

薬学界の進歩

武田薬品工業KK研究開発本部* 阿部 泰夫

技術革新に基づく生産面から薬学界の進歩を描いてみたいと思う。ご承知のように薬は極めて多種で、部門別にするだけでも多きに過ぎるので、生産数量の著しい薬に限って触れて行きたい。制癌剤、動脈硬化予防、治療剤向神経薬、循環器系薬剤、解熱、鎮痛、抗炎症、利尿剤など医薬としては重要であるが、絶えず、少しずつ改変されて新しい model の出されて行くものは、本誌の性格に鑑み、割愛する。したがって、主体が変らないビタミン類、ステロイドーホルモン、抗生物質などについて取り上げることとなる。

ビタミン A

かつては肝油を天然源としてその不飽和部分を分子蒸留などで精製して、供給されていた。その化学的製法が長らく研究された末、Isler 等¹⁾による工業化が確立され、Roche 社は天然源のAを次第に圧迫して行った。1937 Kuhn が合成法を報告したが、追試は否定的で、10年後に実現された。

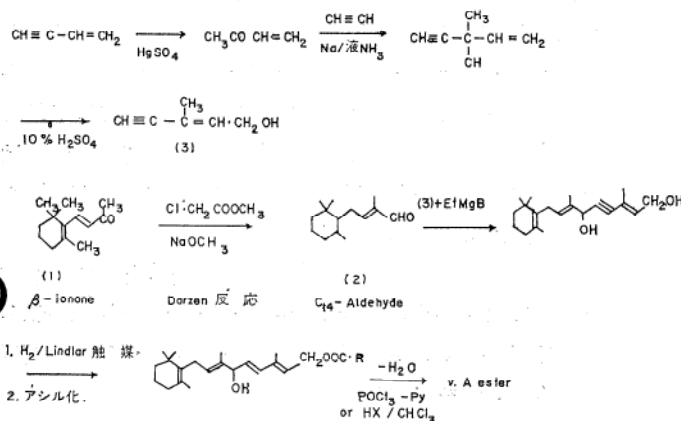


図 1

(1)→(2)は日本の石川氏が発明し、(3)も英人がつくっていたのをうまく組合せ、改良して工業化したもので、各工程90%平均と云われる。Bayer, Phillips-Roxan, B. A. S. F. などそれぞれ別法を開発し、特に Badische法²⁾は Wittig 反応を用いる特異なもので有利である。

β-ionone (I) は Citral をアセトンと結合させた後、

* 大阪市東淀川区十三西之町 4

閉環して造られていたが、レモンガラス油の価が不安定なため、合成が企てられ、Kimel 等³⁾は Caroll の反応を改良して acetone に適用、2 回目の反復時、三重結合の半環元を行なわないでやり、ψ-ionone とし (acetone から35%)、Roche 社は原料を確保した。

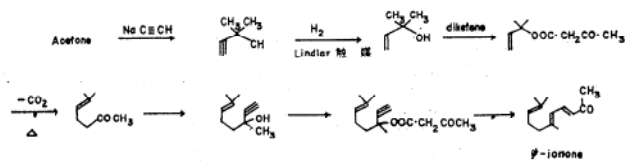
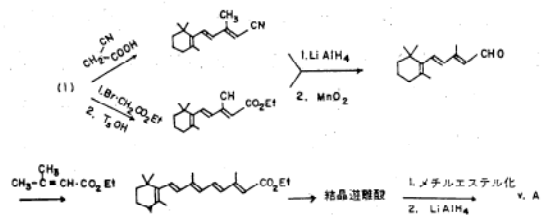


図 2



3 図

結局、アセトンとアセチレンから V. A が造られる時代となり、価格は以前の 1/10 となった。

わが国では、松井氏ら住友化学グループ⁴⁾が Kuhn 法に似た方法を改良し、all-trans 型中間酸を結晶として純化できる方法で工業化に成功した。

文 献

- 1) Isler et al., Helv. Chim. Acta. 30, 1911 (1947); Ang. Chem. 68, 547 (1956).
- 2) pommer Ang. Chem., 72, 811 (1960).
- 3) kimel et al. J. Org. Chem, 23 153 (1958).
- 4) Matsui et al. Proc. Japan Academy 34, 220 (1958).

ビタミン B₁

ビタミンB₁ は普通、塩酸、ときには難溶性の硝酸塩としても製造される。現在の合成法は大別して2つに分けられる。

第1法¹⁾はピリミジン部¹⁾とチアゾール部²⁾とをそれぞれ別個に合成してから両者を縮合させてビタミン B₁ に導くものであるが工程が長い上に高価な臭化水素酸を使用するなどの欠点があり現在余り行なわれなくなった。

生産と技術

第2法³⁾はピリミジン为原料としてこれに後からチアゾール部をつき足してゆく方式でたとえば 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (12)と CS₂ と 3-acetyl-3-chloropropanol (9) とを一挙に反応させて難溶性の thiamine 前駆物質 (13) を結晶として析出させ、これを分離後塩酸酸性水溶液中で過酸化水素で酸化して酸化的脱硫法によって thiamine に導く。この方法はわが国で開発されたもので松川法³⁾とも呼ばれる。これに対して 2-methyl-4-amino-5 thioformylaminomethylpyrimidine(14)に 3-acetyl-3-chloropropanol(9)を反応させて thiamine を得る方法は欧米で広く行なわれており、このプロセスは発見者にちなんで Todd法⁴⁾と呼ばれる。

第1合成法¹⁾²⁾ — ビタミンB₁のピリミジン部についてはアセトアミジン(1)と ethyl β-ethoxy-α-formypropionate (2) とを縮合させて得られる 2-methyl-4-hydroxy-5-ethoxymethylpyrimidine (3) をオキシ塩化リンで4-クロール体にし、これをさらにアンモニアで処理して4-アミノ体に変えたのち最後に臭化水素酸によって2-methyl-4-amino-5-bromomethylpyrimidine (4) に導く。チアゾール部はアセト酢酸エステル(5)とエチレンオキシド(6)との縮合反応から出発して(8)および(9)を経て 5-(β-hydroxyethyl)-4-methylthiazole(10)を得る。つぎに(4)と(10)とを縮合させると thiamine 臭化水素酸塩が得られるが、これをイオン交換反応によって塩酸塩にみちびいて製品化する。上述の方法において臭化水素酸のかわりに塩化水素酸を用いると相当する5-クロールメチル化合物が得られるがこの化合物はチアゾール(10)との縮合が困難である。

第2合成法³⁾⁴⁾ — 2-methyl-4-amino-5-amino methylpyrimidine(12) を原料としてこれに一炭素化合物

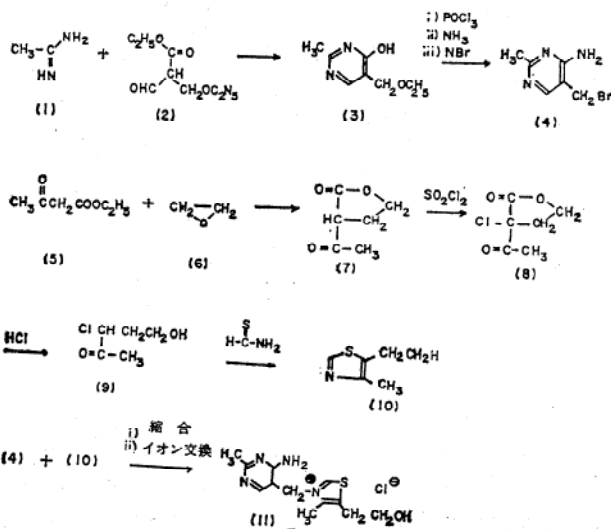


図1 第一合成法

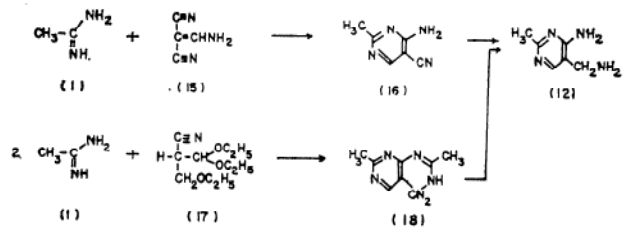


図2

と 3-acetyl-3-chloropropanol(9) の三者を同時縮合させ 1-3-chloropropanol (9) と炭酸アンモンの水溶液中でかくはんしながら反応させるとまもなく難溶性の 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiothiazolone (SB₁)(13)が析出する。これを濾取し、稀塩酸溶液中で過酸化水素酸化を行なうと SB₁ は次第に溶解して SO₂ を放って thiamine となる。反応完結後塩化バリウムを加えて硫酸基を除き、水層を濃縮すると thiamine 塩酸塩の結晶が得られる。

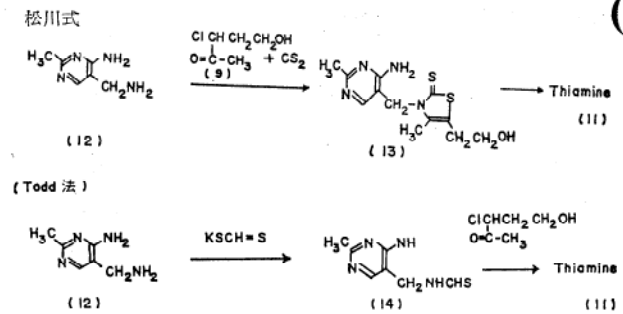


図3 第二合成法

Todd 法 — 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine(12) に dithioformate を反応させて得られる 2-methyl-4-amino-5-thioformylaminomethylpyrimidine(14)にチアゾール部を合成する方法である。これには多数の修飾法があるが代表的で工業的価値を現在でももつのは先にのべた松川法と Todd 法である。これらは 図3の反応式によって示される。

上式から判るように第二合成法の間体として最も重要なのは 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine(12) と 3-acetyl-3-chloropropanol(9)であるから以下これらの製法を述べる。

2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine(12)は最近では、アセトアミジン(1)と aminomethylenemalononitrile(15)との縮合によって容易に得られる 2-methyl-4-amino-5-cyanopyrimidine(16)をアンモニアの存在下にラネーニッケルで高圧還元して得られる⁵⁾。

最近、高見沢⁶⁾はアクリロニトリルから得られる β-ethoxypropionitrile に金属ナトリウムの存在下でギ酸エチルを縮合させて β-ethoxy-α-diethoxymethylpropionitrile(17)とし、これに2モルのアセトアミジン(1)を反応させて 2, 7-dimethyl-5, 6-dihydropyrimido [4, 5-d]

pyrimidine(8)を得、これを酸もしくはアルカリで加水分解して 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (12) に導いている。2-methyl-4-amino-5-cyanopyrimidine(16) を経由する方法がニトリルの高圧還元工程を要するの比べて高見沢らの方法は一挙に(12)が得られるという利点があるが、同時にアセトアミジンを2モル消費するという欠点もある。

3-Acetyl-3-chloropropanol(9)は通常、dimer として得られる⁷⁾⁸⁾。dimer は水に不溶性の油状物であるがこれを水中で加熱すると容易に解重合して monomer の水溶液となる⁸⁾。3-acetyl-3-chloropropanol(9) はアセト酢酸エス縮(5)とエチレンオキシド(6)とを縮合させて得られる α -acetylbutyrolactone(7) を SO_2Cl_2 でクロール化後、ラク톤を酸で加水分解すると同時に脱炭酸させる方法によっても造られるが²⁾、近年は γ -ブチロラクトン(9)が工業的に得易くなったのでこれと酢酸エチルとをアルカリの存在下でエステル縮合させて(7)に導く方法がより一般的に行なわれる⁹⁾。このほか、フルフラール(20)が安価な場合はこれを i 部分接触還元, ii 開環, iii クロール化して 3-acetyl-3-chloropropanol(9) に導くのも有用である。

松川法 —— (別名を SB₁法) 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine(12) を二硫化炭素および 3-acetylene(14)と(9)とを縮合させると thiamine が得られる。

文 献

- 1) R. R. Williams and J. K. Cline: J. Am. Chem. Soc., 58 1504 (1936).
- 2) E. R. Buchman: J. Am. Chem. Soc., 58 1803 (1936).
- 3) 松川: 薬誌, 72, 354, (1952); ビタミン学の進歩 1, p.1 (1959).
- 4) A. R. Todd and F. Bergel: J. Chem. Soc., 364 (1937).
- 5) 石川: 日化誌, 81, 1489 (1960).
- 6) 高見沢: 薬誌, 74, 748 (1954); ビタミン, 30, 195 (1964).
- 7) J. R. Stevens and G. A. Stein: J. Am. Chem. Soc., 62, 1045 (1940).
- 8) 松川, 岩津: 薬誌, 71, 720 (1951).
- 9) BASF: Ger. 801276 (1950); C. A. 45, 2973 (1951).

ビ タ ミ ン B₆

従来法は Merck 社の Folkersら¹⁾の方法またはこれをもじったものである。ethoxyacetylacetone と cyanoacetamide とをピペリジンで縮合閉環させた後、(1)を硝酸——無酞でニトロ化して(2)とする。それから後

1. 3位ニトロをアミノに還元後ジアゾ化して水酸基に変える。
2. 4位 ethoxy を HB_r で水酸基にする。

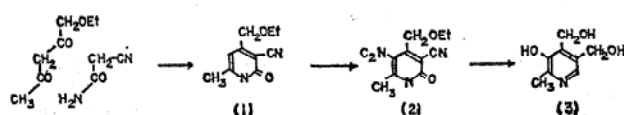


図 1

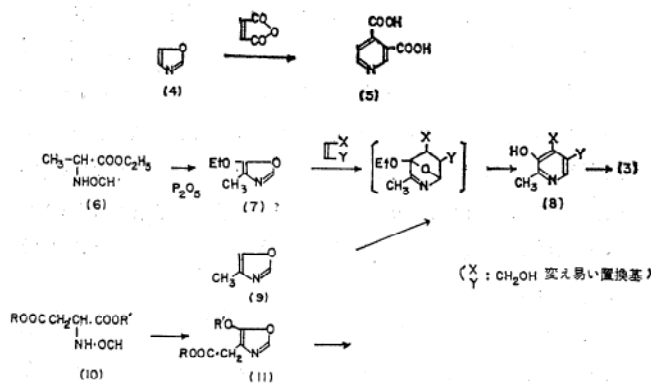


図 2

3. 5位シアノ基を還元してアミノメチルとした後ジアゾ化して hydroxymethyl に変える。

4. 6位酸素を PCl_5 で Cl に置換後還元して水素にする。

以上4箇所の反応を順序を変えたり、2つ同時に実施したりしてビタミン B₆(3) が製造されてきた。

20年後に技術革新が行なわれてきた。ツ連の Kondratyeva²⁾が oxazole(4)と無水マレイン酸から cinconerohm 酸(5)を合成したのが端緒となり Diels-Alder 反応を利用する、経済的製法が開発された。

Merck 社³⁾は alanine エステルの N-ホルミル体から(7)を用意して malein酸エステル, fumaronitrile などの dienophile と反応させ中間体を酸でピリジン体(8)に変え、B₆に導く製法を発表し、Roche 社⁴⁾は(7)の5位 Ethoxy のない(9)を用いて Diels-Alder 反応を nitro benzene 中に行つて付加と同時にピリジン核3位に水酸基を入れる変法を考案したが収率が劣り、武田⁵⁾、田辺⁶⁾社はアスパラギン酸を原料として(10)を経て(7)の4位メチルに alkoxy carbonyl または carboxy のついた oxazole (11 R = 低アルキル, 水素)をつくり、これを dieno phile と反応させる製法を開発している。

文 献

- 1) Folkers et al. J. Am. Chem. Soc., 61, 1245, 3307 (1939).
- 2) Kondrat'yeva Khim. Nauki Prom., 2, 666 (1957).
- 3) Harris et al. J. Org. Chem., 27, 2705 (1962).
- 4) Roche, Belg. Pat. (196).
- 5) 三木ら, 薬学会近畿支部例会発表 (昭41, 9, 17)
- 6) 田辺, Belg. Pat. 671385 (1966).

メチオニン

メチオニンは必須アミノ酸の一つで医薬としてよりも栄養剤として需用が増大している。アクロレインを原料とする工業的製法があるが **D, L**-体の製法であり、**L**体合成には後述の微生物法が優る。

現在最も広く行なわれている **D, L**-体の製法は、Merck 社¹⁾ にさかのぼる。これはアクロレイン(1)を原料とし、これにメチルメルカプタンを付加させて β -Methylmercaptopropionaldehyde (2)に変え、これを i) NaHSO₃, ii) NH₃, iii) NaCN で順次処理して γ -methylmercapto- α aminobutyronitrile(3) を得、最後にこのニトリル(3)を塩酸で加水分解して **D, L**-メチオニン(4)に導くものである。

その後多くの改良によって本法の各工程の収量は著るしく向上した。たとえば、アクロレインとメチルメルカプタンとの付加反応はアンモニウムメチルメルカプタン(NH₄SCH₃)の触媒下に行うと定量的となる²⁾。

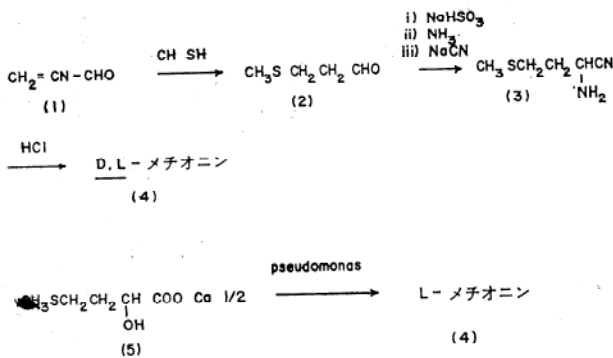


図 3

また(2)からストレッカー反応による(3)の合成プロセスも塩化アンモニウムの触媒下で80%となった³⁾。このほか、液体アンモニア中、-10~-50°Cでシアン化ナトリウムを反応させる方法もある²⁾。

(3)の加水分解で**D, L**-メチオニンを得る工程は酸、アルカリで行なわれるが、Holland⁴⁾ はリン酸と硫酸の混合物に溶解後溶液に水を加えて稀めるだけで収率を90%に上昇させた。

D, L-体の光学分割は容易ではない。最近わが国で発見された酵素法⁵⁾では原料として γ -methylmercapto- α -hydroxybutyric acid (5) を用い、これを *Pseudomonas* G-132-13 によって pH 7.8で 30°C, 48時間培養したのち菌体その他を濾過し、濾液を活性炭で処理後減圧濃縮して pH 5.6 に調節すると高収率で **L**-メチオニンの結晶が得られる。原料の(5)がアクロレインから比較的容易に得られることを考え合せると、この方法が現在最も秀れた **L**-メチオニンの製法であろう。

文 献

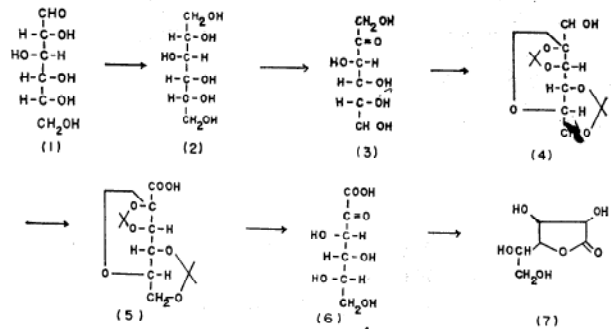
- 1) Merck & Co., Inc. : Brit. 670, 774 Apr. 23, (1952); C.A., 47, 1731 (1953).
- 2) "Montecatini" Societa general per l'industria mineraria e chimica : Brit. 867, 966 May 10, (1961); C. A., 55, 20986 (1961).
- 3) M. J. Weiss : U. S. 2, 732, 400 Jan. 24, (1956); C. A., 50, 12102 (1956).
- 4) D. O. Holland : Brit. 719, 144 Nov. 24, (1954); C. A., 49, 15952 (1955).
- 5) 武末, 横内, 和田 : 特許公報昭39-19150 Sept. 7, (1964); C. A., 62, 9741 (1965).

ビタミン C

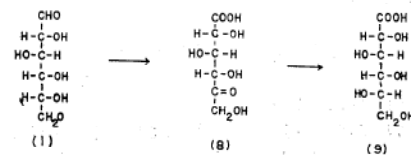
L-Ascorbic acid は最も多量に生産されているビタミンでその生産高も年々著増している。

Reichstein 法¹⁾²⁾³⁾—**D**-グルコース(1)を接触還元して **D**-sorbitol (2)にみちびき、これを乳酸菌の一種である *Acetobacter suboxydans* を用いて微生物酸化すると **L**-sorbose (3) が得られる。(3)はアセトン中、硫酸を作用させるとジイソプロピリデン化合物(4)となり、これを

Reichstein 法 :



酸酵法



過マンガン酸カリウムで酸化したのち、酸を作用させてアセトンを脱離してやると **L**-xylo-2-ketohexanoic acid (6)になる。(6)は酸の存在下で自動的にラクトン化して **L**-ascorbic acid (7) を与える。本法は工程が長いが改良されて各工程の収率は定量的に近いものとなった。

酸酵法⁴⁾⁵⁾— 堀, 中谷らによって見出された酸酵法も Reichstein 法とならんで工業的価値をもつ。まず第一段階で **D**-グルコースを *A. suboxydans* で酸化して 5-ketogluconic acid (8) とし、これをラネー・ニッケルで接触還元して **L**-idonic acid (9) とする。この化合物(9)をふたたび微生物酸化に付して **L**-xylo-2-ketohexanoic acid (6)に導びくと(6)はラクトン化して **L**-ascorbic acid (7)を与える。

文 献

- 1) 倉林：何をどうして作るか？（ビタミンC），化学同人編（1959）。
- 2) T. Reichstein and A. Grüssner; *Helv. Chim. Acta*, **17**, 311 (1934).
- 3) P. A. Wells, J. J. Stubbs, L. B. Lokwood and E. T. Roe: *Ind. Eng. Chem.*, **29**, 1385 (1937),
- 4) 堀，中谷：*醸酵工学雑誌*，**31**, 72 (1953).
- 5) 三木，長谷川，佐橋：*ビタミン学*，日本ビタミン学会編，**6**, 205 (1960).

ステロイドホルモン

Steroid 系医薬は構造が複雑なため，従来には天然物を主原料として製造されてきた。まず Cholesterol(1) の C₁₇-側鎖をクロム酸で切り，酸化体（収率15%）から androstane 系へ導き，男性ホルモンが造られた。

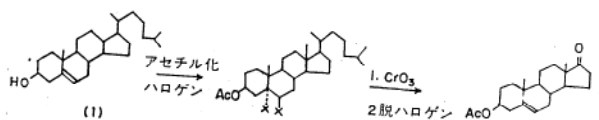


図 1

戦後は側鎖を切る手掛りのある diosgenine (2) がメキシコ産 *Dioscorea* 属のイモから取られ，Marker法で切り(3)とし，沪胞一，副腎皮質一ホルモンが製造されるようになった。また，dienone (4)の熱分解で 19-メチルを飛ばして oestrone 系が造られた。これらによってある会社が生まれた程である。

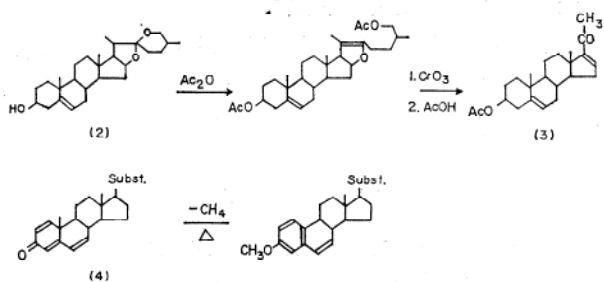


図 2

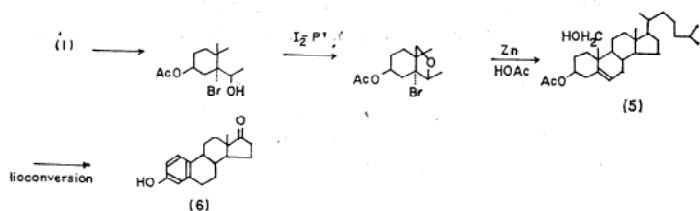


図 3

蛋白同一，流産防止一，経口避妊作用の強い 19-norsteroid へは別ルートが開発されつつある。Sih¹⁾らは(1)から数工程で導いた(5)を微生物酸化して oestrone (6)を72%で取得，(1)からの製造復活も可能となった。

Torgov²⁾らは tetralin 誘導体 (7) に 2-methyl-1, 3-cyclohexanedione (8) を縮合させ D-homosteroid に導けると報告し，その後数グループによって5員環ジオン(9)に応用され有利な oestrogen 合成法が開発されてきた。

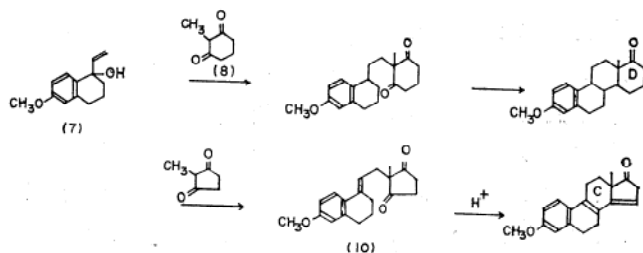


図 4

(10)でC環を閉じて進み，後で光学分割すると少なくとも半分は非天然型であって，無駄になる。Schering 社³⁾は(10)の微生物還元で光学活性な(11)を70%収率で得，overall 35%で(12)を造り，Merck社⁴⁾は(10)の化学的還元で(13)にしてから分割し，天然型のみを閉環して 17-epioestradiol methylether (14)に導き，非天然型は Oppenauer 酸化して(10)に戻すという合理化を行なった。(12),(14)は Birch 還元（アルカリ金属と液安）で 19-norsteroid 類に変えられる。

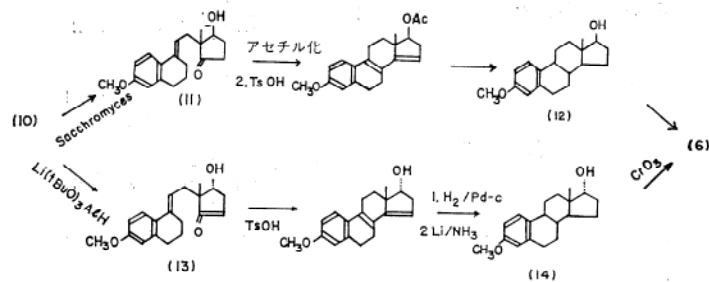


図 5

Uclaf 社⁵⁾は(9)を用いる別法を開発，C, D 環のある中間体で分割し，これにB環，ついでA環を形成させるルートで工業化した。上述の方法に少し劣る。

これらの合成法では 18-メチルをエチルその他に変えるなどして，ステロイド同族体も得られ，薬理作用の改善が試みられる。

文 献

- 1) Sih et al. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2765 (1965).
- 2) Torgov et al. *Doklady Akad. Nauk s. s. s.*

R. 135, 73 (1960).

3) Gibian et al. *Tetrahedron letters* **21**, 2321 (1966).

4) Wendler et al. *Chem. & Ind.* 1340 (1966).

5) Velluz et al. *Compt. rend.* **257**, 3086 (1963).

抗生物質 (Antibiotics)

既知抗生物質を化学的に改良してより有効な、より抗菌スペクトラムの広い抗生物質が合成されつつあるが、その中でペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリンについて概説する。

1. ペニシリン ペニシリンの母核である 6-amino penicillanic acid(1)が1959年得られるようになって以来¹⁾, (1)またはその trimethyl silyl体 (1a), (1b) の6位のアミノ基をアシル化して多数の合成ペニシリンが造られつつある。アシル化法として酸クロライド(A)または混合無水物(B)のようなアシル化剤による方法, および dicyclohexyl-carbodiimide(c)による脱水法などが用いられる。現在実用化されている主なものは, α -phenoxy ethyl-(2), 2,6-dimethoxy-phenyl-(3), 5-methyl-3-phenylisoxazolyl-(4), 5-methyl-3-(O-Chlorophenyl)-isoxazolyl²⁾-(5), α -aminobenzyl-penicillin³⁾ (6)がある。これらの特徴をあげると(2)は酸に安定, (3)は酸に不安定

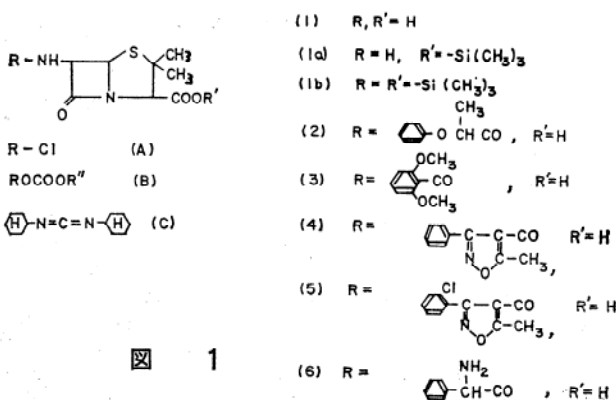


図 1

であるがペニシリンG耐性菌に有効, (4), (5)は酸に安定で, しかもペニシリンG耐性菌に有効, (6)は酸に安定で, グラム陰性菌に有効であるがペニシリンG耐性菌には無効である。酸に安定であることは経口投与が可能ということになる。今後はより広域スペクトラムを有するペニシリンが出現することと思われる。

2. セファロスポリン cephalosporin (7) を α -酸中無酢と nitrosyl-chloride で処理すると 7-amino cephalosporanic acid⁴⁾ (8) が得られるのでペニシリンの場合と同様にアシル化して種々の誘導体が合成されつつあるが, 現在実用化されたのは cephalothin⁵⁾ (9) と

cephaloridine⁵⁾ (10) のみである。両者ともグラム陽性, 陰性菌に有効で, しかもペニシリンG耐性菌にも有効である。

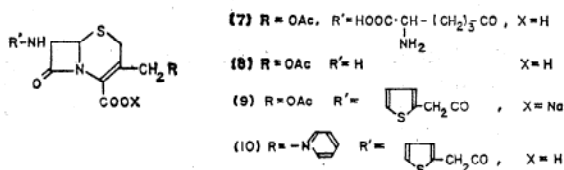


図 2

3. テトラサイクリン 7-chlorotetracycline (11) の還元によって tetracycline (12) が得られたのをきっかけにして, 化学的に種々細工して誘導体が造られ試験された結果つぎのような新抗生物質が浮び上った。

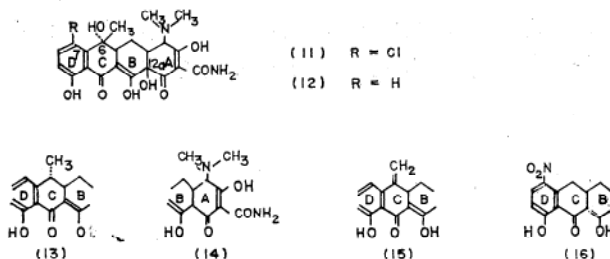


図 3

(12)には5ヶの不斉中心があり, 6-deoxytetracycline から 6-deoxy-6-epitetracycline⁶⁾ (13) が得られ(12)と同程度の抗菌力を示す。つぎにA, B環を変えたのでは 12a-deoxytetracycline⁷⁾ (14), C環の変つたのでは 6-deoxy-6-methylenetetracycline⁸⁾ (15)が造られ前者は(12)と同等, 後者は強い抗菌力を示し実用化された。D環に手を加えたものでは 7-nitro-6-deoxy-6-demethyltetracycline⁹⁾ (16) が極めて強い抗菌力を示す。

このように近年 Tailored antibiotics を生産して菌の耐性獲得に対抗し克服して行くようになったのは注目すべき進歩である。

文 献

- 1) Batchelor et al. *Nature*, **183**, 257 (1959).
Robinson et al. **187**, 236 (1960).
- 2) Nayler et al. " **195**, 1264 (1962).
- 3) Doyle et al. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1440.
- 4) Abraham et al. *Biochem. J.* **79**, 377 (1961)
- 5) Chauvette et al. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3401 (1962)
- 6) von Wittenau " **2645** (1962)
- 7) Green et al. " **82**, 3946 (1960).
- 8) Blackwood et al. " **83**, 2772 (1961).
- 9) Boothe et al. " **80** 1654 (1958).