89**, 2495(1967).
- 2) 田伏岩夫, 有合成, **33**, 37(1975).
- 3) 古賀憲可, 有合成, **33**, 163(1975); 田伏岩夫, 化学, **30**, 212(1975); J.J. Cristensen, D.J. Eatough, R.M. Izatt, Chem. Revs., **74**, 351(1974).
- 4) C.J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., **89**, 7017(1967).
- 5) J. Dale, P.O. Kristiansen, Chem. Commun., 670(1971); R.N. Greene, Tetrahedron Letters, 1793(1972); G.R. Newkome, J.M. Robinson, Chem. Commun., 481(1973).
- 6) N.S. Poonia, J. Am. Chem. Soc., **96**, 1012(1974).
- 7) C.J. Pedersen, H.K. Frensdorff, Angew. Chem. internat. Edit., **11**, 16(1972); J.M. Lehn, Structure and Bonding, **16**, 1(1973).
- 8) J.J. Christensen, J.O. Hill, R.M. Izatt, Science, **174**, 459(1971); 文献3 C 中の引用文献参照。
- 9) D.A. Jaeger, R.R. Whitney, J. Org. Chem., **40**, 92(1972).
- 10) C.L. Liotta, H.P. Harris, J. Am. Chem. Soc., **96**, 2250(1974).
- 11) D.J. Sam, H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc., **96**, 2252(1974).
- 12) D.J. Sam, H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc., **94**, 4024(1972).
- 13) C.M. Starks, J. Am. Chem. Soc., **93**, 195(1971).
- 14) 野崎 一, 化学と工業, **28**, 639(1975).

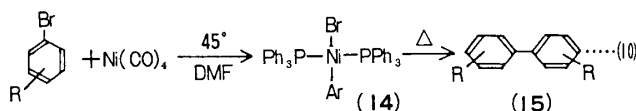


得ている(式9)。この方法はhemulene(12)¹¹⁾やマクロライド(13)¹²⁾の合成にも好成績を残している。

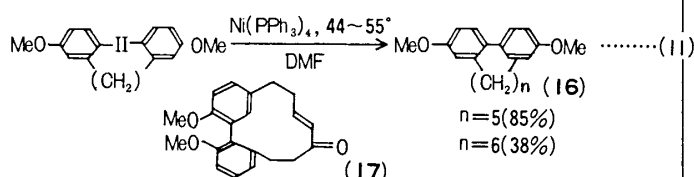


IV) アリールニッケル錯体による合成

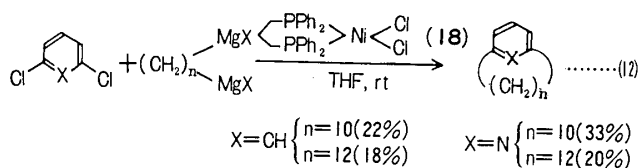
芳香族ハロゲン化合物はニッケルの零価錯体 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ に酸化付加をして $\text{Ni}(\text{II})$ 錯体(14)を与える(式10)。この14は加熱するとアリール配位子の二量体(15)を与える¹³⁾。



いまこの反応を分子内カップリングに適用するとビフェニル誘導体(16)が得られる(式11)¹⁴⁾。この反応はカルボニ



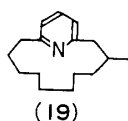
ル化合物にも適用出来(17)が52%の収率で得られている。これらのアリールニッケル錯体を経るカップリング反応と類似の反応として、ニッケル錯体(18)を触媒とする芳香族ジハライドとグリニャール試薬のカップリング反応がある(式12)。この方法も収率は良いとはいえないが、ニ



ッケル錯体(18)はハロゲン化物に対して0.5~1%の触媒量でよく、ベンゼン($\text{X}=\text{CH}$)系にもピリジン($\text{X}=\text{N}$)系にも適用し得る¹⁵⁾ので有用である。この方法で香料として有用なmuscopyridine(19)が合成されている。

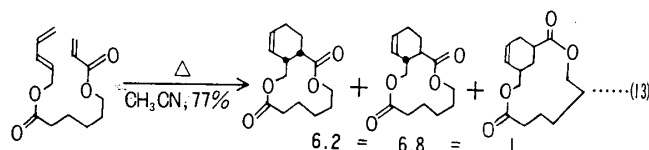
V) ジエン付加反応

この良く知られた反応を利用して大環状化合物が合成出来るとは驚きであるが、Corey等は高度希釈法を適用して意外に収率良くその合成に成功している(式13)¹⁶⁾。

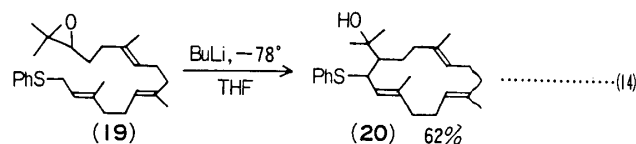


VI) Biogeneticな合成

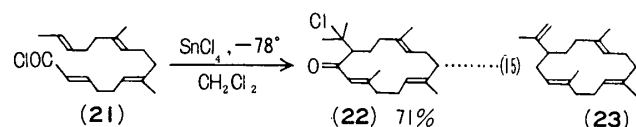
天然物の中には一見in vitroの反応ではとても合成できそうもない構造がかなりあり、酵素反応の絶妙さを見



せつけられる場合が多い。たとえば鎖状化合物が大環状化合物に閉環する場合、活性化エントロピーの寄与が大きく、その結果活性化自由エネルギーが大きくなって閉環し難いが、酵素によって提供される反応場が常にこれを克服してくれると考えてしまう。しかし、基質の構造によっては活性化エントロピーの損失は余り大きくないものが有るのではなかろうか。二重結合の立体化学が、cembrene(23)のそれと等しい構造を有する基質(19, 21)は求核的な環化反応(式14)¹⁷⁾に於ても親電子の環化(式15)¹⁸⁾に於ても高度希釈下高収率で14員環化合物(20, 22)を与えている。式14はイオウの α -位に生じたカルバ



ニオンが分子内的にオキシラン環を攻撃するものであり、式15はアシルカチオンが末端二重結合を攻撃するものである。



文 献

- 1) V. Prelog, J. Chem. Soc., 420(1960).
- 2) a) V. Prelog, L. Frenkiel, M. Ka Iolt, P. Barman, Helv. Chim. Acta, 30 1741(1947).
- b) M. Stoll, J. Hultkamp, ibid, 30, 1815, 1822, 1837(1947).
- 3) E. Wasserman, J. Am. Chem. Soc., 82, 4433(1960).
- 4) K. Ruhlmann, Synthesis, 236(1971).
- 5) F. Sondeheimer and R. Wolowsky, J. Am. Chem. Soc., 84, 260, 274(1962).
- 6) L. M. Jackman, F. Sondeheimer, Y. Amiel, D. A. Ben-Efrain, Y. Gaoni, R. Walowsky and A. A. Bothner-By, ibid, 84, 4307(1962).
- 7) G. Wilke, Angew. Chem., 75, 10(1963).
- 8) G. Wilke, M. Kröner, and B. Bagdanovic, ibid 73, 755(1961).
- 9) R. Baker, B. N. Blacket and R. C. Cookson, Chem. Comm, 802 (1972).
- 10) E. J. Corey and M. F. Semmerhack, J. Am. Chem. Soc., 89, 2755 (1967).
- 11) E. J. Corey and E. Hamanaka, ibid, 89, 2758(1967).
- 12) E. J. Corey and H. A. Kirst, ibid, 94, 668(1972).
- 13) M. F. Semmerhack, R. D. Stauffer and T. D. Rogerson, Tetrahedron Lett., 4519(1973).
- 14) M. F. Semmerhack and L. S. Ryono, J. Am. Chem. Soc. 97, 3873(1975).
- 15) K. Tamao, S. Kodama and T. Nakatsuka, ibid, 97, 4405 (1975).

尿中の薬毒物の分析〔I〕

科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽 口 徹 吉

緒 言

最近、機器分析の発達が目ざましいものがあり、年々極く微量の物質を確実に同定することができるようになっている。原理的に可能とされていることは、非常な速度で実用化の方向に向い、分析機器として分析化学の分野に浸透し、活用され汎用されている。例えば、 μg レベルの微量成分の同定にあたって10年前には高嶺の花であった質量分析は、今日では常識的な手法となっている。さらにこの分野では、従来の電子衝撃イオン化質量分析装置の及ばない処を補う意味で化学イオン化質量分析装置が実用化され、一方では多成分の分離、同定を同時に行なうことのできるガスクロマトグラフィー・質量分析の手法も定着化されてきた。また、大気イオン化質量分析(API)の装置が開発され、物質によってはfentogram(10^{-15}g)レベルで同定することが可能となりつつある状態である¹⁻⁴⁾。このように超微量の化合物について、機器分析により化学構造上の情報を得ることが容易になり、物質の同定確認を迅速正確に行なうことができるようになってきた。しかしながら今日でも機器分析の前段階として、試料中の目的物を効率よく分離精製することは、好結果を得るための必須条件であり、今後の分析化学上の大きな問題点の一つと言えよう。

特に本稿で述べようとする尿中に排泄される薬毒物の分析にあたっては、後述するように多くの困難な問題点を包含しているので、分析機器、分析方法の開発と相まって、一日も早くその抽出、分離、精製法が体系化される必要があろう。ここではまず尿中の薬毒物分析について一般的なことがらを述べた後、個々のものについて述べることにする。

I. 尿中の薬毒物分析の意義

薬毒物を服用した際、尿中に排泄される化合物を分析する必要性について考えてみることにする。

I-1. 薬毒物による急性中毒の原因物質の同定確認

薬物による急性中毒は、その摂取量が過大であった場合、あるいは摂取量は適正であっても摂取した生体の感度が異常であった場合におこることが多い。実際には故意に自殺や毒殺をたくらんで大量の薬毒物を摂取または投与した場合や、医療の過程で過失により大量投与されたり、誤用された場合などに急性中毒が発生するわけである。症状は一般には短時間に劇烈におこってくるので脳溢血、血栓症、心臓麻痺などの急性疾患と区別のつかないこともある。

薬毒物による急性中毒作用の最も烈しいものは死亡である。この場合は死因を究明するため、屍体を解剖して

解剖所見、諸臓器、組織の病理学的検査を行なうと同時に、薬毒物が分布蓄積していると考えられる諸臓器、体液、例えば肝臓、腎臓、脳、肺、血液、尿、胃内容物などについて薬毒物の化学的検査が行なわれる。

しかしながら、急性中毒患者が生存している場合には、速やかに中毒の原因物質を明らかにし、その結果に基づいて臨床医は一刻も早く適確な治療方針をたてることが必要になってくる。患者の中毒原因物質を究明し、それを確認するためには、最終的に高度な分析化学的検査が必要で、結果を迅速、正確に導きださなければならない。この場合、検査のための試料としては限られたもので、例えば治療上応急処置として行なわれた胃洗浄の洗液、あるいは血液、尿などが主なものとしてあげられる。その他、嘔吐物、糞、爪、毛髪などが試料として提供されることもあるが、これら試料のうち患者の側からみて最も支障なく簡易に提供できるものの一つは尿である。即ち中毒原因物質を明らかにし、確認するためには尿が最も適当な試料の一つであり、検査者は尿中から中毒原因物質を同定することが要求される。

I-2. 依存性薬物濫用者の発見

ある種の薬物を一たん服用すると、再びその薬物の効きめを欲したり、あるいはその薬物がないときにおこる身体的苦痛を避けるため、服用を重ねたい欲求に駆られる場合がある。そして意のままに薬物を服用していると、その欲求は強烈になり遂には常軌を逸した異常な反応や行動を示すようになる場合がある。このような薬物を依存性薬物と称しているが、その最も典型的なものは、ジアセチルモルヒネ(ヘロイン)やモルヒネで、これらは身体的に強烈な依存性が形成されるため、薬物がきれると禁断症状をおこし、当人は言語に絶する苦痛を味わう。そして遂には、いわゆる薬物中毒患者から廃人、死への道に陥る。覚せい剤やある種の向精神薬も、それ程強烈ではないにせよ、依存性を形成するものがある。従って日本では“麻薬取締法”“大麻取締法”“あへん法”“覚せい剤取締法”などの法律によって、強い依存性を現わす薬物の所持その他を規制している。また、世界的にも各国でそれぞれ若干の違いはあっても法的な規制措置をとってこれら薬物の使用を制限しており、国際間の連絡も緊密にとられている現状である。

法的に、社会的にまた人の身の健全という点から考えても、麻薬、覚せい剤を始めとする依存性薬物服用者を早期に発見し、濫用に走らないよう適当な処置をとることが強く要望されている。その服用者、濫用者発見のための一方法として血液あるいは尿について依存性薬物の検査が行なわれる。特に尿は血液にくらべ採取し易い利点があるので、今日では広く検査のための試料として

用いられている。現在、わが国では覚せい剤であるメタンフェタミンの濫用が年々増加の傾向を示しており、関係諸機関では尿中の覚せい剤検査が大きな問題となっている。

I-3. Dopingの発見

今日ではオリンピックなどの国際的なスポーツ競技会の際、各競技終了後入賞者および若干の選手について、ある種の薬物を服用していないかどうかの検査が行なわれている。薬物を服用して身体機能を無理に高め、記録をのばしたのではないかとすることを検査するわけである。検査の結果、入賞をとり消された例もいくつかあげられている。この際にも検査の試料としては尿が用いられている。

競走馬についても同じ考え方で、レース終了後尿中の薬物検査が行なわれている。

その他、職業上の薬毒物による慢性中毒の場合、また近年は環境衛生問題や、公害問題に関連して、職業人や地域住民の尿を試料としてその中に排泄されている目的の薬毒物濃度を測定し、中毒の実態を把握する一資料とする場合もある。

以上述べたように、尿中の薬毒物を検査することは、被検査者が近い過去において薬毒物を摂取したかどうかを明らかにするための一つの手段として欠かすことのできないことであり、今後ともその必要性はますます増大するものと考えられる。

II. 尿中の薬毒物分析上の問題点

尿中の薬毒物を分析することは、技術的な面からも、またそれ以前に薬毒物の代謝、排泄といった面からも種種の問題が考えられる。

II-1. 目的とする薬毒物の抽出、分離

急性薬毒物中毒の場合には、中毒の原因物質が全く不明であってどのような医薬品、どのような化合物であるかを予測できずに分析しなければならない場合がある。一方、患者周辺の状況からある程度中毒原因となった薬毒物を推測することができ、集中的に目的とする薬毒物について分析し確認しようとする場合もある。また、尿中の麻薬、覚せい剤などの検査は、被検査者から採取された尿について、法律に定められた各化合物の有無を分析するわけである。Dopingの場合も同様に、一定の手続きに従って採取された尿について、定められている薬物が排泄されているかどうかを分析することになっている。

いずれにせよ、尿は言うまでもなく排泄物であるため、いろいろな物質の混合溶液である。ことに日本人は、一般的に薬好きと言われており、日常、他の医薬品を服用している人も多く、尿中には目的とする薬毒物とまぎらわしい分析結果をもたらすような化合物が排泄されていることもある。従って、分析にあたってはまず、複雑な混合溶液である尿から目的物を効率よく抽出し、分析し易い状態に分離することが必要となってくる。

II-2. 目的とする薬毒物の量、濃度

急性中毒患者の場合は、故意にせよ、過失にせよ、常用量より多量の薬毒物を服用している例も多く、また麻薬、覚せい剤、依存性薬物では、濫用により耐性を生じ

ているため過量の薬物を服用していることが多いが、いずれの場合も常用量に比較して多いと言うことで、尿中に排泄される量は少なく、濃度は極めて稀薄である。しかも前項で述べたように、尿は各人各様種々の物質が混合された溶液であって分析のための試料としては、操作上最も難しいものの一つであると言えよう。

目的物を抽出などの方法で濃縮し、分離することが分析の前操作として必要であるが、さらに排泄される絶対量が少ないことから、目的物の回収率のできるだけ高い前操作の方法をとらなければならない。このようなことから、後述するように古典的な分配による溶媒分画の改良法を始めとし、種々の原理に基づいた新しい多くの方法が検討されている。

II-3. 薬毒物の尿中に排泄される状態

薬毒物は生体を通ずる際に、生体内でそれぞれの薬毒物独特の吸収、分布あるいは代謝を受けて生体に何らかの作用、影響を与えた後体外へ排泄される。これら生体と薬毒物との一連のかかわり合いは、本質的な個人差、年齢差、性差、投与方法、健康状態などによって、同一種の薬毒物であっても個人により差異があるので、尿中に排泄される薬毒物の質的、量的な細かい点まで一律に論ずることはできない。質的にみると尿中には、服用した薬毒物がそのままの型の未変化体と、生体内で代謝を受けた代謝産物、さらにそれらの極性を高め、水可溶性を高めた抱合体などが同時に排泄されることが多い。しかし、ある種の薬毒物では尿中に未変化体は全く見られず、代謝産物あるいは抱合体だけが排泄されるものもある。これら薬毒物の代謝、排泄の状態は、個々の化合物について、動物実験あるいは物によっては人体実験によって逐一明らかにされつつあるが、共通した一般則を確立することは困難な問題である。

さらに、薬毒物を服用した後、何時間位で未変化体あるいは代謝産物、抱合体などが尿中に排泄されてくるか、また経時的にそれらの排泄パターンがどのように変化し、服用後何時間後まで検出できるかということも重要なことである。従って尿中薬毒物の分析にあたる者は、抱合体を含めた代謝産物の化学構造、それらの排泄量、排泄期間などについて自らの実験結果や文献上のデータを整理し熟知した上で、試料の尿を取扱うことが必要である。

原則的には、尿中に排泄される代謝産物、抱合体は未変化体より極性の高い化合物であることが多いので、これらを同定し、もとの原因物質を確認しようとする場合には抽出、分離の方法を別途検討しておかなければならない。

文 献

- 1) E.C.Horning, M.G.Horning, D.I. Carroll, I.Dzidic & R.N. Stillwell: Anal. Chem., **45**, 936(1973).
- 2) D.I.Carroll, I.Dzidic, R.N.Stillwell, M.G.Horning & E.C. Horning: Anal. Chem., **46**, 706(1974).
- 3) I.Dzidic, D.I.Carroll, R.N.Stillwell & E.C.Horning: J.Amer. Chem. Soc., **96**, 5258(1974).
- 4) E.C.Horning, D.I.Carroll, I.Dzidic, K.D.Haegele, M.G. Horning & R.N.Stillwell: J.Chromatogr., **99**, 13(1974).

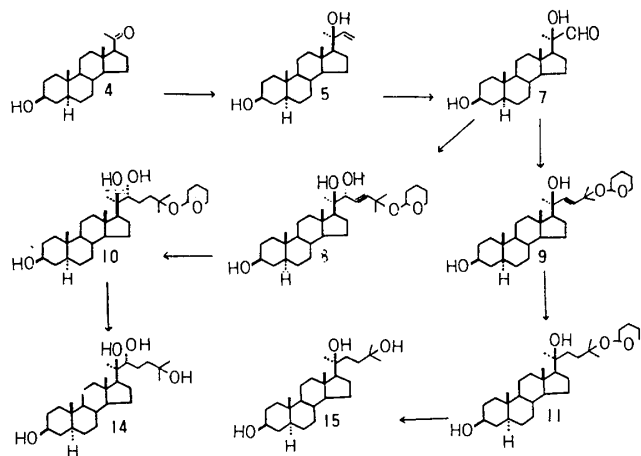
シダ植物の昆虫変態活性物質に関する研究—その3—

Shidasteroneの構造研究¹¹⁾—II

明治薬科大学助教授 薬学博士 奥 山 徹

アルデヒド(7)を3-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-butynylmagnesium bromideとGrignard反応に付すことによりbutynyl化合物の混合物(8と9)を得た。得られた混合物は、対応するリチウム化合物との反応からも導くことができた。butynyl体の混合物(8と9)は精製することなしに、パラジウム-炭を用いた接触還元を付し、得られた生成物を分取薄層クロマトグラフィー(以下p-TLCと略記)で分離精製することにより主生成物として結晶性のtetraol ether(10)、微量生成物としてtriol ether(11)の油状物を得た。両ether(10)と(11)をそれぞれアセチル化することにより、3, 22-diacetate(12)と3-acetateを得た。つぎに2種のether(10)と(11)のテトラヒドロピラニル基を塩酸酸性で加水分解することによりそれぞれ対応するtetraol(14)とtriol(15)を得、さらにアセチル化したところ、それぞれ3, 22-diacetate(16)と3-acetate(17)を与え

図 2



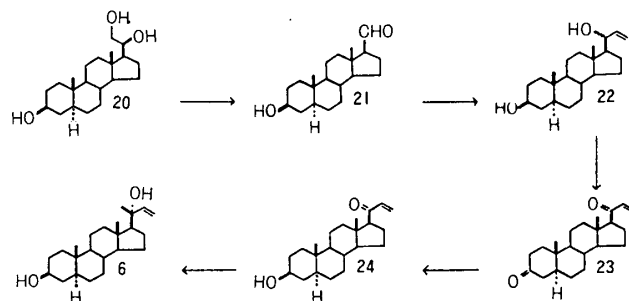
ることがわかった。このtetraol(14)はつぎのスペクトルデータおよび化学的証明からcholestane-3 β , 20, 22, 25-tetraolであることが明らかとなった。すなわちマスマススペクトルにおいて、m/e319, 301, 117, 99, 81に認められるピークから隣接ジオールの存在が予想でき、C-20 : C-22位間で開裂して生成したものと考えられる。

従って20, 22-ジヒドロキシル基が存在しているものと思われる。tetraol(14)はp-トルエンスルホン酸の存在下アセトンあるいはアセトン-d₆と処理することにより、20, 22-アセトニドおよび20, 22-アセトニド-d₆を与え、さらにアセチル化してそれぞれの対応する3-アセテート(18と19)に導くことができた。一方、tetraol(14)はMalaprade酸化により20-オキソ体(4)を与える。副生成物(15)の構造は

以下に述べることから明らかにできた。すなわち元素分析、マスマススペクトル、¹H-NMRスペクトルの解析やアセチル化でmonoacetate(17)を与えることや、pregnanolone(4)からGrignard反応を行い、ついで接触還元に対しtriol ether(11)を合成することができた。先のGrignard反応の際に副生成物(9)ができたことは出発物質であるヒドロキシ-アルデヒド(7)の分解により生じたpregnanolone(4)とのGrignard反応によって生成したものと考えられる。かくしてアルデヒド(7)のGrignard反応は立体選択性が高く、期待に反してC-22エピマーの一方のうち1つの化合物しか単離できなかった。このものが20R, 22Rの絶対配位をもつことは関連化合物の配位決定のところでともに述べる。

つぎに(20S)-5 α -cholestane-3 β , 20, 22, 25-tetraolの合成は中間体としてC-20エピマーのdiol(6)を用いて上述の方法で合成すればよいと思われる。しかし、このdiol(6)は先のGrignard反応での微量生成物であり、さらにこの化合物を用いて反応するには量が少なすぎた。そこでdiol(6)のよりよい合成経路を検討することにした。すなわち、(20R)-5 α -pregnane-3 β , 20, 21-triol(20)のMalaprade酸化反応により対応するアルデヒド(21)に導いた²²⁾アルデヒド(21)とビニルマグネシウムブロミドとのGrignard反応によりC-20位に関するvinyl alcohol(22)のエピマーをほぼ1 : 1の割合で得た。ここでアルデヒド(21)のGrignard反応はpregnane誘導体のそれと比較して立体選択性がないということは興味あることである。

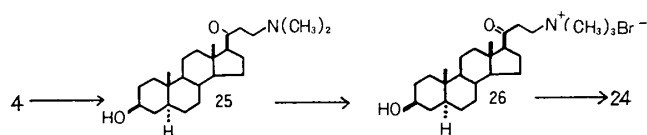
図 3



つぎにvinyl alcohol(22)からketol(24)に導くために二酸化マンガン²³⁾やジクロロジシアノキノ²⁴⁾やOppenauer酸化²⁵⁾などの選択的酸化を試みたがいずれも原料回収に終わった。そこでまずvinyl alcohol(22)をJones酸化に付しdiketone(23)に導いたのちソジウムボロハイドライドを用いて部分還元する²⁶⁾ことによりketol(24)を得た。そこで

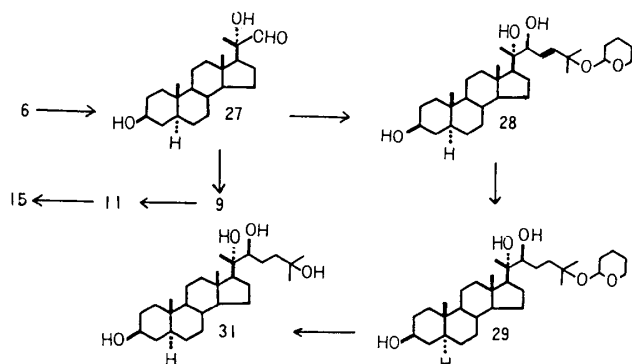
6を得るために ketol(24)にメチルマグネシウムブロミドのGrignard反応を行ったが、多分、1,4-付加のため収率の向上が見られなかったので、つぎにメチルリチウムを用いたところ好結果を得た。しかし、出発物質(20)からの全収率はまだ十分に満足できるものではなかった。そこで、vinyl ketone(24)の別の合成方法、すなわちpregnanolone(4)を1,2-ジメトキシエタン²⁷⁾中ジメチルアミンとパラフォルムアルデヒドと処理したところ高収率でMannich base(25)に導くことができた。この場合反応溶媒としてジエチレングリコールジメチルエーテルあるいはアルコール類は不適當である。Mannich base(25)はメタノール中メチルブロミドと反応することにより四級ammonium bromide(26)を与え、つぎに室温中炭酸水素ナトリウムの水溶液と処理²⁸⁾したところ目的とするvinyl ketone(24)を得ることができた。本法を用いれば前法に比して、vinyl ketone(24)を容易かつ高収率で得ることができる。vinyl alcohol(6)のC-20位における配位はクラム則から考えてR(20 α FOH)であると考えられる。

図 4



事実、かくして得られたvinyl alcohol(6)は20R配位をもつものであり、先に述べた方法で得た(20S)-diolとは異なる化合物である。(20S)-系の合成を行うには対応するtetraol(14)の方法をそのまま応用すればよいと思われる。すなわちvinyl alcohol(6)をオゾン酸化に付することによりアルデヒド(27)を得る。この化合物は¹HNMRスペクトルで9.58ppmにアルデヒド基の水素に基づくシグナルが認められたことからうらづけられる。アルデヒド(27)と3-メチル-3-(テトラヒドロピラン-2-キシロキシ)-2-ブチニルマグネシウムブロミドと室温にてGrignard反応を行ったが、pregnanoloneとそれにこのGrignard試薬が反応したtriol butynyl(9)の混合物を得たのみで目的物が得られなかった。

図 5



そこでアルデヒド(27)を3-メチル-3-(テトラヒドロピラン-2-キシロキシ)-ブチニルマグネシウムブロミドと還流するかあるいは室温中対応するリチウム化合物と処理することにより、付加生成物(28と9)の混合物を得た。この混合物(28と9)は接触還元²⁹⁾に付し、tetrahydropyranyl ether(29)と副生成物(11)を得た。得られたether(29)は酸処理することにより(20S)-5 α -cholestane-3 β , 20, 22, 25-tetraol(31)を得た。tetrahydropyranyl ether(29)とtetraol(31)はアセチル化によりそれぞれ、3, 22-diacetate(30と32)を与える。(20S)-tetraol(31)のマスペクトルは(20R)-tetraol(14)のそれと非常によく似ていることがわかる。

またtetraol(31)を酸の存在下アセトンやアセトン-d₆と処理し、20, 22-アセトニドと20, 22-アセトニド-d₆とに導いたのちアセチル化を行い、対応する3-acetateを得た。tetraol(31)のMalaprade酸化反応でもpregnanolone(4)が得られた。この化合物が20S, 22Sの絶対配位をもつことは関連化合物の配位決定のところでもとに述べる。

以上述べたことから明らかなように、20-formyl誘導体(7と27)の付加反応からcholestane-3 β , 20, 22, 25-tetraol 4種の立体異性体((20R, 22R)-, (20R, 22S)-, (20S, 22S)-, および(20S, 22R)-)が生成されることを期待したが、これらの中の2種だけしか合成できなかった。

—以下次号につづく—

文 献

- 1) J.B.Siddall, A.D.Cross, J.H.Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 862(1966).
- 2) a) K.Miescher, F.Hunziker, A.Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **23**, 400(1940).
b) *idem.*, **23**, 1367(1940).
- 3) F.Sondheimer, C.Amendolla, G.Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5930(1953).
- 4) S.H.Burstein, H.J.Ringold, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4952(1964).
- 5) H.Heusler, J.Kalvoda, P.Wieland, A.Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 179(1951).
- 6) H.Mori, K.Shibata, K.Tsuneda, M.Sawai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 2416(1968).
- 7) S.Hirai, R.G.Harvey, E.V.Jensen, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 1123.
- 8) R.G.Berg, S.K.Frigdor, G.D.Laubach, U.S.Patent 3, 033, 855(1962).



薬学の先駆者・恩田重信(VII)

根本曾代子

薬剤師教育の達人

明治薬科大学の創立者・恩田重信先生(1861-1947)は、国民の健康を守る、正しい医療を確立する理念と使命感に徹し、薬剤師教育に精魂をかたむけた熱血の人であった。

一門の双壁

恩田家は代々、信州松代10万石の藩主真田氏の家臣で、とりわけ江戸中期 松代藩家老であった恩田木工民親(1717-62)は、藩政改革の難事業を成し遂げた傑物で非凡な政治的才腕や徳行をたたえる史伝や、劇にも上演されている。

時代感覚を超えて、恩田木工と恩田重信は、使命を見極める慧眼と、大悟徹底した実践躬行には、血筋は争われぬ、一脈通じるものがあり、一門の双壁として並び称されるゆえんであろう。

向学心に燃えて

恩田木工の没後100年目に当たる文久元年(1861)6月16日、松代藩士恩田十郎時篤氏の長男として生誕した。幼名、安太郎。

幼年時代、藩校に通っている間に、文明開化の波は松代にも及んできた。その最たるものは、明治4年(1871)の廃藩置県で、先祖代々の禄を離れた藩士たちは岐路に立たされ、恩田家は農林の業を営むことになった。

明治5年の戸籍法施行の際、重信と改名。時に12歳。翌年松代に開設された小学校の第1回生として、3年の義務教育を修了すると、家業に従事した。

余暇に漢学塾で学習したが、近代文明へのあこがれから、明治10年17歳の時に、従兄の井上氏を頼って上京し、半年余り数学塾で代数・幾何を学んだ。当時の東京には英語塾が乱立し、立身出世を夢見る青少年が全国から雲集して、向学心を駆り立てられた。東京に心を残して帰郷すると、小学校の代用教員をつとめて学資を才覚し、2年が過ぎた。

両親は長男の出郷に難色を示したが、ついに説き伏せて明治12年秋、勇躍上京した。時に19歳。将来の志向を最新の薬学に定めた。

薬学の新生面遍歴

明治13年(1880)5月、入学を許可された本郷の東京大学医学部製薬学科(現東京大学薬学部)別課は、実務者の速成教育を目的として、3年前に開設され、修業年限は2年であった。物理、無機・有機化学、動・植・鉱物、薬品学、製薬化学、分析法、調剤術、化学演習など、

誰しも初歩的な化学反応にも目をみはる未知の学科で、下山順一郎、丹波敬三、丹羽藤吉郎ら諸先生の指導を受けた。

明治15年6月卒業すると、丹羽助教授の紹介で、神田和泉町の内務省衛生局司薬場(現国立衛生試験所)に勤務した。薬品試験のほか、飲食物試験、温泉分析など、新しい衛生試験の技能を習得したことは、後年台湾での衛生面の開発に役立った。

司薬場時代は、神田駿河台にあった当時唯一の独逸語塾に寄宿して、精勤の傍ら、独逸語の研修に励み、めきめき上達した。

明治16年11月、千葉医学校助教諭、同校附属病院調剤監に転勤した。12月、医師開業試験委員、翌明治17年8月、同病院薬局長となり、9月には地方衛生会委員を委嘱された。

旧師の勧誘で、明治18年に薬剤官試補として、仙台衛戍病院に赴任し、翌年陸軍三等薬剤官(少尉)に任官した。仙台に4年在任中、第二高等学校教授の哲学を傾聴する一方、本願寺住職の仏教論に啓発され、教育者としての背骨を支える、宇宙の真理に通じる、道徳に根ざした人生哲学を把握したと思われる。

各地陸軍病院を転任するうち、明治27年8月、日清戦争に従軍し、翌年6月帰還と同時に、台湾総督府陸軍軍医部出張を命じられた。恩田一等薬剤官(大尉)は、森林太郎軍医部長(鷗外)の信任を得て、はじめて飲食物の試験、温泉分析、空気中の湿度測定など、台湾各地の保健衛生向上に寄与した軍功によって、特に賜金を授与された。

明治29年9月、名古屋衛戍病院に転勤となったが、出征以来、東京の留守宅で療養中の夫人の身を案じて、休職を願い出ると上京した。将来の方針は、持論の医薬分業推進に必要な薬剤師教育を計画していたのであるが、当面は生活の資を得るための大活躍が始まった。

二つの中学校を掛け持ちで教える一方、夜の目も寐ずに翻訳の仕事に没頭した。まちまちであった医学用語の訳字を統一するという、前人未到の辞書編纂に骨身を削ったのであった。「独和外国字書大全」(明治33年刊)、「独和医学大辞典」(明治35年刊)の労大作を完成して、医界の賞賛を博し、版を重ねた。森鷗外博士は特に序文を寄せて、著者の卓抜な学殖と辛勞をたたえた。

このころの著書には、「日本物産要覧」「新薬日新」「臨床備考日本薬局方全集」「処方一万集」「実験物理新編」などの力作ぞろいで、並々ならぬ意欲がうかがえる。

明治薬科大学の発祥・女子薬育のさがけ

軍務の予備役編入の機を逃さず、宿願をはたすべく、

修業年限1年半の東京薬学専門学校設立を出願し、明治35年(1902)3月7日認可された。これが明治薬科大学の発祥で、恩田校長は不惑を過ぎた42歳であった。

応急に神田三崎町に夜学教室を仮設し、4月8日開校したが、入学者は10数名に過ぎなかった。講師に依頼した薬剤官らと、私塾的な教室で授業を開始した。翌明治36年9月30日、第1回生14名(うち女子1名)の卒業式を挙行し、校長直筆の証書が授与された。

同年11月発令の専門学校令に適合せぬため、神田薬学校と改称した矢先の明治37年2月、日露開戦と同時に、薬剤官講師につづいて、恩田校長も2名の教員に後事を託して出征した。8月病気のため帰還した時は、夫人は病重り1週間後に帰らぬ旅におもむいた。

明治39年2月、陸軍三等薬剤正(少佐)に昇級し、従六位勲五等双光旭日章と賜金を授与されて、軍務解除となった。

再婚されたエイ子夫人は、永年献身的に先夫人の看護に尽くした賢夫人であった。最良の伴侶を得て、恩田校長は獅子奮迅の意気込みで、薬学校経営に全力を傾注した。

教室を転々とした創学の苦難を乗り越えて、明治40年7月、麴町紀尾井町3番地に独立体制の校舎を入手して基礎を固め、明治薬学校と改称した。同年3月には我が国女子薬育機関の草分け、東京女子薬学校在認可された。

智育と共に徳育に力を入れる恩田校長の教育方針は、一段と本領を発揮した。「寸時を惜しんで勉強せよ」とか「成功は必ずしも師に依らず」などの格言は、自身の人生経験から迫力がみなぎっていた。厳格な半面、覚えやすいように、身ぶりやユーモアをまじえた講義は親近感を与えた。また定性分析の順序や反応の状況を、当時流行のラップ節に合わせた「分析ラップ節」の替え歌を作詩して、実習時間に合唱させるという奇抜な着想も、学習を助ける温情にはかならなかった。

明治薬学専門学校の基礎確立

多年の実績がみのり、大正5年(1916)12月3日、出身薬剤師1千人祝賀会を開催するまでに発展した。しかし時勢の進運に伴い、薬学校経営も新たな段階に直面していた。これより先大正2年9月、薬剤師試験規則が改正され、受験資格が、中学校又は高等女学校終了後、修業年限3年以上の薬学校卒業者と制限され、大正10年10月施行と規定された。

恩田校長は、嗣子の帝大理学部植物学科大学院在学中の恩田經介氏にはかり、幹部らと協議し、財団法人の薬学専門学校設立の前提として、3年制の薬学校に改組する方針を定めた。そこで麴町中六番町に校舎を新築して、大正9年2月、財団法人明治薬学校の認可を得た。このとき恩田校長は、将来もし何らかの理由で、財団が解散した場合を考慮して、定款に「残余財産の一切を挙げて、帝国大学薬学科に寄付する」と規定した。

恩田校長と恩田經介教授は、同窓会の協力を得て、昇格達成に懸命の努力をかたむけた。かくして大正12年3月6日、明治薬学専門学校の認可を受け、4月には明治薬専第1回生の入学式を挙行した。

5月20日には、専門学校昇格と出身薬剤師3,500名の盛大な祝賀会を開催して、歓喜の絶頂にあった。それから3カ月余りの9月1日、突如として大地震が関東一円を襲った。この日校長は昼食をとるため、中六番町校舎から程近い自宅に戻った途端、激震に驚き、夢中で校舎に駆け付けた時すでに遅く、一面の猛火に包まれて、なすすべもなかった。自宅と女子薬学校は辛うじて被災をまぬかれたのは、まだしも不幸中の幸いであった。

しかし中六番町校舎の焼失は、粒々辛苦して築き上げたばかりで、打撃は余りに大きく、気丈の校長も再建の方策が立たず、設立以来半年で、明治薬専廃校のやむなきに至った。

明薬顧問の帝大名誉教授長井長義博士は、軽井沢の別荘で明薬廃校を知り、鉄道の開通を待って帰京早々、校長宅を訪れた。ドイツのことわざを引用して、財産や名誉の損失は取り返しがつが、勇気を失ったら万事休す、という語句を力強く繰り返して激励された。

感奮した校長は勇気百倍して、復興資金調達のための遊説行脚を計画した。長井博士は老体をいとわず、進んで同行され、有力者の紹介や助言の労を惜しまなかった。出身者有志らも奔走して、再建工作は着々と進行した。

一時的に女子薬校舎を併用していたが、大正13年、郊外の笹塚に新築落成した校舎に移り、大正15年3月、明治薬専第1回の卒業生を送り出した。4月に文部省の指定校となり、翌昭和2年8月、卒業生に「明治薬学士」の称号が認可され、所期の目的をはたした。

昭和3年11月、今上天皇の即位大礼に際し、教育功労者として表彰の榮に浴した。この年5月、校長の英断で、出身教授の海外留学の前例をひらき、稲垣清二郎教授がトップを切って、ヨーロッパ留学に派遣された。

明治薬専校長勇退

昭和5年4月、両校を合併して、財団法人明薬学園と改組、恩田校長を学園総理に推戴した。9月には現在の世田谷区野沢町に明治薬専の新校舎が竣工して移り、笹塚の旧校舎に女子薬学校が移転した。昇格申請中の東京女子薬学専門学校は、11月に認可を受けた。

昭和6年5月9日、明治薬専校舎落成、東京女子薬専昇格、出身薬剤師6,000名祝賀会を挙行し、明薬前庭に恩田校長の銅像が建立された。風雪に耐えた創学精神の象徴でもあった。昭和7年4月、学園のゆるぎない地歩を見届け、校長の座を勇退した。時に72歳。薬学の最長老、高橋三郎博士を校長に推した。

功成り名遂げし父子二代

剛堂と号した自適の境地の明け暮れは、若い時からの習性で、執筆に余念がなかった。

昭和12年5月、恩田総理の喜寿と、創立35年を祝福する盛宴が催された。昭和15年11月の紀元2,600年記念祝典に、教育功労者として表彰を受け、勲四等瑞宝章を授与された。

戦争が激化して松代の生家で静養中、昭和22年7月30日、安らかに87歳の天寿を全うし、先祖の眠る長国寺墓域の故山の土に還られた。



恩田経介学長

明治薬科大学は昭和24年2月認可を受け、恩田経介明治薬専校長が初代学長に就任した。清廉潔白な恩田学長は終始一貫、明薬学園に教鞭をとること55年に及んだ。透徹した理論を、豊かな学識経験と明快な話術で、魅了させずにおかぬ名講義は敬慕の的であった。

毅然たる態度で創学精神を尊重する一方、近代的学風の育成と、健全な学園運営の基礎確立に心血を注ぎ、先

考の遺命に応えた。多年薬学教育の進歩に貢献した功績に対し、昭和30年に藍綬褒章、同40年には勲三等旭日中綬章を授けられた。昭和48年4月18日、83歳の偉大な生涯を閉じられた。生前の功により特に、正四位勲二等瑞宝章を追贈されて余榮に輝いた。

〔付 記〕

前号、丹羽藤吉郎先生の少年時代の写真は、明治6年に製薬学科入学当時のもので、後列左端が丹羽先生。

〈編集後記〉

本誌第2号を御届けいたします。本誌には電気通信大学材料科学教室教授大橋守博士と同助手辻本和雄工学博士による最近の反応試薬剤の話題であるクラウンエーテルその1をご執筆していただきました。次号にはその2を連載されることになっております。当社は試薬の専門メーカーとして30年余の長い歴史を有す関係上学術課でもこの玉稿をいただき大変喜んでおります。

大橋先生から筆者に送られたご親書に辻本博士の略歴とその内容の重要性がありましたので、本誌では初めての執筆者は略歴を書くことにしているので、原文のまま引用いたしました。

“ケミカルタイムスの原稿は私の所の助手の辻本君に書いていただきました。辻本君は昭和42年京都大学工学部石油化学教室を卒業され、同大学院博士課程を修了されて同49年工学博士の学位をおとりになりました。同48年より電気通信大学材料科学教室の助手として勤務され、この秋にはコロンビア大学の中西教授の許に留学されることになっている優秀な新進学徒です。新しい試薬に関する一文は必ずや読者の興味を引かれるものと信じます(末文略)”

なお辻本博士からも筆者に次のような信書いただきました

した。御多忙にもかかわらず、わざわざご執筆いただき厚く御礼申し上げます。

“大橋教授からケミカルタイムスの原稿を書くよう勧められ、新しい試薬について書きました。表題のクラウンエーテルについては最近話題になることが多く、報文すべてををれなく調査することはできませんでしたが、特に興味深いものについて書くことにしました。ところが、結構多くの枚数になりそうなので2回にわけさせていただくようお願いいたします(末文略)”

根本曾代子さんの薬学の先駆者恩田重信先生は筆者の恩師で筆者が富山から上京し大正6年明治薬学校に入学したときの校長で直接恩田重信先生の講義をうけたものとしては現在では一番古い方でありましょう。根本さんも書いている恩田先生の著書 独和医学大辞典(新医学大字典と改称)は明治35年から大正11年まで発行されたもので当時の医師は殆んどこの医学辞典で勉強されたので、恩田先生の名は医師の間でも相当広く知られていたものであるが、昭和11年賀川哲夫編の標準医語辞典、昭和35年加藤勝治編の医学英和大辞典が南山堂から発行されたことから恩田先生の大辞典が絶版という運命になったことは誠に残念にたえない。

(稲垣 S51.3.18)

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)8 5 3 1
大阪支店	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地	電話 06 (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	〒366 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152	電話 0485 (92)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 (24)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 (61)1 3 0 3~4
京浜出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地	電話 045 (542)0 8 0 1~3
湘南出張所	〒254 平塚市大神2153番地	電話 0463 (55)2 0 5 1~3
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)3 9 6 1~2
静岡出張所	〒420 静岡市中村町393番地	電話 0542 (81)2 0 1 0
中京出張所	〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地	電話 0586 (24)1 7 2 5
宇都宮営業所	〒321-01 栃木県宇都宮市雀の宮4の737の58	電話 0286 (53)3 7 2 4