日本における有機合成化学の歴史—薬学系

伴 義 雄*

History of Synthetic Organic Chemistry in the Field of Pharmaceutical Sciences

Yoshio BAN*

1. はじめに：わが国の有機化学黎明期の先覚者

明治の初頭、215年にわたる鎖国の夢から覚めたわが国の近代化の黎明期に有機化学をわが国に導入したばかりでなく、自らも世界に誇り得る研究成果を挙げ、偉大な足跡を残された先覚者として、長井長義(1845年生)、真島利行(1874年生)、鈴木梅太郎(1874年生)の3先生をあげることに大方の異論はないであろう¹⁾。3先生の門下からはそれぞれ多くの人材が輩出し、さらに外国で育った方や全く新しく有機化学分野の研究に従事する方々も加わって今日の「日本の有機化学」が形成されていったのである。その国際的評価については今日先進各国と先陣を争うまでに成長してきたのであって、誠に喜ばしいことである。さて私に与えられた課題は題記のとおり薬学系における有機合成化学の歩みを振り返ってみようというものである。「有機合成をやりたい」「それなら薬学に行くがよい」と故川合真一先生(旧東京文理大教授)に言われて生涯の専門を選んだ者にとって、こういう機会を与えられたことは光栄であり、やり甲斐のある仕事なのであるが、さて限られた紙面でどのようにまとめたらいの虚空を眺める結果となってしまった。そこで薬学会に資料を求めに赴いたところ、「日本薬学会百年史」を1982年に刊行しており、その中で山川浩司東京理科大学教授が薬学における有機化学の百年の歴史を詳細な史実と資料に基づいて論述されていることを注意された²⁾。本稿はそれに負うところが多いが、有機合成化学がどのようにして薬学に定着していったかという過程を一般の読者に理解していただくことに焦点を置いて、独断と偏見の非難を蒙ることを覚悟の上で筆を執ることとしたのである。

2. 薬学系における有機合成化学の生い立ち—長井長義の業績とその余徳

さて薬学の創成期を振り返って見ると、尾張藩医柴田承柱が1874年(明治7年)日本人として初めて第一大学区医学校製薬学科(後の東京大学医学部薬学科)教授に就任、薬学教育の種子を蒔かれて1878年、下山順一郎、丹波敬三、丹羽藤吉郎らの第1回卒業生が世に送られた。これらの卒業生は長井長義、田原良純らとともに有機合成化学、天然物化学の教育・研究に従事し、創成期の薬学の基礎固めに貢献するところ多大であった²⁾。

日本薬学会は1880年4月24日(25日は誤り)に発足したので、日本化学会創設の2年後ということになる。前述の長井長義は1845年徳島に生まれ、25歳で第1回政府留学生として医学の研修をするよう命じられてドイツに赴いたが、のち化学に転じた³⁾。同地に止まること13年の長きにおよび、その後年はドイツ化学会の創設者であられたA.W. Hofmann教授の助手として頭角を現された。1884年帰国、今日の東京大学薬学部(当時の東京帝国大学医科大学薬学科)並びに同大学理学部化学科併任の教授となり、爾後1921年定年退職するまでの30有余年、有機化学の教育および研究に尽瘁され、わが国における創造的科学研究的基礎を築かれたのである。長井の実験第一主義の教育理念に基づく講義は「真理を力説する迫力に富み、時間を超越して感動措く能わぬ教育の真髄であった」⁴⁾と伝えられている。長井の教えを受けた学生は熱い思いを胸に研究に励み、研究の喜びを知り、さらに後生に伝えていったのである。このようにしてその理念は受け継がれ、正党派の有機化学、とくに有機合成化学をバックボーンとしてわが国の薬学が発展してきたことは国際的にも異色のことで、他に例を見ない特異なものと言っても過言ではない。

例えば、長井は昔から鎮痛鎮経作用があると言われていた牡丹(Paeonia moutan Sims)の根皮から結晶性物質を単離し、“paeonol”と命名した。長井はその構造研究

* 北海道大学薬学部 (名誉教授) ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

を行い 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone であることを明らかにし、その後、田原良純の協力で合成に成功し提出した構造式の正しさを証明した(1881 年)。これがわが国における合成による天然物構造決定の第一号である¹⁾。長井のさらに著名な業績は漢薬麻黄(*Ephedra vulgaris*)の有効成分 ephedrine の構造が α -hydroxy- β -methylamino-*n*-propyl-benzene 1 であることを示し、後に金尾清造の協力により、benzaldehyde と nitroethane の

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH(OH)·CH(NHCH}_3\text{)·CH}_3 \quad 1$$

縮合より出発する全合成を達成して光学活性体の分離も行い、その構造を確立したことである。併せて norephedrine, norisoeephedrine, methylephedrine, methylisoeephedrine の構造も解明したのである。長井の結果として、さらに大きな影響を継承者に残した業績は“苦参” *Sophora flavescens* Ait [植物分類学者によれば我が国の原植物は *Sophora angustifolia* または *S. flavescens* であるという。滋賀県産(神教丸)の主成分]のアルカロイド研究であろう。1885 年長井はこの植物(クララ、俗名マトリ草)の乾燥根より水に可溶の右旋性液体塩基を単離し、matrine と命名した。研究の第 1 報は明治 22 年(1889)に発表されたが、当時の貧弱な元素分析装置を用いて matrine 2 の正しい組成式 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ が与えられ、さらに 2 個の窒素の中 1 個のみが塩基性であることが明らかにされていたことは驚くべきことであった^{1,4,5)}。この研究は後継者の近藤平三郎、さらに落合英二、津田恭介(3 教授とも文化勲章受章)、奥田重信に受け継がれ、構造決定、合成、絶対配位の決定まで実に 80 年の長きに及んだ末、完全に解決(1966 年)をみたのである。このように薬学系における有機合成化学は天然物化学とくに漢薬成分の研究と表裏一体の関係をもって研究が実施され、医薬産業の近代化・国際化の歩みと相まって実績を蓄えてきたものと考えている。

わが国は日清(1894~1895 年)・日露(1904~1905 年)の戦争を経て大正時代(1912~1926 年)を迎えるが、当時薬学の基礎研究は専ら東京大学を中心に行われた。そして 2 代目教授に就任されたのは、近藤平三郎(薬化学講座)、朝比奈泰彦(生薬学講座)、慶松勝左衛門(薬品製造学)の 3 人であるが、長井の影響はその後継者の近藤平三郎のみならず、他の後継者にも強く及んでいて、薬学の黎明期に確固たる科学的基盤を築いたといつてよい²⁾。

化学と植物学に通曉した朝比奈は漢薬を中心にテルペン類、フラボン類等の研究を行い、とくに地衣成分の研究

は国際的にも高い評価を受け、第 2 回文化勲章の受章者となられた。また、満州鉄道中央研究所長から転じられた慶松は無機・有機化学工業の基礎を講じられ、薬学教育・研究の運営に多大の功績を残された⁶⁾。近藤学派のアルカロイドの研究業績は膨大なもので、既述の matrine の研究の他、とくに防己科(ツヅラフジ科)のアルカロイド sinomenine(落合英二)や biscoclaurine 型塩基(富田真雄)、石蒜科(ヒガンバナ科)塩基の lycorine(上尾庄次郎、武田健一)の研究はよく知られている。その構造研究は今日の研究方法と異なり、分解と分解物の合成を駆使して行われ、最後に全合成を行って提出された構造を確立するものであった。

3. 昭和期を中心とする発展

昭和時代に入ると薬学の有機・合成化学の 3 代目を担った人々[浅野三千三、菅澤重彦、落合英二、石館守三、津田恭介ら(以上東大)、刈米達夫、高橋西蔵、富田真雄(以上京大)、上尾庄次郎(阪大、京大)]が登場する。これらの方は最も充実した研究指導の時期を苛烈な戦争の中で過ごされ、戦後も長く研究資材の不足に悩まされたのであるが、逆境を克服してそれぞれ国際的に評価の高い成果を挙げられ、実験第一主義の精密有機化学を薬学分野に定着していったのである。この間、1939 年(昭和 14 年)に京都帝国大学医学部に薬学科が設けられ、第 2 次世界大戦後は薬学専門学校が新制大学に昇格、さらに九州(1950 年)、大阪(1951 年)、北海道(1954 年)、東北(1957 年)の各総合大学に薬学部(設置時は医学部薬学科)が設けられた。これによりさらに多くの研究者がそれぞれの研究課題について目覚ましい成果を挙げられたのであるが¹⁾、既述のごとく限られた紙面の関係上すべてに言及することは不可能であるので、できる限り薬学系における有機合成化学の過去、現在、未来について概観するに止めざるを得ないことをお許し願いたいと思う。

さて、近藤平三郎の後を継いだ落合英二の業績は抜きん出て偉大であったと思われる。落合は始め近藤の下で「Sinomenium, Coccullus 属アルカロイドならびにモルヒネ属塩基に関する研究」をしていたが、やがて matrine の研究に転じ、既述のように悪戦苦闘の末、津田・奥田の協力によってこの問題を解決したのであった^{1,4,5)}。

落合はこの間ドイツに留学し、日本における実験経験から微量分析の必要性を痛感して、オーストリーの Graz に赴き Pregl の技術を習得され装置一式を持って帰られた。その後自らも有機微量分析に関する研究を怠らず、協力者と共著または協力者が単独で発表された報

2

Fig. 1

文は28報にもおよび、さらに津田と共著の「有機微量小量定量分析法」の名著を世に送られ薬学領域のみならず、有機合成化学を実施している機関に研究遂行上測り知れない恩恵を齎したのであった。後年は「アコニット属アルカロイドの研究」を行い、構造決定に大きく貢献したのである。この研究は後継者の岡本敏彦に受け継がれ、さらに落合門下の永田 亘(塩野義研究所)によって後に全合成が行われた。以上の研究はいずれも天然アルカロイドに関するものであるが、落合の面目躍如たるのは1967年に出版された“Aromatic Amine Oxides”に集約されている^{4b)}。

1944年、落合は第34回帝国学士院賞を受賞されているが、その対象となった研究は「芳香族複素環塩基に関する研究」であった。即ち落合はアルカロイドの研究の基盤もあつたのと思うが、pyrrole, thiophene, pyridine, thiazole, selenazole等を結ぶ複素環化合物を電子論的に系統化することを思考しておられたと思われる。その集大成が「芳香族アミン *N*-オキシドの研究」に結実したのであった。詳細は省略するが、Lintonのpyridine-*N*-oxideの双極子能率の研究結果より思いつかれて、1942年pyridineより容易に得られるpyridine-*N*-oxide 3のニトロ化を行い4-nitropyridine-*N*-oxide 4を高収率で得たことが端緒となった。引き続きquinoline-*N*-oxide 5のγ-ニトロ化にも成功して6を得た。これらは未利用資源としての石炭タール塩基の利用価値を開拓し、広範囲にわたるピリジン類の化学を確立したものである。学ぶべき事柄は余りにも多いが、成書^{4b)}に託してここでは規那塩基のインドールアルカロイドへの変換について述べたい。

1950年Prelogらは規那塩基cinchonine 7は生合成上インドールアルカロイドのcinchonamine 8が変換したものであると提唱した。落合および協力者はかねてよりquinine, cinchonineの*N*-oxideの化学を追及していたのであるが、cinchonine-*ar*-mono-*N*-oxideを利用して苦心の末cinchonine 7をcinchonamine 8に変換することに成功した。これによりcinchonineとcinchonamine部のC-3およびC-4の立体配位が同一であることを決定した。またquinuclidine環を巧妙に開いてdihydrocorynantheane 9に導くことにも成功した。この研究は落合退官時の最終講義の主題であり出席者に大きな感銘を与えた^{4c)}。

一方、慶松の下で「味の素」の主成分glutamic acidの成分を課題とされた菅澤はethyl succinateのformyl化、続いて苛酷な条件下での加水分解でethyl β-formylpropionate 10を高収率で得た(1926)。本法は

Fig. 2

当時工業的に用いられることはなかったが、第2次世界大戦中にドイツで“oxo process”が発明されて以来、glutamic acidの工業的合成法はβ-formylpropionic acidがあるいはそれに等価の化合物を経て行われるようになった(図3)。実に30年後のことである。菅澤は1929年渡英、Robert Robinsonの下で研究を行い、morphineの生合成を実験室で再現しようとしてlaudanosoline 11を脱水素したところ予期に反してpyrrocoline誘導体12が得られた。この骨格の化合物は20数年を経てオーストラリアで発見され、合成が天然物の発見に先立ってなされるといういわゆる“inversion of order”(順序の逆転)の先例となった。教授就任後、「含窒素複素環化合物の合成研究」に集中され「isoquinoline, quinoline, indoleおよびその誘導体の合成研究」さらに「含窒素複素縮合環化合物の合成研究」を遂行し、dibenzoquinolizine, dibenzoindolizine, benzoquinolizine類の合成に成功し、当時の世界の最先端を行く成果を挙げられた。またその研究の一環としてアメーバ赤痢の特効薬としての吐根塩基emetineの全合成に取り組み、戦中戦後の物資欠乏の困難の中でPyman式の合成を完成したが、誤りであることが明らかとなった。後、正しいRobinson式13に基づくrubremetine 14の合成に成功した。Robinson 卿が

Fig. 3

“Tetrahedron”を発売された折には日本から唯一の編集委員として加わられた。また菅澤によって合成された1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochlorideの1-体(15)は気管支拡張剤として今日なお臨床に供されている。さらに菅澤は数多くの新規反応を開拓し、あるいは従来の反応を改良する貢献をしている⁶⁾。

津田は1951年九大医学部薬学科に移った後、東大応用微生物研究所教授となられた。既述のmatrineの研究ではその最終段階で大きな貢献をされた。1964年、京都で開催されたIUPACの国際天然物化学会議は、その

後のわが国の有機・合成化学の水準を画期的に高めたことは、衆目の認めるところであるが、津田は総務として実質的最高責任者となった。その会議で、津田自身「フグ毒・tetrodotoxin」の正しい構造式(図4)を出され、Woodward, Mosher, 平田らも同一の課題で発表され会議のハイライトとなった。この他、津田は多彩な研究を繰り広げ、steroid, triterpene, sesterterpene, bile acid, sulfonamideに至るまでの世界の最尖端をいく化学的研究に加えて、分子量のかなり大きな天然物の分離精製に際してのガスクロマトグラフィーの大胆な利用、またアルカロイドを含めてこれら天然物の微生物変換等創意に

Fig. 4

満ちた研究を推進し、その輝かしい成果は後生に対する大きな教訓であり刺激となるであろう⁵⁾。

これまでも相前後して記述してきたが、終戦後戦争の傷も次第に癒えてきて、20世紀後半を迎え、薬学研究機関も整備充実されるに伴い、有機合成も新たな脱皮を迫られた。菅澤の後を継いだ山田俊一は天然物の合成に際して従来のようにラセミ体の光学分割を行うことなく、不斉源を利用してこれを維持したまま、あるいはこれによる立体特異的な不斉誘起反応によって光学活性体を直接合成する化学の道を開いた⁷⁾。即ちまず、光学活性 α -アミノ酸を基質としてその骨格と不斉炭素を利用し

て上記の目的を達成した。例えば、L-phenylalanine 16より chloramphenicol 塩基塩酸塩 17 を、また D-phenylalanine 18 より 1-norephedrine 19 や 1-hyoscyamine 20 等が、また L-alanine 21 より (+)-2-carene 22 が合成された。さらに光学活性 α -アミノ酸 23 とアルデヒド(R-CHO)より Pictet-Spengler 反応を行い、1,3-不斉誘起による 24 を得て、これより COOH 基を CN 基 25 にかえてこれを脱離することにより、光学活性アルカイド 26 を合成する一般法を開発した。また、この基本的な考えをエナミン法に適用して光学活性 α -alkylcyclohexanone 類を合成する道を開きこれにより、(+)-mesembrine 27 が合成された。山田の研究はキラル分子の不斉合成の嚆矢となったもので、今日わが国はこの分野で世界の最前線にあり、山田の開拓者としての貢献は高く評価される。前述の永田 亘は全く新しい効率のよい“hydrocyanation”法[A 法(HCN-AlEt₃, HCN-Et₂AlCl, HCN-EtAlCl₂などを用いる): B 法(Et₂AlClを用いる)]を開拓し、共役ケトンの1,4-付加反応等を円滑に進行させることに成功した。この反応を天然物合成に応用し

Fig. 5

Fig. 6

て、プレグナン系ステロイド、ステロイドアルカロイド、ジテルペンアルカロイドおよび植物成長調整剤の全合成ならびに aldosterone の部分合成に成功した⁸⁾。さらに永田は協力者とともに 1-オキサセフェム系非天然型抗生物質、ラタモキシセフ 28 (第 3 世代 β -ラクタム抗生物質)、フロモキシセフ 29 (第 4 世代) を 6-APA より 20 工程の単位反応を経て合成し上市するというまさに至難の独創的道を開いた。

なお亀谷哲治(東北大薬学部)は「天然物の生合成類似の合成」「逆マススペクトル合成」「ベンゾサイクロブテンの熱反応」「 β -ラクタム抗生物質の合成」など 1,200 報に及ぶ論文を発表した⁹⁾。さらに亀谷は 1973 年、速報を主体とする国際誌「Heterocycles」を刊行、現在もお重要な国際学術誌となっている。さらに亀谷を中心に 1971 年第 3 回(於仙台)1983 年第 9 回(於東京)国際複素環化学会議が盛況活発裡に開催されたことを付記する。以上これまでもお断りしてきたように、若い世代の方々による最近の目覚ましい研究成果を紹介し得ないことは遺憾であるが、お許しいただきたい。

4. 将来の飛躍に向けて

最後に今日有機合成化学の分野のみならず、日本の大学の研究体制がいろいろの角度から問われていることは周知のとおりである。講座制の長所もあるが、何より問題とされるのは若い独創性のある研究者が独立して力を発揮し得ないという批判にあるように思われる¹⁰⁾。21

世紀における高等教育・基礎研究の重要性を考え、研究環境の整備を充実して、今後慎重、大胆にわが国に最も適した研究体制を構築して先人の築いてきた実績の上に大きな花を咲かせていただくことを祈念して擲筆する。

本稿の執筆に当たり、山川浩司教授、芳川真丈氏(本薬学会事務局)、佐藤泰彦博士(田辺製薬有機化学研究所)の協力を得たことに対し、感謝の意を表する。

(平成 4 年 8 月 31 日受理)

文 献

- 1) S. Sugawara, *Pure Appl. Chem.*, **9**, 1 (1964); 菅澤重彦, 化学の領域, **18**, 453 (1964)
- 2) 山川浩司, “日本薬学会百年史”(日本薬学会発行) p.315 (1982)
- 3) 伴 義雄, 化学教育(日本化学会), **31**, 5 (1983)
- 4a) “落合英二先生回想録”落合英二先生顕彰会(編集者:岡本敏彦, 代表者:夏目充隆)発行, 1992
- b) E. Ochiai, “Aromatic Amine Oxides”(The Elsevier Publishing Co., Amsterdam) 1967
- c) “落合英二教授報文目録並びに最終講義要旨(昭和 34 年 3 月 12 日)”落合英二教授退職記念会発行
- 5) “津田恭介教授および協力者論文目録集”津田恭介教授還暦記念会(代表者:植村定治郎)発行, 1967
- 6a) “菅澤重彦教授報文目録並びに最終講義要旨(昭和 34 年 2 月)”菅澤重彦教授退職記念会発行
- b) 菅澤重彦, “つれづれの記”(昭和 34 年 3 月)
- c) *Heterocycles* (Special Issue for Professor Shigehiko Sugawara) Vol.8 (1977)
- d) “菅澤重彦先生生誕七十五周年記念論文集”菅澤重彦先生生誕七十五周年記念会(代表者:山田俊一)発行, 1972
- 7) 山田俊一, 化学総説, No.19, pp.163~205 (1978)(日本化学会編)
- 8) 永田 亘, 化学総説, No.19, pp.97~138 (1978)(日本化学会編)
- 9) *Heterocycles* (Special Issue for Professor Tetsuji Kametani) Vol.15, No.1, 2 (1981)
- 10) K. Nakanishi, “Scientific Research & Education in Japan” *Chemical & Engineering News*, December 2, 1991, p.30