



工業化研究の余談

石丸 寿保*

抗生物質と言えば、ペニシリンを思い浮かべる程、ペニシリンは私達に身近な薬である。

ペニシリンの類似体には、セファロスポリンC、セファマイシン、チエナマイシンなどがある。いずれにも共通しているのは、 β -ラクタムの4員環を分子内に持っていることである。これが抗菌性発現の本体であり、細菌の細胞壁の合成を阻害して殺菌現象を現わすと言われている。ここ数年来、「日本ペニシリン物語」などペニシリンに関する回顧ものが、いくつか発表された(資料参照)。

さて、醗酵法により製造された天然ペニシリンは、初期のすばらしい薬効も10余年にして耐性菌の増加、副作用の増大などにより、かげりが見え出した。ペニシリンの母核である6-アミノペニシラン酸(6-APAと略す)は、1952年東レの加藤博士によりペニシリン培養液中に見い出された。その後、天然ペニシリンからの酵素法による6-APAの製造基本特許が、西独のバイエル社により出願された。さらに1958年頃、英国のピーチャム社によって酵素法の工業的製法が確立された。こうして、合成ペニシリンの製造が可能になり、1965~66年頃、経口投与剤で広域抗菌スペクトラムをもつアンピシリンが開発され市販された。その当時、アンピシリンの末端価格(医師の薬価)は重量あたり純金とほぼ同じ位であり、まさに高貴薬であった。

私はその少し前頃からペニシリンやセファロスポリンなどに興味を持ち、研究室作りの傍ら、徐々に計画を練り、実験を始めた。ペニシリン化合物は、極めて不安定であり、安定なpH領域も甚だ狭い。 β -ラクタム環の存在

は、赤外線吸収で通常 $1770\sim 95\text{cm}^{-1}$ 付近の吸収の強度のみである。取り扱いに少しでも慎重さを欠くと、砂漠の中の川のように、特性吸収がぐんぐん弱くなり、TLCで明らかに分解物が増えてくる。1960年代の中ごろは、関連の特許や学術報告も1カ年でファイル1冊分位の黎明期とも言える時代であった。僅かな情報を頼りに、1にも実験、2にも実験で、私自身が手探りで実験を行い、駄馬に鞭打ち、結果に一喜一憂しながら、徐々に技術を身につけ、セファロスポリンの分野へと進んだ。

その当時は、製法特許の時代であり、産研が堺市から現在地へ移転直後の春(1968)に、幸にも他の研究からのヒントで新しい芽をみつけた。その後、アンピシリン、セファレキシンの別途製造法の特許出願を行い、特にアンピシリンについては、150回以上もの工業化の条件検討を続けた(特許出願や工業化研究の苦心談は、学術月報参照)。そこで、中間体の鍵化合物である6-APAの入手が問題になった。それは、ピーチャム社が、酵素法による6-APAのノウハウ特許を持ち、合成ペニシリンの世界市場を独占していたからである。

1968年、オランダのギストプロカーデス社が、スイスのチバ社のセファロスポリン系に用いた方法を改良して、天然ペニシリンからの6-APAの化学的製法をベルギー特許に公開した。この方法は、天然ペニシリンのカルボキシル基を、塩基と共にアルキルシリル塩化物と反応させて、アルキルシリルエステルの形で保護し、 -50°C 位の低温下で6位の酸アミド結合をイミノクロリド、イミノエーテルを経て、加水分解により6-APAを得るものである。これを追試して、6-APAが約80%の収率で得られることを確めた。ついで、50種以上の試薬を試作し、試行錯誤を繰り返しながら安価なカルボキ

* 石丸寿保(Toshiyasu ISHIMARU), 大阪大学, 産業科学研究所, 有機合成薬品部門, 教授, 理学博士, 有機合成化学

生産と技術

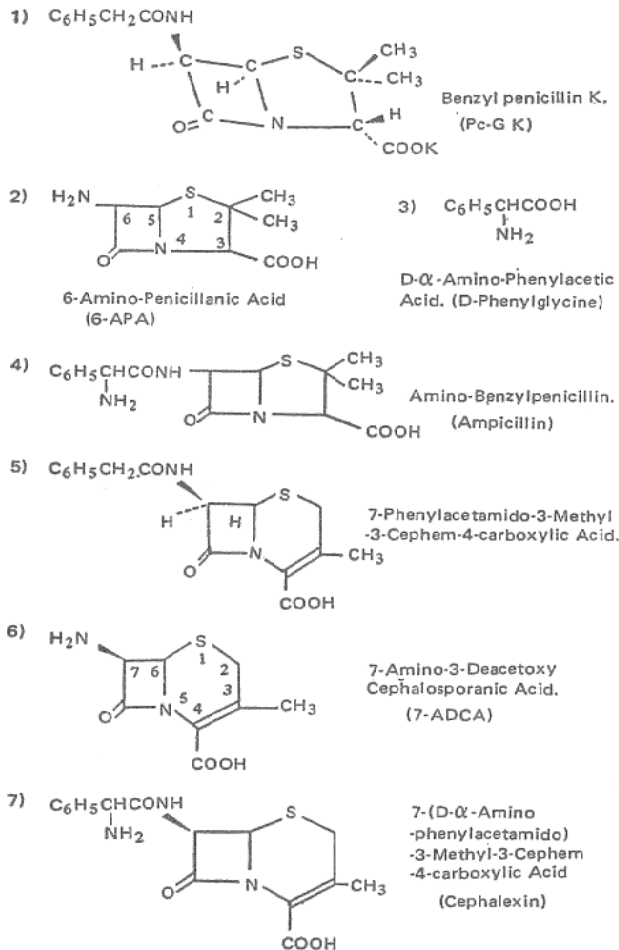


Fig. 1. Chemical Structures of Ampicillin, Cephalexin and Related Compounds.

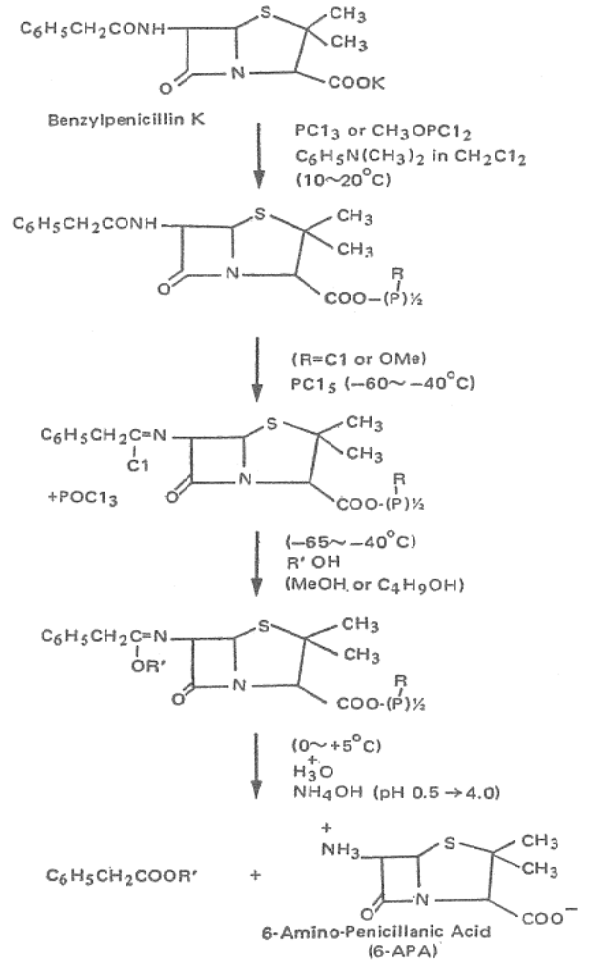


Fig. 2. 6-APA from Penicillin.

シル基の保護基を探した。幸にも、カルボキシル基を混合酸無水物の形で一時的に保護できることを見出し、ついにホスゲンや三塩化リンに到達し、特許出願を行った。

こうして、中間体の6-APAの自給の見通しもつき、アンピシリンの工業化も軌道にのり、1971年には市販されるに至った。一方、これと並行してセファロsporin系で経口投与剤のセファレキシンの工業化の検討も進み、わずか2年程おくれて市販できるようになった。そのさい、6-APAに相当する7-ADCAは血の滲むような苦勞の末、ペニシリンエステルのS-オキドを原料に用い、環拡大反応を経て工業化された。不安定なペニシリン類を扱った経験が役立ったものである。

ところで、私達の6-APAの化学的製法が、1971年7月1日に、西独で特許公開になり、当該業界に大きな波紋を起した。10数社の世界の

大手企業の担当者が大阪へ来た。しかし、産研設立の経緯を考慮して国有特許として出願していたため、契約上の問題点が多く、ついに実施権許諾にまで至らなかった。

その後、西独で公開になる3カ月程前に、英国のグラキソー社もやはり三塩化リン法を出願していたことがわかった。また米国のワイエス社も計画していたようである。とにかく、グラキソー社は、私達より15カ月程おくれていたわけで、ヒントは何であれ、それが科学的真実であれば、行きつく先は同じであることをしみじみと感じた。

これが縁でロンドン訪問のさいは、グラキソー社の重役の方々が夫人同伴で、盛大なディナーパーティーを毎回開いてくれた。また西独のバイエル社は、社賓待遇の会食と優雅な記念品を贈ってくれた。さらにオランダのギストプロカードス社は、国際学会出席の帰途、私の旅

程にあわせて、ユリアナ女王の夫君（当時約70歳）の御臨席の下で、ペニシリン精製工場の落成式とロッテルダム港での船上祝賀パーティーへの招待を企画してくれた。米国でも数社の研究所長からそれぞれ会食に招待され、いまだにクリスマスカードが送られてくる。このように、私達のささやかな業績に対し、国境を越えて敬意を表して下さった企業の方々の御好意はありがたいことで、研究者冥利に尽きるものと思っている。

私は、15年程前からペニシリンやセファロスポリンなどの化学を手がけたが、万一成果がなかったならば、多分身の程知らぬ無謀者とお叱りを受けたことと思う。しかし幸にも、先発の海外の研究陣となんとか競争することができた。これは、取り扱った化合物が不安定なため、技術の修得に時間を要し、業界の研究態勢がちょうど空白状態にあったことも一因であろう。さらに、私達には、なにがしかの受皿があり、必要に迫られたタイミングも良く、運鈍根の天運にも恵まれたもので、誠にラッキーであったと安堵している。

最後に、産研の由緒ある研究室と部門名を継がせて戴き、ささやかながらも成果をあげることができたのは、村上増雄先生、湯川泰秀先生の温い御鞭撻のおかげである。両先生、ならびに、多数の協同研究者の方々に対し、心より感謝の意を表する次第である。

参考資料

- 1) ペニシリンに賭けた生涯；中山善之訳，佑学社発行（1976）.
- 2) 碧素，日本ペニシリン物語；角田房子著，新潮社発行（1978）.
- 3) ペニシリンの研究と回顧；チェイン博士，ザ ジャパニーズ ジャーナル オブ アンチビオチクス，第31巻，493～506頁（1978）.
- 4) 阪大産研・メモアーズ(英文版)，第32巻，59～69頁（1975）.
- 5) 第3回井上春成賞，受賞審査要旨（1978）.
- 6) 第25回大河内記念賞(英文版)，1979，24～29頁.
- 7) 科学技術白書（科学技術庁編），昭和54年版，69～72頁（1979）.
- 8) 学術月報（学術振興会編），第32巻，2月号，61～63頁（1980）.
- 9) 五兆（大河内記念会），第39号，14～22頁（1979）.

