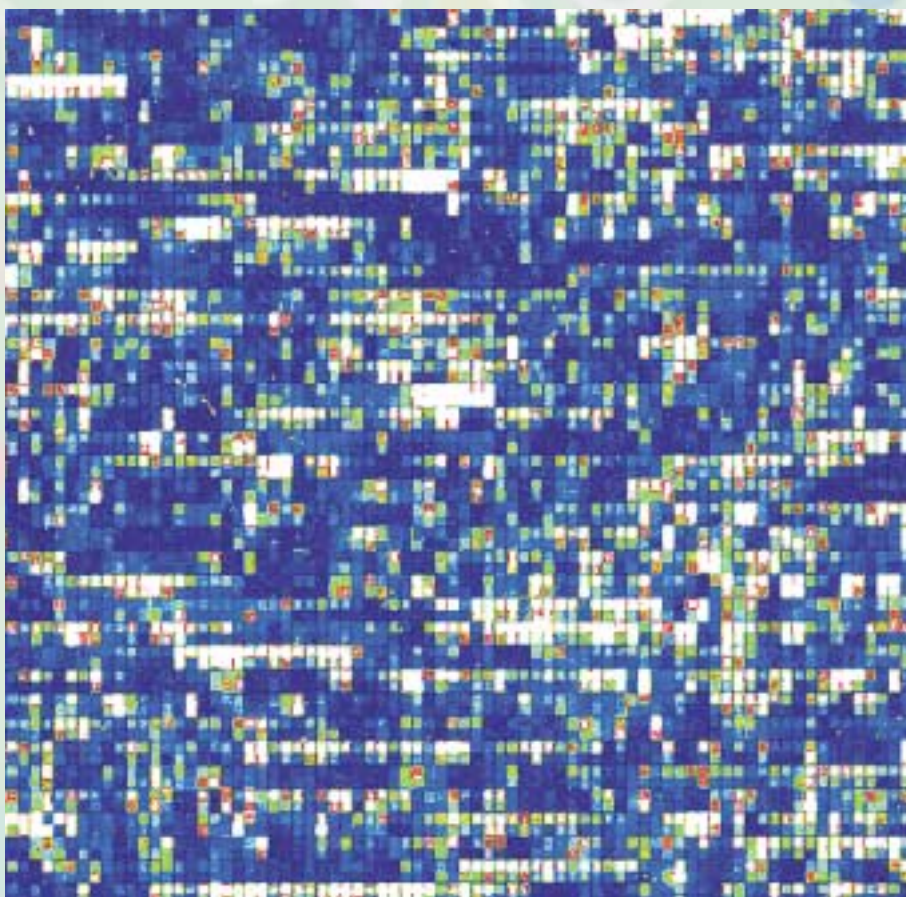


住友化学

2002-1 技術誌



DNAチップを用いた遺伝子発現解析

住友化学

目次
2002-1

随 想

改革の息吹に満ちた社風を 住友化学工業株式会社 常務取締役 河内 哲	2
---	---

総説・解説

特集 分析関連

合成高分子材料の構造解析	4
NMR分析における自動化のこころみ	13
収束光顕微鏡 - 装置の開発と応用展開 -	23

一 般

殺虫性ピリジルピリドン系化合物の発見とその有機化学的展開	32
超臨界二酸化炭素に対する芳香族化合物異性体の溶解度の推算	44
発達神経毒性研究 - 現状と課題 -	51
●技術紹介 2-アミノ-6-クロロプリン(ACP)の製法開発	60

トピックス

塩酸酸化の新プロセスの技術供与を開始	63
プロピレンオキシドの新製法による製造設備を起工	63
愛媛工場でゴム用老化防止剤製造設備を増強	63

製品紹介

厚肉大型導光板成形技術(SLG成形技術)	64
エチレンとメチルメタクリレートの共重合樹脂(EMMA)	64

工場・研究所紹介

農業化学品研究所	65
----------------	----

外部表彰受賞紹介

平成13年度 日本油化学会 工業技術賞	66
(1)日本農薬学会論文賞 (2)望月喜多司記念論文賞	66
第36回(平成13年度)情報科学技術研究集会 優秀発表論文賞	66

外部発表紹介

.....	67
-------	----



住友化学 抄録

■ 合成高分子材料の構造解析

岡田 明彦, 滝川 宏司, 岩田 進睦, 白崎 美佳

藤原 豊, 佐々木 俊夫 4 ~ 12

最近の高機能性高分子材料は耐熱性・耐溶剤性が高く分析・構造解析が困難であるが、ポリマーの前処理や分析・構造解析手法に工夫を凝らすことにより詳細な解析が可能になってきた。本稿では、その例として、(1)超臨界流体による選択的分解反応を用いたコポリマーの新しい組成分析法、(2)高速溶媒抽出(ASE)法を用いた不溶・不融のポリマーからのモノマー・オリゴマー成分の抽出・分析法、(3)ポリマーの末端構造や配列規則性を高磁場核磁気共鳴(NMR)法で解析する際に有効な手法(多次元NMR法, WET法)について紹介する。

■ NMR 分析における自動化のこころみ

藤田 邦彦, 増井 秀行, 森本 真次 13 ~ 22

有機合成において化学構造や反応機構の解明に最も有効な核磁気共鳴(NMR)分析手法について、研究効率の向上を目的として当社で取り組んでいる「自動前処理ロボット(AutoPrep)を利用したNMR測定自動化と集中体制化」および「NMRスペクトルの自動構造解析システムの導入と開発」について紹介する。

■ 収束光顕微鏡 - 装置の開発と応用展開 -

内海 晋也, 藤井 丈志, 美濃部 正夫 23 ~ 31

独自の光学顕微鏡である収束光顕微鏡(CBOM)を開発した。通常の光学顕微鏡では試料を平行光で照明するのに対し、収束光顕微鏡は収束光で照明する。このことにより回折像および光学像の両像を同一視野内で観察できる。さらに回折像の空間フィルタリングにより、回折像に対応した新たなコントラストを光学像に付与することができる。本顕微鏡の原理、特徴について述べ、収束光顕微鏡で初めて解明された新規構造を中心に収束光顕微鏡について紹介する。

■ 殺虫性ピリジルピリドン系化合物の発見とその有機化学的展開

坂本 典保, 松尾 憲忠 32 ~ 43

新しい農薬の創製を目指し、容易に入手可能な2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジンを用いて活性化合物の探索を行っていた。その過程で、このピリジンと酢酸ナトリウムの反応により得られた副生物を単離・構造決定した結果、[1(2H)-3,3'-ジクロロ-5,5'-ビス(トリフルオロメチル)-2'-ピピリジン]-2-オンが殺虫活性を有し、新規な化合物であることが判明した。この化合物の構造展開によりいくつかの候補化合物を見出した。また誘導体合成展開時、本化合物の特異な化学反応性および新規なペルフルオロアルキル化反応を発見した。

■ 超臨界二酸化炭素に対する芳香族化合物異性体の溶解度の推算

森 康彦 44 ~ 50

超臨界流体に対する芳香族化合物とその異性体の溶解度推算法として、多サイトモデルモンテカルロ法を提案し、その効果を検討した。本法を用いれば、グループごとに決められた共通のパラメータを用いて溶解度を計算でき、さらに異性体の識別も容易にできることが示された。本稿で得られた結果は、超臨界状態のように測定が難しい系や安全面で問題ある系の模擬実験として分子シミュレーションが代用できることを示唆するものである。

■ 発達神経毒性研究 - 現状と課題 -

吉岡 孝文, 小林 久美子, 串田 昌彦, 池田 真矢

佐々木 まどか, 辻 良三 51 ~ 59

発達神経毒性は、重金属や化学物質などの曝露による胎児期あるいは生後発達期の神経系の構造および機能に対する有害作用である。近年、化学物質がヒト、特に子供の発達に影響を及ぼす可能性に対する社会的な懸念が強まっている。化学物質の発達神経毒性評価は、米国や経済開発協力機構の試験ガイドラインのもとに、精度の高い評価が求められている。本稿では、化学物質の発達神経毒性ガイドライン試験の実際と問題点、今後の発達神経毒性研究に対する私たちの取り組みを紹介する。

改革の息吹に満ちた社風を

住友化学工業株式会社
常務取締役
河内 哲

Satoshi KAWACHI



何時から「改革」という言葉を常に見聞きするようになったのだろうか。これほど政治、経済、社会とあらゆる分野にわたっての構造改革論が長い期間叫ばれた事がこれ迄あっただろうか。今や改革より更に刺激的で強力な「革命」や「破壊」といった表現が使われている。かつて日本が得意とした「改善」では物足りないという事か。

一方、世の中、先行き不透明で不確実とも言われる。何もかもが急激に変化し出口が見えない中において行動を起こさない限り出口にたどり着けないという危機感が全てを動かしている。誰も彼もが変らなければ、何とかしなければと思い、地球までが温暖化で危機感を煽っている。

このような状況のなかにあってどのように取組む必要が有るのだろうか。今までも、我々は企業の中にあって、経営、事業、技術研究開発、もの造り、人材育成とあらゆる分野を対象に、組織、管理、仕事のやり方、システム等必要に応じて見直しをしてきた。今、この必要に応じての尺度が大きく変わったと言うことか。こういった問題意識を念頭に個々の課題について述べるのではなく、すこし広い視点から共通する課題について日頃考えていることを述べてみたい。

第一は、氾濫する情報に惑わされることなく正確な改革の方向を打ち出すこと。

改革の決断は情報の解析によるところが大きいと思われる。情報のジャスト・イン・タイムの時代、あらゆる情報が瞬時に全世界を駆け巡る。又、情報を解析する学問・技術も進歩し古典的な手法はもとより、今や一見無秩序に見える現象の中の秩序、即ちカオスの世界も学問として利用される時代になりつつある。氾濫する情報の中から確かな目と直観力で必要な情報をピックアップし新たな価値を創造して改革につなげる構想力が重要となろう。他方、改革は連続の発想でなく不連続な飛躍の発想が必要と言われる。人間、判断のベースは自分の知識・経験による要素が大きい。カオスの理論で言う「同じ物を見ても過去の知識ベースにより判断が異なる（図参照）」と言う事を認識する必要がある。即ち、大胆な改革は現在の自分を作り上げてきた基盤を自己否定する事により達成できる場合があることを意味する。異業種、異文化の人との交流が重要な所以である。幅広い情報を活用して柔軟な発想が正確な改革の方向を打ち出すことにつながるのである。

第二は、不確実な世界にもしり込みしない改革集団を生み出すこと。

ある組織があらゆる事に挑戦する活力があるかどうか、改革を進められるかの重要な要素と考えられる。活

力を発揮させるためには個々人の意見が自由に言えること。すなわち、対話ができ、風通しのよい組織が必要である。その中で個々人の視点が違う様々な独創的意見が提案される事が重要である。いわゆる平均値は同じでも平均値に張り付いた集団か、広く分散した集団かによって活力が違う。この過程で総意の集約と言う重要な課題がある。人間には本来二つの違った性格が有るように思う。破壊したり新しいものを作り出す喜びと現状維持を望み、変える事に対する不安である。現状に安住する心情が人の基底状態だとすると種々の外界からの刺激に感応しポテンシャル曲線の遷移状態“いわゆる活性化状態”に持ち上げる感受性が要求される。改革を推し進めるためには、組織として改革そのものが目的ぐらいの明確な意思表示が必要と思われる。即ち小さな失敗を恐れ行動を起こさないより大きな成功の可能性に賭けると言う軸足をはっきりさせること。少々の失敗は又やり直せばよいと言うコンセンサスができていないこと。そして一旦改革の方法が決まればベクトルを一つにして組織を揚げて突き進む。

第三は、改革とともに維持管理に配慮すること。

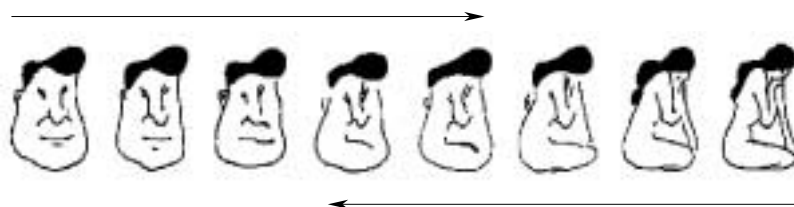
既存のビジネス、既存の顧客や成功体験そのものが改革の足をひっぱると言われている。しかしながら、改革と共に維持管理が始まる事に注目すべきである。改革と言う行為と維持管理は連続している。改革の成果は維持管理の段階に生れるものなので、維持管理が改革と敵対するもので無くどちらも重要だと認識

する事が必要である。最適な維持管理を継続すると共に現状レベルが競争に耐えうるか常に評価し、次なる改革につなげ更に高いレベルでの維持管理へとサイクルをまわす必要がある。他社との競争力、差別化の源泉は改革にある。また、多くの改革が進みスピードが求められる場合維持管理のための規格、基準、マニュアル、システム対応が課題となる。標準化の技術が重要な分野になると予想する。企業間の差別化は案外、現状に安住することなく改革に器用に対応できる人材の差に有るとさえ思われる。

第四は、環境に左右されずに改革が継続できるシステムを作ること。

一般に改革は事業環境や業績の悪化、トラブル等負のイメージに牽引される。即ち危機感が改革を組織として押し進めやすい環境を作っているが実は企業として改革を進めにくい状況にある。即ち大きなリスクを伴う改革を実施しにくい面がある。ただし、唯一日本全体が揺れ動く中に改革の種が見出せる可能性があるかもしれない。逆に、プラスのイメージ拡大、成長の状況にあっては組織として精神的に改革を押し進めることが難しいが企業体力から思い切った改革の手が打てる可能性がある。この点から、常に改革を推進するシステムを組織に組み込む必要があると考える。改革のシステムはトップダウンとボトムアップの両輪が理想と考えられる。特に、事業環境や業績の良い時に機能するこの両輪の制度、手法が重要だが早くその時期が来る様努力したい。

図 線画によるヒステリシス効果
(Fisher, 1967)



合成高分子材料の構造解析

住友化学工業(株) 筑波研究所

岡 田 明 彦
 滝 川 宏 司
 岩 田 進 睦
 白 崎 美 佳
 藤 原 豊
 佐々木 俊 夫

Structure Analysis and Characterization of Synthetic Polymer Materials

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Tsukuba Research Laboratory

Akihiko OKADA
 Hiroshi TAKIGAWA
 Nobuchika IWATA
 Mika SHIRASAKI
 Yutaka FUJIWARA
 Toshio SASAKI

Several new preparation techniques for structure analysis and characterization of newly developed synthetic polymer materials which have high performance (i.e. (super) engineering plastics) were established. We report i) polymer degradation technique for polymer composition analysis by the use of supercritical fluid and ii) the application of accelerated solvent extraction (ASE) technique for efficient extraction of monomers and oligomers of engineering plastics. We also refer to the nuclear magnetic resonance (NMR) techniques to assign the NMR peaks of polymer terminal and the sequence-related NMR peak splitting.

はじめに

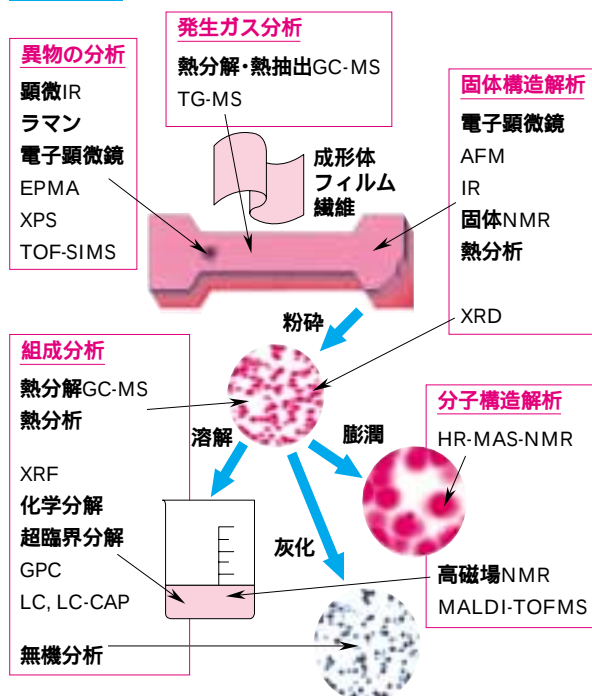
合成高分子(ポリマー)材料の利用分野は、高分子のもつ軽量性や成形加工の容易さを背景に年々拡大している。ポリエチレンやポリプロピレン等のポリオレフィン、現在、日常生活になくてはならないものになっている。ポリオレフィンよりさらに耐熱性が要求される分野では、エンジニアリングプラスチック(特に耐熱性の高いものを、スーパーエンジニアリングプラスチックと呼ぶことがある)と呼ばれる高分子材料が開発・市販され、すでに一部の用途で金属、陶器など従来の材料からの置き換えが実現している。一方、ポリアクリレート、ポリカーボネートのように非常に透明性の高い高分子材料が開発され、曲げに強く割れにくいというポリマーの特徴を生かして従来の透明材料であるガラスではできないような用途に用いられている。さらに、構造材料用途以外の分野でも、例えば現在光電子材料分野で盛んにポリマー材料が研究されており、この分野で有力なポリマーが開発されれば、現在無機系の半導体材料がほとんどを占めて

いる電子デバイスの領域に高分子材料が利用され始めるのも夢ではなくなってきている。生体関連の分野でも、生体に適合するポリマーの開発が進み、現在は血管や水晶体など一部ではあるが、徐々に生体材料としての用途が広がっている。

住友化学は、ポリオレフィン系・アクリル系のポリマー材料に加えて、多方面にわたる種々の高機能性ポリマー材料を開発し市場に送り出している。なかでも、つくば市に位置する筑波研究所・情報電子化学品研究所では、光電子材料分野の明日を切り開く新規ポリマー材料の研究を精力的に行っている。

新規ポリマー材料の開発には、ポリマーの構造解析技術が不可欠であり、一口に構造解析といっても非常に多岐にわたっている。第1図にポリマーの構造解析として考えられる分析手法を示した。大まかにいえば、ポリマーの構造解析には、ポリマー材料の分子構造(ポリマー組成、配列規則性、末端構造、分子量とその分布)に関する分析・解析や、充填剤、添加剤の分析など、(1)ポリマー材料を物質として捉える構造解析法と、ポリマー材料の配向性、結晶性、

第1図 ポリマー材料の構造解析技術



相容性など、(2)ポリマー材料を物体(固体)として捉える構造解析法がある。さらに、本報告ではふれないが、(1) (2)に加えて、種々の劣化解析など、(3)時間を軸とした構造解析法がある。これらの手法を総合して開発に反映させることが最も望ましいが、新規のポリマー材料では文献等から構造解析例を見いだすことは少なく、構造解析法を開発するところから構造解析研究がスタートする場合が少なくない。本報告では、我々の研究グループが今まで携わってきたポリマーの構造解析手法の開発研究の中から、次の4点につき、例をあげながら紹介する。

- コポリマーの組成分析
- モノマー・オリゴマー成分の抽出・分析
- ポリマー末端基の構造解析
- コポリマーのシーケンス解析

コポリマーの組成分析

ほとんどのポリマーにおいては、ポリマーの力学的・化学的性能を高めるため2種類以上のモノマーが重合に用いられている。今や重合の形態を問わず、厳密に単一のモノマーにより作られているポリマーはポリマーのうちほんのわずかしかなかったといっても過言ではない。従って、ポリマーを構成する個々のモノマーの種類・割合はポリマーの分析・構造解析において最も基本的な情報の一つである。

コポリマーの組成分析を行う方法としては、従来よりいろいろな方法が確立されている。細かく見ればポリマーの重合様式により異なるが、おおまかには、

- ポリマーを重合の単位ごとに切断して分析する方法
- ポリマーを分解せずに分析する方法

の2つがある。前者の例としては、(1)ポリマーに熱を加えてモノマー単位ごとに分解する方法(熱分解法)、(2)酸やアルカリなどの試薬を反応させることによりモノマー単位ごとに分解する方法(化学分解法)、(3)その両方を用いる方法、などが知られている。後者の例としては、(4)溶液NMR法や、モノマー単位中に解離基を持つ場合等、応用範囲が限定されるが(5)滴定法、最近の手法では、(6)質量分析を用いる方法(MS法)などがある。それぞれの分析法には特徴があり、構成モノマー単位に未知のものが含まれていても解析できる手法、定量に優れた手法など様々である。

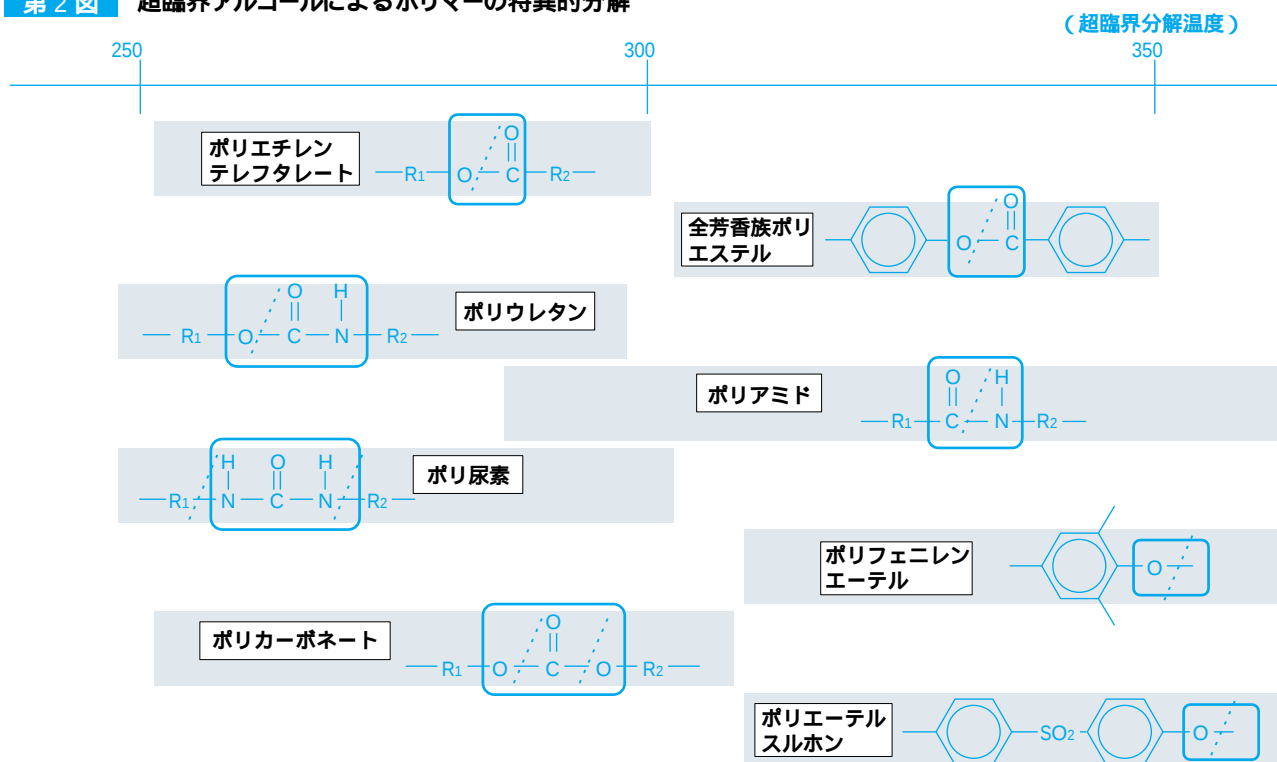
我々の研究グループでも、できるだけ汎用的で定量に優れ、ポリマー試料の形態(例えば、溶媒に可溶かどうか)によらず適用できる組成分析手法を鋭意検討してきた。中でも超臨界流体のもつ高い反応性とポリマーをよく溶解する特異な性質に注目し、種々のポリマーに対しモノマー単位に分解する方法として超臨界流体を用いることができないか検討してきた。

その結果、縮合系のポリマー(ポリエステル¹⁾、ポリウレタン²⁾、ポリアミド、ポリイミド)などでは、超臨界状態のメタノールで30分ないし60分処理することにより、それぞれエステル結合、ウレタン結合、アミド結合、イミド結合を切断できることがわかった。このとき、モノマー単位内部での結合の開裂はほとんど見られず、モノマー単位の構造を保持した低分子が得られ、これをガスクロマトグラフィーなどの方法で分離定量できることがわかった。それぞれのポリマーについての分解の最適温度を第2図に示す。

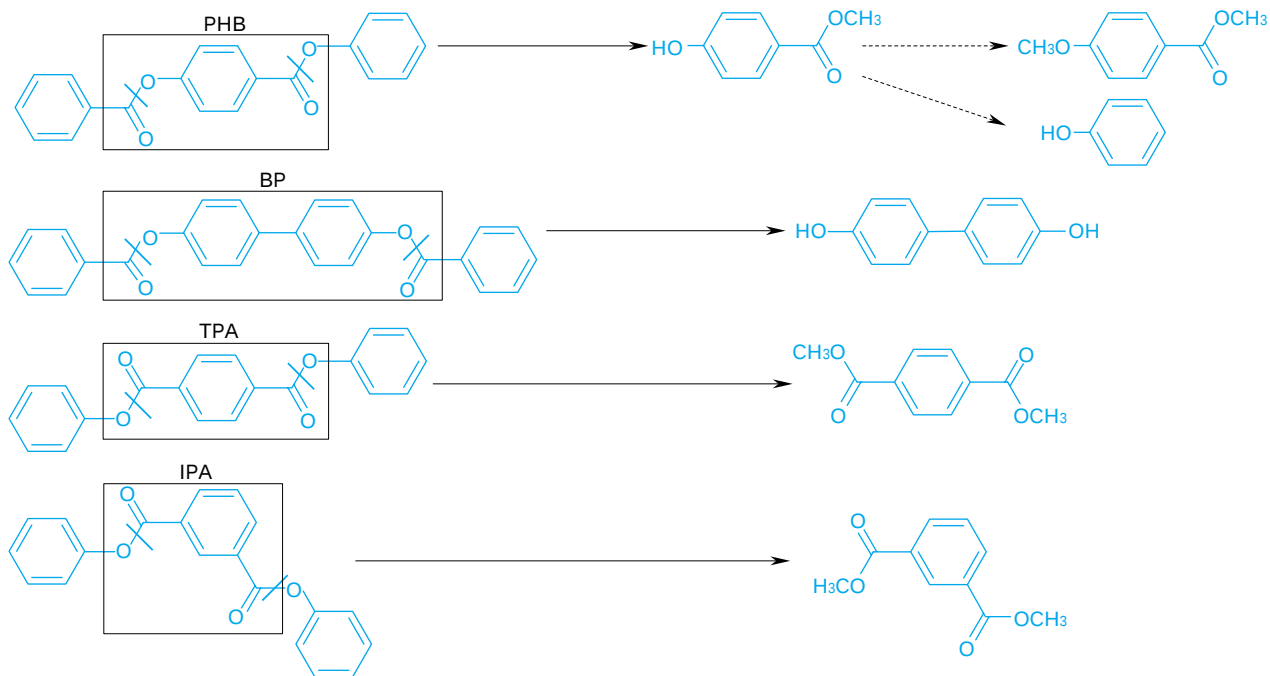
また、ポリアクリレート³⁾やポリオレフィンなど、重合系のポリマーでも超臨界状態のメタノール中で主鎖のC-C結合が選択的に切断され、オリゴマーとなる現象が認められている。これらのオリゴマーは、ガスクロマトグラフィー・質量分析(GC-MS)法などで解析することにより、どのようなモノマーが重合しているかを知る有力な手段となることがわかった。

このような、超臨界状態のメタノールを用いたポリマーの分解反応を全芳香族ポリエステルの組成分析に用いた例につき詳しく説明する⁴⁾。全芳香族ポリエステルは、その高い耐熱性と溶融時の高い流動性により、最近では精密な形状のコネクターなど電子材料部材に広く用いられている。耐熱性の度合いや加工時の特性を制御するため、全芳香族ポリエステルは通常、p-ヒドロキシ安息香酸(PHB)を主たるモノマーとしながらも、これに1種類以上のモノマーを種々の比で共重合することが行われている。従って、仕込

第2図 超臨界アルコールによるポリマーの特異的分解



第3図 全芳香族ポリエステルと超臨界メタノールとの反応

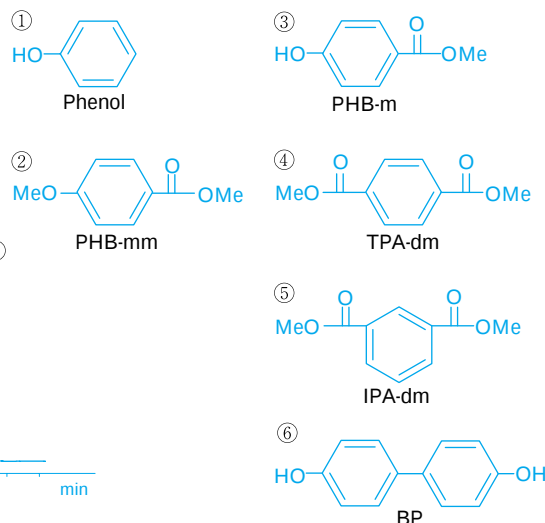
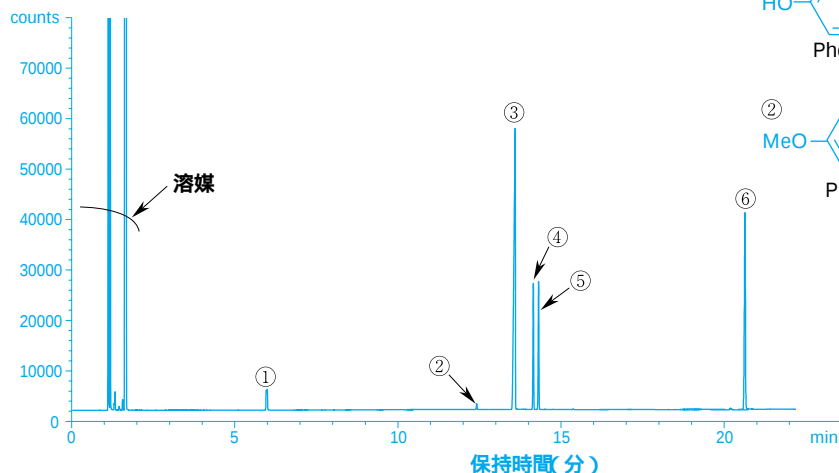


み通りの組成が得られているか確認するためにポリマーの組成を知ることは非常に重要である。

第3図に典型的な全芳香族ポリエステルの構造と超臨界メタノールによる反応スキームを示す。このポリマーを300℃、約12MPaの超臨界メタノールで30分間処理したところ、反応液には全く沈殿等はなく、ポリマーはメタノールに可溶な物質に変化した。このメタノール溶液をGC-MS分析したところ、ポリマー

のエステル結合はメタノールとの反応でメチルエステルとフェノールに完全に分解していることがわかった。臨界温度以下でのメタノリシスには酸などの触媒が必要であり、通常分析する前に触媒を除くことが必要であるが、超臨界メタノールを用いた反応ではこのような触媒の存在がなくても十分反応が進行することが明らかになり、反応液をそのまま分析にかけられる点において分析には非常に好都合であることがわかった。

第4図 全芳香族ポリエステルポリマー組成解析例



また、副反応は極めて少なく、PHBのフェノール性水酸基がメトキシ基に変化する反応と、PHBが脱カルボキシ化してフェノールとなる反応がわずかに起こるのみで、仕込みを再現する分析値を得ている(第4図)。

さらに超臨界メタノールを用いる分析で特筆すべきことは、高純度のメタノールが安価に入手できること、分解により生成するのがカルボン酸でなくメチルエステルであるため、沸点が低くそのままガスクロマトグラフィーで分離できること、メチルエステルの標品が比較的容易に入手できるため、定量分析が容易なことである。

我々の研究グループでは、超臨界メタノールを用いたポリマー組成分析が日常的な分析手段として行われており、全芳香族ポリエステルの重合条件や物性把握のための基礎データとして大いに役立っている。

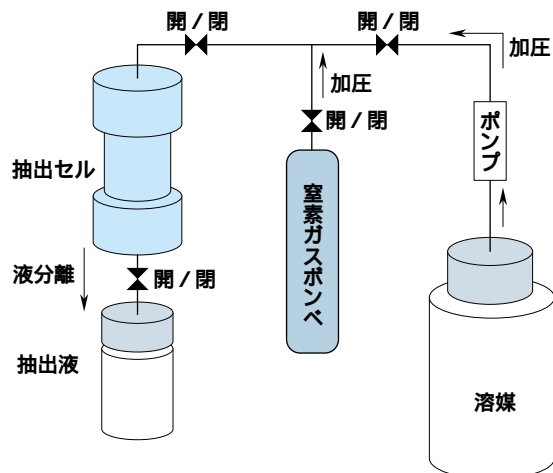
モノマー・オリゴマー成分の抽出・分析

ポリマー中に存在する微量のモノマーやオリゴマーは、場合によってはポリマー材料の成形中や使用中にポリマー表面に移行し、表面の性状を変化させたり、耐久性を低下させることが知られている。また、エンジニアリングプラスチックの分野では、ポリマーを加熱したときに発生する微量のガス成分が素子を劣化させる原因となる可能性が指摘されている。しかしながら、耐熱性・耐溶媒性に優れたエンジニアリングプラスチックから発生するガス成分はごくわずかであり、さらにそのガスがポリマー中のモノマーやオリゴマー成分由来なのかどうかを検討しようにも、通常のソックスレー抽出法ではエンジニアリングプラスチック中に存在するモノマー・オリゴマー成分を抽出することができないため、ガスの発生メカニズムを明らかにするのは困難であった。そこで我々のグループでは、エンジニアリングプラスチックに含まれるモノ

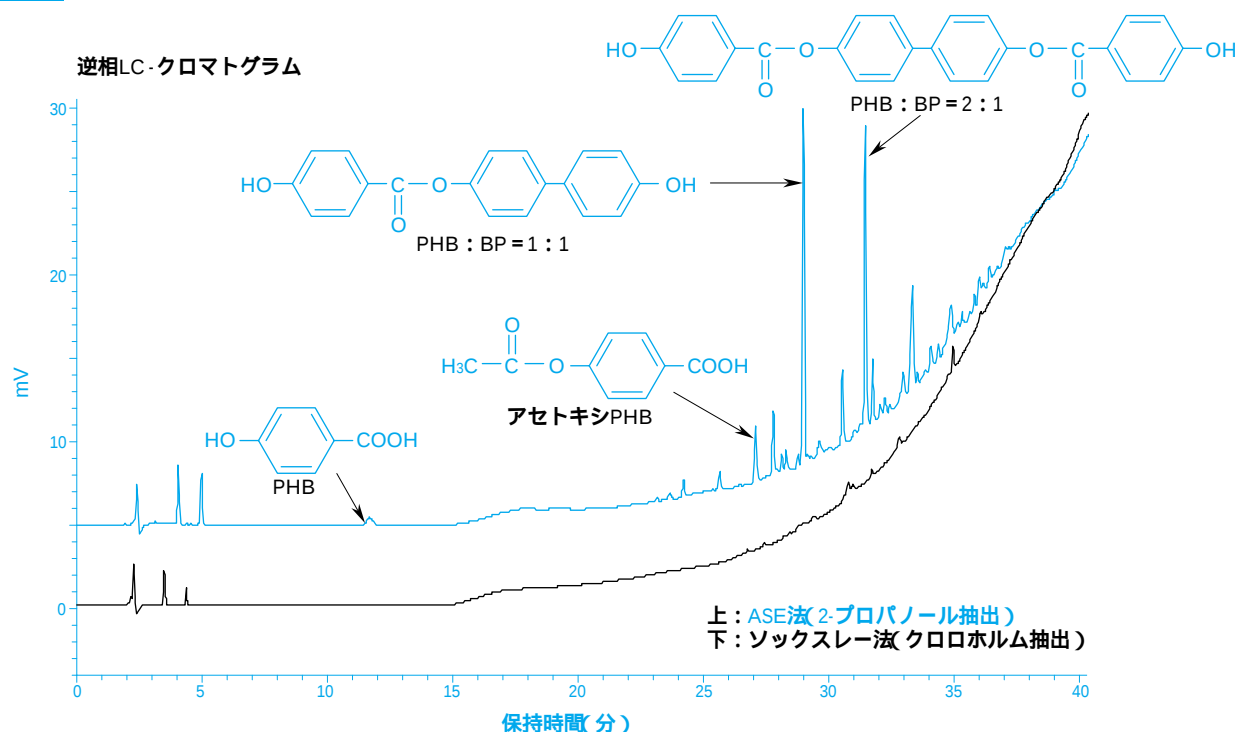
マー・オリゴマーを効率的に抽出する汎用的な方法について鋭意検討を重ね、加圧した液体を用いる高速溶媒抽出(ASE)法が軟化温度の高いエンジニアリングプラスチックからのモノマー・オリゴマーの抽出にも効果的であることを見いだした⁵⁾。

ASE法によるモノマー・オリゴマーの抽出について、全芳香族ポリエステルを例にとって説明する。ASE法の装置構成を第5図に示す。ASE法では抽出溶媒として加圧液体を用いるため、ポリマーの種類、抽出したいモノマー・オリゴマーの種類(どの程度の重合度のオリゴマーまで抽出するか、等)によって、溶媒の種類、温度、圧力を選ぶ必要がある。特に注意を要するのは、抽出効率を高めようとするあまりポリマー自体に親和性の高い溶媒を用いると、加圧下ではポリマーが部分的に溶解し溶液が大気圧に戻った時にポリマーが配管内に析出し閉塞する危険があるということである。検討の結果、全芳香族ポリエステルからのモノマー・オリゴマーの抽出では、ヘキサン等の無極性の溶媒よりは、極性のある2-プロパノールなど

第5図 高速溶媒抽出(ASE)装置の構成



第6図 ASE法による全芳香族ポリエステルからのモノマー・オリゴマー抽出例



が適していることが判明した。2-プロパノールはポリマー自体への親和性は全くないので抽出時のポリマーの溶解の心配は全くない。第6図に、2-プロパノールを用いて140℃、6.9MPaで10分間の抽出を行った結果について、従来法であるソックスレー抽出法(クロロホルム、8時間)との比較を示す。従来のソックスレー抽出法ではほとんど抽出されていなかったモノマー・オリゴマーがASE法では抽出されていることがわかった。

ASE法によるモノマー・オリゴマーの抽出の利点は、他にも、温度・圧力を厳密に制御できるため、抽出の繰り返し精度が高いこと、溶媒の注入・抽出・溶媒の排出をすべて閉鎖系で行うため、溶媒の揮散の危険が少ないこと、抽出に要する時間が短くてすむため、多量の試料を自動的に処理することが可能であること、さらに、複数の溶媒を装置にセットすることにより、ある溶媒で抽出した後さらに別の溶媒で抽出するような実験も容易であることなどが挙げられる。

ポリマー末端基の構造解析

ポリマーの構造解析への高磁場核磁気共鳴(NMR)法の応用に関しては、以前もポリフェニレンエーテル(PPE)とポリアミド(PA)のアロイの構造解析例について本誌で報告⁶⁾した。NMR法を用いた解析では、NMRピークの帰属が鍵となる。NMRピークの帰属には、類似化合物やデータベースとの比較により経験的に帰属する方法と、二次元や三次元NMRを測

定し、化学結合によるスピン結合やプロトン同士の近接により生じる核オーバーハウザー効果(NOE)などを手がかりに、プロトンとプロトン、あるいは炭素原子、窒素原子のつながりを明らかにしながら演繹的に帰属する方法とがあるが、帰属の確かさから言って、後者を用いることが望ましい。特にプロトンのNMRスペクトルでは、主鎖の類似化合物として2量体や3量体を用意することができたとしても、重合の進んだものと2量体・3量体のピークでは化学シフトが大きく異なることがよくある。また、これから例として示す縮合系のポリマーの末端基のピークは、主鎖と構造がほとんど変わらないため末端基のNMRピークは主鎖のピークの裾に観測される、言い換えれば、主鎖ピークと化学シフトがほとんど変わらないことが一般的である。このような場合も類似化合物のデータのみからNMRピークを帰属することは帰属の誤りを生む要因となる。

従って、ポリマーのNMRにおいても二次元NMRスペクトルを測定することが望まれるが、ポリマーの二次元NMRスペクトルを測定する上での最大の問題点は、ポリマーのNMRスペクトルの持つダイナミックレンジの広さである。二次元NMRスペクトルでは、大きいピークの近傍には大きいノイズが現れるという特性がある。最近のハードウェアの改良により装置の安定性が高まり、ノイズの大きさはかなり低減されてきたとはいえ、まだ主鎖ピークの100分の1、あるいは1000分の1オーダーしかない末端基のNMRピークを二次元スペクトル上でS/Nよく得るのは困難

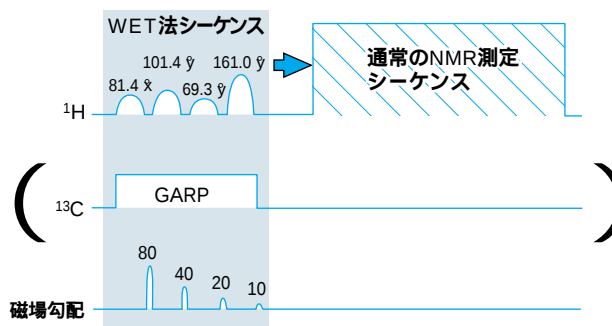
である。

我々の研究グループではこのような困難を克服するため、主鎖のピーク強度を弱め、末端基など主鎖のピークとは異なる位置に観測される微小なピークを強調して測定する方法について種々の検討を行ってきた。PPEとPAのアロイの構造解析においては、PPEの2の主鎖ピーク強度を減少させる方法として、位相を0度と180度の間ですばやく切り替えながら電磁波を照射する方法が適用できることを報告したが、強度を減少させるべきNMRピークが3本以上ある場合や、強度を減少させるべきNMRピークが2本であっても、その2本が近接する場合には位相切り替えによるピーク強度減少方法は適用できない。そこで、LC-NMRにおいて溶媒のピークの強度を減少させるために用いられているWET法⁷⁾をポリマーの主鎖ピークの強度減少に応用することを検討したところ、良好な結果が得られることがわかった。

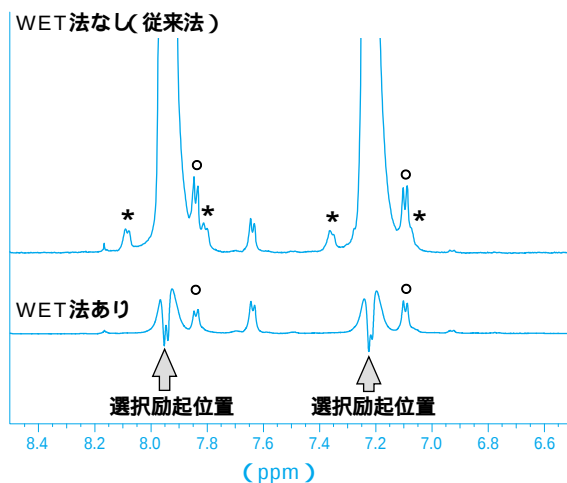
以下に、WET法を用いたポリマー主鎖ピークの強度減少方法をポリマーとしてポリエーテルサルホン(PES)を用いた例で説明する。WET法は第7図のように、NMRシグナルを観測する前に選択的な励起パルスとパルス状の磁場勾配により強度減少させたいスピンのみに位相のばらつきを与え、ピークの強度を減少させる方法である。PESの例では、主鎖のプロトンNMRピーク位置である7.26ppmと7.95ppmに加えて、溶媒中の水分に由来するピーク位置の3.24ppmの計3カ所を励起する選択的な励起パルスを作成して、主鎖および溶媒ピークの強度を同時に減少させた。WET法のさらなる特徴は、炭素13のデカップリングと併用することにより選択的に励起した位置のピークの炭素13サテライトの強度をも同時に減少させることが可能なことである。

第8図および第9図にそれぞれプロトンに一次元NMR法、二量子遷移NMR法⁸⁾(二次元NMR)において、WET法を用いた場合と用いない場合のスペクトルを比較を示す。第8図の図中に*で示したNMRピークが主鎖のプロトンの炭素13サテライトのNMRピークである。炭素13サテライトのすぐ隣には末端

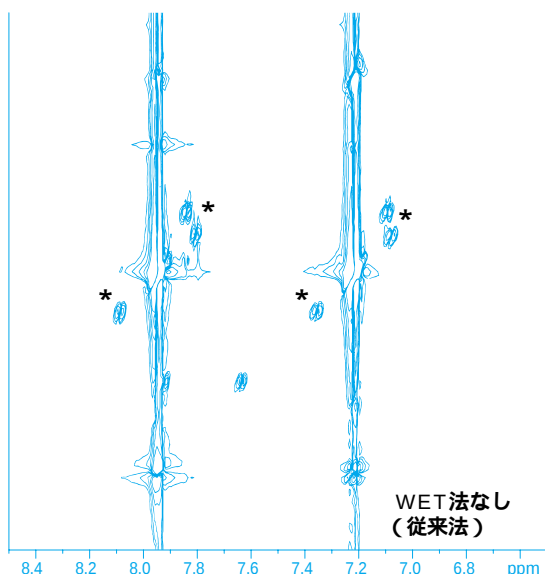
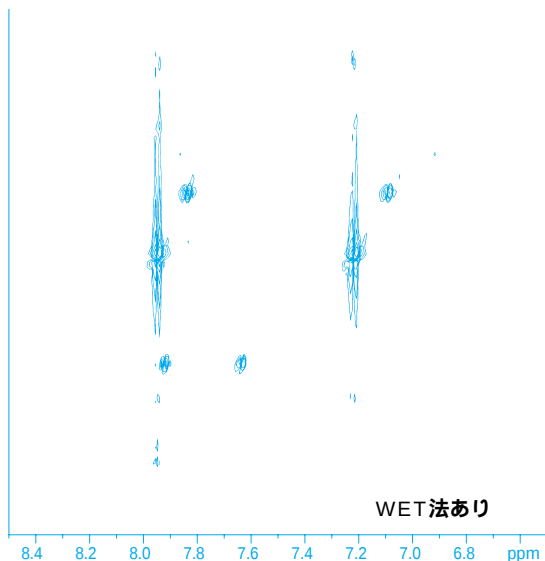
第7図 WET法のパルスシーケンス



第8図 WET法による主鎖NMRピーク強度の減少(一次元)



第9図 WET法による主鎖NMRピーク強度の減少(二次元)



基と考えられる微少なNMRピークが見られる(図中、○で示したピーク)が、そのピークの強度には全く影響を及ぼさないことがわかる。一方、二量子遷移NMRスペクトル(第9図)では、WET法の効果がさらに顕著である。WET法を用いない通常の測定法で得られるスペクトルは主鎖のピーク位置に縦に大きなノイズの帯(t_1 ノイズ)が走り、また、主鎖ピークの斜め右上と左下には主鎖の炭素 13 サテライトに由来する偽りのピークが見られる(図中*で示す)が、真のピークと一見して見分けがつかず、スペクトルの解析が難しい。これに対し、WET法と炭素 13 デカップリングを併用して測定した二量子遷移NMRスペクトルでは、主鎖ピークの強度が減少しており t_1 ノイズも他のピークと比べて無視できる程度に小さくなっている。さらに前述した炭素 13 サテライトに由来する偽りのピークが消えており、スペクトル上には真のピークだけが観測されている。二次元スペクトルの特徴としてもう一ついえることは、一次元スペクトルでは主鎖のNMRピークと重なって見ることのできない7.92ppmの微少なNMRピークが、主鎖のピーク(7.95ppm)が大きく減少しているにも関わらずWET法を用いて測定した二量子遷移NMRスペクトルには明瞭に観測されることである。これは、7.92ppmのピークとスピン結合している7.64ppmのピークがWET法の影響を受けていないためである。このように、WET法と二次元NMR法を結びつければ、主鎖のピークとたまたま重なっている微少なピークを主鎖のピークとは分離して観測できる場合がある。

我々の研究グループでは、通常の二次元NMR測定に加えて、このような主鎖NMRピークの強度を減少させ、微少なピークを強調したNMRスペクトルを測定することにより、特に既存の解析例が少ないエンジニアリングプラスチックの末端基等の構造解析に役立っている。

コポリマーのシーケンス解析

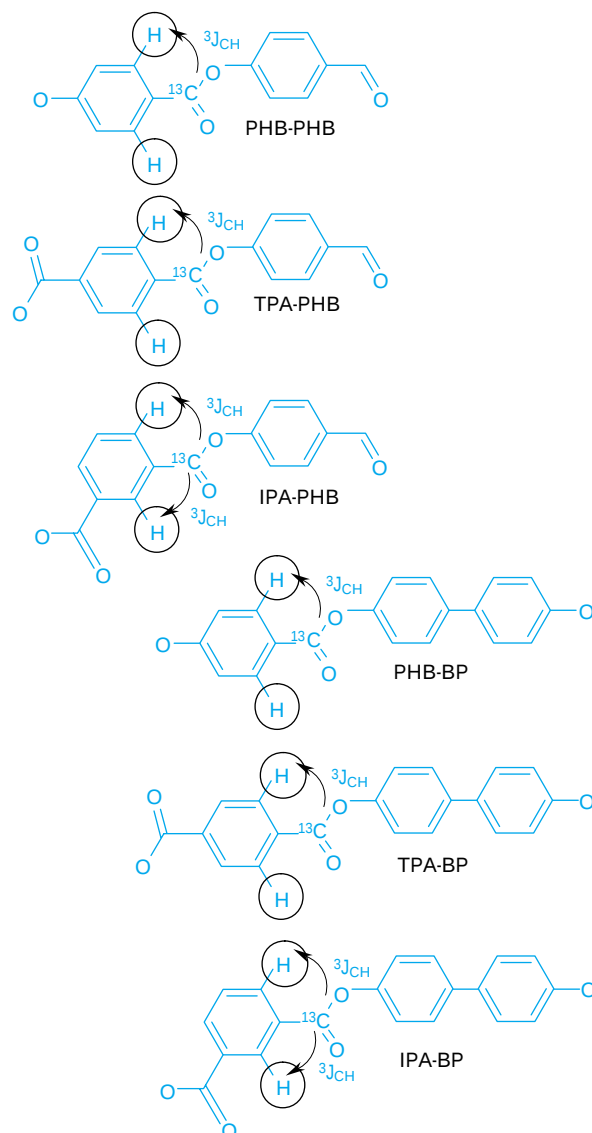
コポリマーにおいて、重合時の配列規則性(シーケンス)はポリマーの物性を決定する大きな要因である。配列規則性を解析する方法としてNMR法が有効であることはよく知られている。新規なコポリマーの配列規則性を解析しようとする場合、やはりポイントはNMRピークの帰属である。ここでは、四元共重合体の全芳香族ポリエステル(TPA)のシーケンス解析を行うため、プロトンと炭素 13 のスピン結合をNMRピークの帰属に役立てた例⁹⁾につき説明する。

PHB、4,4'-ビフェノール(BP)、テレフタル酸(TPA)、イソフタル酸(IPA)からなる全芳香族ポリエステル四元共重合体の炭素 13 のNMRスペクトルを測定する

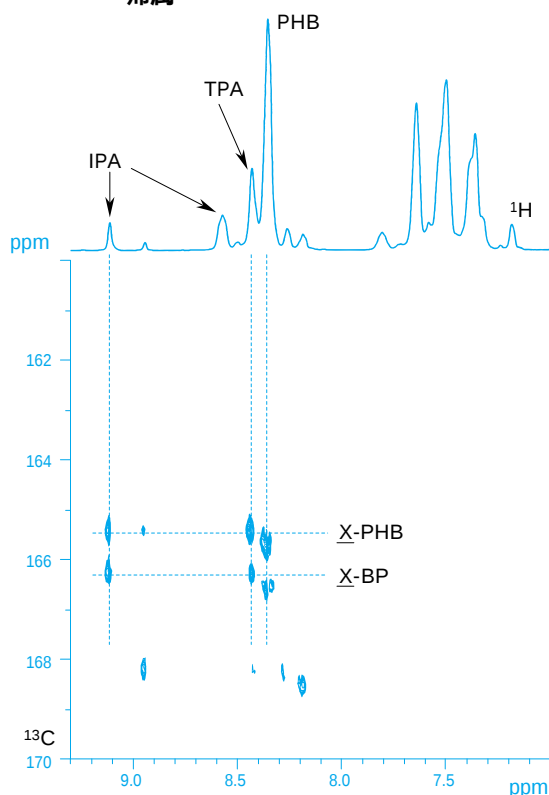
と、エステルカルボニル炭素のNMRピークは大きく2本に分裂していることがわかった。カルボニル炭素を分子内に有しているのはPHB、TPA、IPAの3種類であるが、これらはいずれもベンゼン環にカルボキシル基が結合している構造であり構造上の特徴に乏しく、2本に分裂したピークをPHB、TPA、IPAに単純に帰属することはできなかった。そこで、プロトンとカルボニル炭素とのロングレンジスピン結合($^3J_{CH}$)を用いてカルボニル炭素の帰属を試みた。すなわち、2本に分離したカルボニル炭素がどのユニットに帰属されるかをプロトンとカルボニル炭素とのロングレンジスピン結合から演繹的に決定することができないか試みた。

PHB、TPA、IPAのカルボキシル基の帰属を確定するために用いた $^3J_{CH}$ を第10図に示す。図中に○で示したPHB、TPA、IPAのプロトンNMRピークはCOSY、2量子遷移NMR等プロトンの二次元NMR

第10図 NMRピークの帰属に用いたロングレンジスピン結合($^3J_{CH}$)



第 11 図 モノマー配列により分裂した全芳香族ポリエステルのカルボニル炭素ピークの帰属



を用いれば容易に帰属することが可能で、各ピークは一次元NMRスペクトルにおいても良好に分離していた。次に、HMBC¹⁰⁾スペクトルを測定すると、これらのNMRピークとカルボニル炭素との間に観測されたクロスピークはすべて2つに分裂しており、炭素¹³のNMRスペクトルで見られたピークの分裂はモノマーユニットの違いに由来する分裂ではなかったことが判明した(第11図)。

そこで種々の配列を持つオリゴマーのNMRスペクトルを測定しカルボニル炭素の化学シフトを比較したところ、高磁場側の炭素¹³のNMRピークがPHBとエステル結合したカルボニル炭素、低磁場側のNMRピークがBPとエステル結合したカルボニル炭素であることが推定された。これによりHMBCスペクトルでは、PHB、TPA、IPAのカルボニル炭素がそれぞれ分離して観測され、そのそれぞれがエステル結合している相手、すなわちPHB、BPのシーケンスによってさらに2つに分裂していると推定された。

二次元NMRを帰属に用いる利点は、スピン結合のネットワークを明らかにすることでNMRピークの帰属を正確に行えることである。プロトンの帰属において有効であることはよく知られているが、炭素¹³のNMRピークにおいても、プロトンと炭素¹³のスピン結合を用いれば、プロトンの正確な帰属に基づいて個々のモノマーユニットごとにNMRピークを分離

できる。HMQC、HSQC、HMBCなどプロトン観測の二次元NMR手法を用いれば、従来の炭素¹³観測の二次元NMR手法に比べ高感度であるため、溶媒への溶解性があまり高くないポリマーにおいても適用できる可能性がある。また、高磁場のNMRを用いることができれば高感度に加えてプロトン側の分解能の向上も期待できるので、より一層NMRピークを分離・帰属できる可能性の高まることが期待できる。

おわりに

本報告で紹介したの解析手法は高分子の構造解析手法のごく一部にすぎないが、これらの手法は当社が開発中のポリマーの構造解析に有効であるだけでなく、特殊な構造を有するがゆえに既存の構造解析手法を適用することが困難な新しいポリマーの構造情報を得るためにも役立つことが期待される。既存の構造解析手法を補い、新しい機能を持った新しいポリマーの研究開発をスピーディに支援するための新しい構造解析手法の開発は、今後もいっそう重要度を増していくと考えられる。

超臨界流体の取り扱いについての基礎的技術の習得に関しご協力くださいました、(現)静岡大学の佐古猛教授に感謝いたします。

引用文献

- 1) 岡田 明彦, 鈴木 智之, 佐古 猛 : 特開2000-19168号公報
- 2) 白崎 美佳, 岡田 明彦, 森川 正弘 : 特開2001-141726号公報
- 3) 岡田 明彦, 白崎 美佳, 森川 正弘 : 特開2001-141725号公報
- 4) 岩田 進睦, 鈴木 智之, 岡田 明彦, 佐々木 俊夫, 佐古 猛, 神沢 千代志 : 高分子学会予稿集, 48 (8) 2403(2000)
- 5) 滝川 宏司, 藤原 豊, 岡田 明彦, 佐々木 俊夫 : 第6回高分子分析討論会講演要旨集, 165(2001)
- 6) 岡田 明彦, 横田 絵美子, 大橋 一俊, 佐々木 俊夫, 住友化学, 1998-I, 91(1998)
- 7) S. H. Smallcombe, S. L. Patt, P. A. Keifer : *J. Magn. Reson. Ser. A.*, 117, 295(1995)
- 8) T. H. Mareci and R. Freeman : *J. Magn. Reson.*, 51, 531(1983) ; C. Dalvit and J.-M. Boehlen : *J. Magn. Reson. Ser. B.*, 111, 76(1996)
- 9) 岡田 明彦, 大橋 一俊, 高分子学会予稿集, 47 (5) 983, (1998)
- 10) M. F. Summers, Ad Bax : *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2093(1986)



岡田 明彦
Akihiko OKADA
住友化学工業株式会社
筑波研究所
主席研究員



白崎 美佳
Mika SHIRASAKI
住友化学工業株式会社
筑波研究所



滝川 宏司
Hiroshi TAKIGAWA
住友化学工業株式会社
筑波研究所
主任研究員



藤原 豊
Yutaka FUJIWARA
住友化学工業株式会社
筑波研究所



岩田 進睦
Nobuchika IWATA
住友化学工業株式会社
筑波研究所
主任研究員



佐々木 俊夫
Toshio SASAKI
住友化学工業株式会社
筑波研究所
グループマネージャー
主席研究員

NMR 分析における 自動化のこころみ

住友化学工業(株) 有機合成研究所

 藤 田 邦 彦
 増 井 秀 行
 森 本 真 次

Researches on Automatization for NMR Measurement and Structure Elucidation

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Kunihiko FUJITA

Hideyuki MASUI

Shinji MORIMOTO

Nuclear magnetic resonance (NMR) is one of the most widely available analytical methods for the elucidation of chemical structures and reaction mechanisms. Recently, much effective chemical information has been obtained, due to advances and development in hardware (high performance super conducting magnets and computers; speedup and capacity enlargement) and software (measuring techniques, such as 2D-NMR spectroscopy).

In this paper, we discuss the following items that we are investigating for the purpose of improving the efficiency of R&D.

[Automated and centralized NMR measurement using the automatic sample preparation robotic system (AutoPrep)]

[Introduction and development of the automated structure elucidation systems for NMR spectra]

はじめに

核磁気共鳴(NMR)は化学構造や反応機構の解明をするうえで、最も強力な分析方法の一つである。NMR法では、分子を構成する原子(^1H -NMRでは水素、 ^{13}C -NMRでは炭素、等)の数、性質、結合状態を正確に得ることができる。特に近年、大型の超伝導磁石の開発やコンピュータの高速化、大容量化等のハード面の進歩と、これに加えて2次元NMR分光法などの測定技術、データ処理法などのソフト面の開発もあり、従来にも増して有効な化学構造の情報が得られるようになった。これにともない、有機化合物を取り扱う研究者は、毎日のようにNMRスペクトルを測定し、解析する必要に迫られている。

そこで本稿では、これら研究者のNMR分析の負担軽減を目的として、当社で取り組んでいるNMR分析の自動化、効率的運用について紹介する。まず前半でNMR測定の自動化とその集中測定体制について述べ、後半では得られたスペクトルの解析ツールであるデータベース管理システムの導入・運用、更には当社独自に開発した構造解析システム、そして当社関連化合物のスペクトルデータの収集・登録体制について紹介する。

NMR測定の自動化と集中測定体制

1. 構築の経緯(測定の統合化、自動化)

当社においては、在阪地区研究所(高槻地区、春日出地区、宝塚地区)の大型分析機器の統合化利用の検討を従来から進めてきており、最初に「単結晶X線解析」について宝塚地区での統合測定を開始してきた。

その後、有機合成研究のキーとなる分析手法であるNMRおよびMS測定の効率化とコストダウンを念頭において、在阪地区研究所の大型分析機器の統合化を推進してきた。その中で、NMR測定の統合化について、以下のように役割分担がなされた。

- ・日常分析の集中測定: 有機合成研究所(高槻地区)
- ・社内データベース構築: 有機合成研究所(高槻地区)
- ・構造解析: 各地区研究所

この統合化により、研究開発の推進に一層寄与するものと期待された。これを受け、有機合成研究所において、1996年8月からNMR集中測定がスタートした。当初は既存のNMR装置(270MHz)の自動化(オートサンプラー装置設置)をはかり、各依頼試料の測定と社内データベース構築用測定を行なっていたが、NMR測定の集中化が順調に図られ、年々測定

件数の増加がみられたことから、一層の体制効率化整備の必要性に迫られ、1998 年 6 月に全自動 NMR システムを導入するに至った。

2. NMR 測定の自動化

(1) NMR システムの概要

1998 年 6 月に、Bruker 社の全自動 NMR システムを導入した。その仕様は以下のとおりである。

* ハード構成

DPX300 型 NMR 装置(300MHz)

試料溶液調製ロボット(AutoPrep)

NMR チューブ用オートサンプラー(120 検体)

LIMS システム(SampleTrack);

各機器はネットワークで接続

コンピュータ(UNIX、Windows NT)

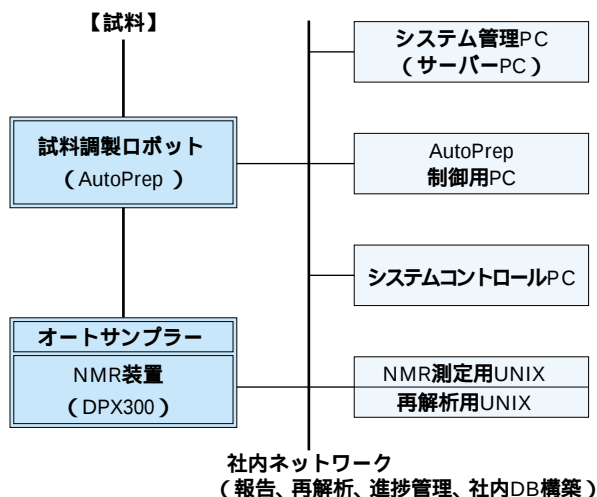
カラープロッター、白黒レーザープリンター

エアコンプレッサー、エアドライヤー(エア供給)

無停電電源設備

その概要を第 1 図に、全体写真を第 2 図に示す。

第 1 図 新規 NMR システムの概要



第 2 図 NMR 全体図



なお、SampleTrack は、Bruker 社が開発した分析システム用 LIMS (Laboratory Information Management System) の名称である。SampleTrack は AutoPrep や NMR のコンピュータとネットワークで接続され、実験命令の発信や実験状況受信ならびに異常検知等を行い、全ての履歴を記録し、全自動 NMR システムを総括的に管理している。SampleTrack はクライアント/サーバーの構成となっており、10 秒おきに実験状況確認が行なわれており、異常があればサーバー PC にエラーが記録・表示される。また、試料調製条件、NMR 測定条件、NMR データは、2 種類のバーコード(バイアル瓶用バーコード: SampleID 番号、NMR チューブ用バーコード: チューブID 番号)により管理している。

(2) AutoPrep システムの概要

Bruker 社試料溶液調製ロボット(AutoPrep)の仕様と機能をまとめる。また、AutoPrep の全体写真を第 3 図に示す。

第 3 図 AutoPrep 図



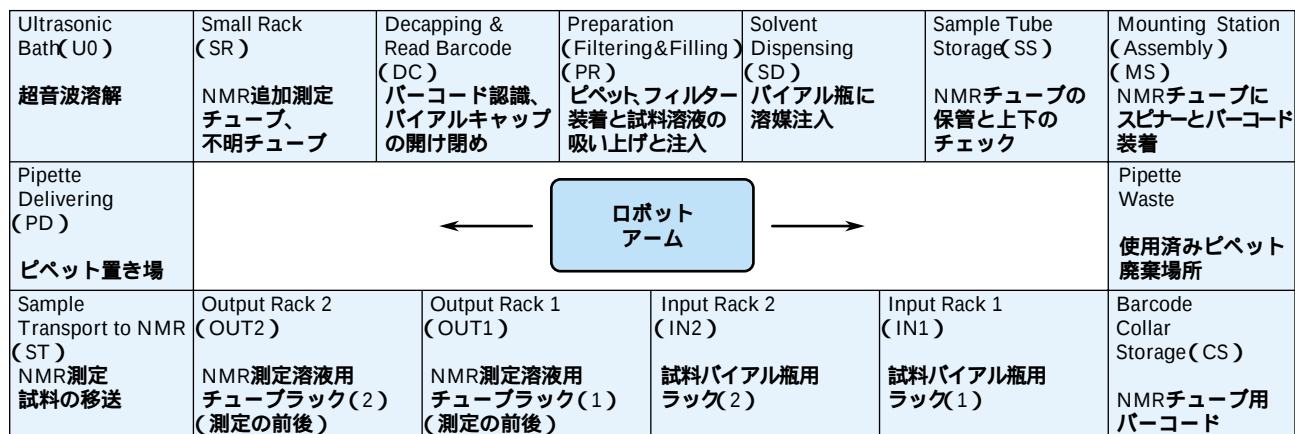
(i) 試料溶液自動調製の概要

依頼者がバイアル瓶に秤量した試料は、キャップをした状態で AutoPrep のスタートラックに置く(ここまでは人手によるが以降は自動操作)。可動式ロボットアームに掴まれて各ステーションで単位操作を実施した後、NMR チューブに所定量の試料溶液を入れ、試料調製は完了する(合計約 8 分間)。引き続き、AutoPrep と NMR 測定装置間をトランスファーステーションを用いオートサンプラーへ移送し、そこから NMR 本体へと搬送され、測定後は AutoPrep の Output Rack に戻ってくる。

(ii) 仕様および機能

- ・可動式ロボットアーム
- ・13 種類のステーション(第 4 図に概要を示す)

第4図 AutoPrepシステムの概要



- ・15ステップの単位操作を実施
- ・試料調製速度は8分/検体
- ・溶媒の選択は4種類のうちの1つ
- ・各種センサー(可視光、赤外線)による動作進行状態の確認
- ・ロボットアームの位置確認
- ・ステージの回転によるバイアル瓶のキャップ開閉
- ・超音波槽による試料溶解
- ・フィルター使用による固形分のろ過
- ・NMRチューブへのバーコードカラー付与
- ・NMRチューブの所定位置へのスピナー装着
- ・NMRチューブのキャップ閉め
- ・トランスファーラインによるNMR装置本体との連結

(3) 測定のフロー

(i) 実験準備

- ・バイアル瓶への試料の秤量とバーコード貼付(人手による; 依頼者)
- ・NMR測定依頼書作成(人手による; 依頼者)
- ・試料溶液調製条件とNMR測定条件の入力; SampleTrack使用(人手による; 担当者)
- ・バイアル瓶のAutoPrepへのセット(人手による; 担当者)

(ii) 試料調製と測定(詳細は後述)

- ・試料溶液、NMRチューブの調製(AutoPrepにより自動)
- ・溶液入りNMRチューブの搬送; AutoPrep → NMRへ(トランスファーライン)
- ・NMR測定(オートサンプラーにより自動)
- ・NMRチューブの返却; NMR → AutoPrepへ(トランスファーライン)

(iii) データ解析と報告

- ・データ処理、解析、印刷(すべて自動)
- ・進行結果確認; SampleTrack(PC画面チェック; 担当者)

- ・結果報告; チャート送付またはネットワーク経由で電子データ取得(担当者 or 依頼者)
- ・データ再解析; 担当者へ依頼、ネットワーク解析も可能

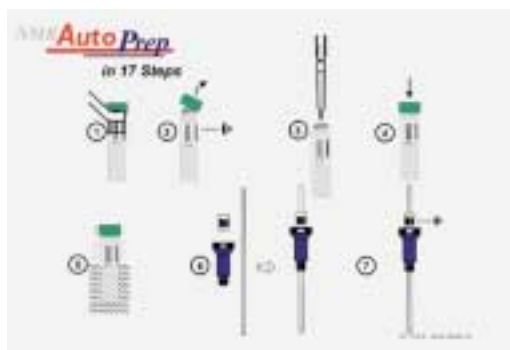
特に、AutoPrepによる自動調製操作の詳細について以下に説明する。なお、第5図にその流れを模式的に示す。

- ① インプットラックに置かれたバイアル瓶をロボットアームが持ち上げて移動させる。
- ② デキャッピングステーションで、バイアル瓶のバーコードが読み込まれ(AutoPrepが試料調製条件を認識)、バイアル瓶のキャップを開ける。
- ③ 溶媒タンクから、バイアル瓶に重水素化溶媒を入れる。
- ④ デキャッピングステーションで、バイアル瓶のキャップを閉める。
- ⑤ 超音波槽で試料を溶解させる。
- ⑥ チューブラックからNMRチューブを取り出して、マウンティングステーションへ運び、NMRチューブの所定位置にバーコードとスピナーを装着する。
- ⑦ デキャッピングステーションで、NMRチューブのバーコードが読み込まれる(NMR測定パラメーター認識とNMRデータ管理に使用される)。なお、途中でスピナーの位置が確認される。
- ⑧ NMRチューブをプレパレーションステーションへ運び、後で使用されるNMRチューブ用キャップを所定の位置へセットする。
- ⑨ 超音波槽で溶解が終了した試料溶液は、デキャッピングステーションで、バイアル瓶のキャップを開け、プレパレーションステーションへ運ぶ。ここで、ロボットアームは自分の位置(座標軸)のチェックを行う。
- ⑩ ピペット置き場からひとつのピペットを選択し、プレパレーションステーションでピペットの先端にフィルターを装着する。

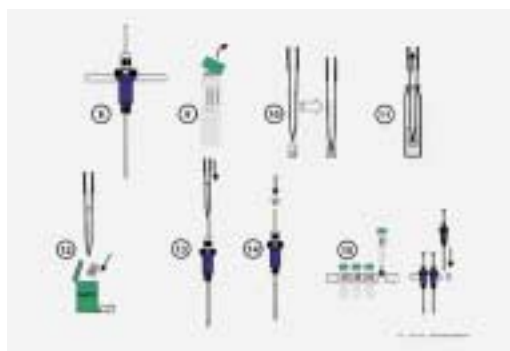
- ⑪ プレパレーションステーションで、バイアル瓶に入った試料溶液をフィルター付きピペットで吸い上げる。
- ⑫ プレパレーションステーションで、ピペットの先端のフィルターを外す。
- ⑬ プレパレーションステーションで、NMR チューブに試料溶液を入れる。
- ⑭ プレパレーションステーションで、NMR チューブにキャップを装着する。
- ⑮ 試料溶液の入った NMR チューブを、アウトプットラックに運ぶ。バイアル瓶は、デキャッピングステーションでキャップをし、最初のインプットラックへ戻す。
- ⑯ トランスファーステーションにより 1 本ずつサンプルチェンジャーへ載せ、NMR 測定を行う。測定後はアウトプットラックへ戻す。

第 5 図

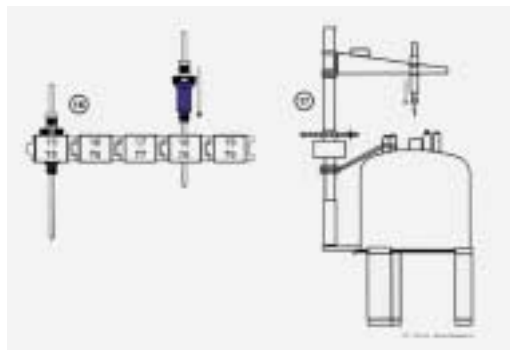
第5図-1



第5図-2



第5図-3



3. NMR 測定の集中体制化

(1) 対象部門

当初は在阪地区(高槻地区、春日出地区、宝塚地区)研究所の統合利用を目的に開始したが、その後、後に述べる「自動構造解析システム」のスペクトルデータ収集ともドッキングさせ、他地区特に工場部門からの測定依頼にも対応し、全社的な利用・集中測定化を図っている。また、関連会社についても利用可能なものとしている。以下に、利用部署を示す。

高槻地区(有機合成研究所) 春日出地区(情報電子化学品研究所、生物環境科学研究所) 宝塚地区(農業化学品研究所) 三沢工場、大分工場、関連会社等

(2) 測定依頼受付

- ・高槻地区：依頼書および試料を所定の場所へ持参
- ・春日出および宝塚地区：専用ボックスによる社内便利用
- ・社内他地区：社内 LAN による電子依頼。
試料輸送は宅急便利用
- ・関連会社：在高槻、在春日出は上記の当該地区に準じ、その他は宅急便利用

(3) NMR 測定条件

構造解析に必要な情報量と測定時間および結果報告のレスポンスを勘案して、第 1 表のような NMR 測定条件を標準としている。なお、積算時間等の測定パラメーターの変更は必要に応じて対応している。

なお、集中測定体制下での試料およびデータの流れを第 6 図にまとめる。

第 1 表 NMR測定条件

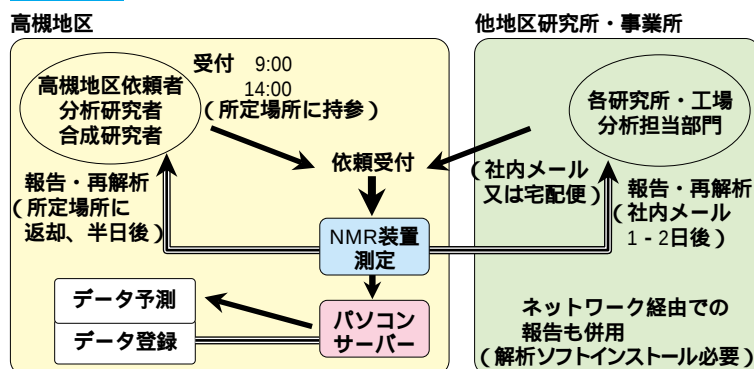
NMR測定モード	試料量(mg)	測定時間(分)	積算回数
^1H NMR	5 ~ 10	1.2	16
^{13}C NMR	20	15	256
DEPT NMR(45,90,135)	20	15 × 3	256
H-H COSY NMR	20	43	8
H-C COSY NMR	30	305	64
合計	-	409	-

*)分子量が300以下の場合

(4) 測定結果の報告

測定終了後に社内便でのチャート紙を送付しているが、解析ソフトがインストールされている場合には生データの社内 LAN 経由での報告も実施している。試料受付より報告までは、社内便利用の場合平日 ~ 2 日であり、今後は電子報告形式を増加する予定である。

第 6 図 試料・データの流れ



第 7 図 構造解析システムの分類



自動構造解析システム

1. 経緯

研究者が未知の化合物の構造解析を行う場合、そのスペクトル(例:質量(MS)スペクトル、赤外吸収(IR)スペクトル、核磁気共鳴(NMR)スペクトルなど)を測定し、専門知識や経験を駆使し、部分構造を推定し、それを組み立てて構造を提案している。ある場合には過去のデータを参照し、存在する可能性の高い部分構造を導き出すが、類似構造のデータが存在する場合には、容易に構造を確定できる。そこで、既知の化合物のスペクトルデータベースを構築することになるが、当社ではコンピュータを用いた検索を可能とするため、当初、スペクトルデータの管理システムを開発したが、現在、SpecInfoを導入し、全社システムとして運用している。また、構造解析の自動化をさらに推進するため、複数機関との共同研究により、新規の構造解析システムの開発を継続中である。

2. 構造解析システムの現状

構造解析システムは3つのレベルに分類¹⁾される。第一レベルはライブラリー検索型(Library search)で、第二レベルは構造情報からスペクトルを予測(Spectrum prediction)するものであり、第三レベルは構造解析システムの最終目標であるスペクトルからの構造提案(Structure generation)を可能とするものである(第7図)。当社では、構造解析の自動化のため、それぞれのレベルについて取り組んでおり、それらを以下に紹介する。

(1) ライブラリー検索システム

BASF(独)を中心にして原型が開発された SpecInfo²⁾を、1989年に有機合成研究所に導入し、高速ネットワークを通じて、全社での利用を可能とした。数度のバージョンアップの後、UNIXのクライアント/サーバー形式として運用している。さらに、自社開発のスペクトルデータ管理システム(SPECTRA³⁾)

のデータをフォーマット変換した後、SpecInfoのユーザーデータベースとして統合し、現在、全体で約41万件のスペクトル(第2表)を有し、イントラネットを通じ、全社関連部門で利用できる環境を整備し運用している。SpecInfoには、後述するように自社関連化合物のNMRスペクトルデータのデータベースへの登録を継続しており、ライブラリー検索を全社で可能とするとともに、NMRスペクトルの予測にも活用している。現在、SpecInfoの新バージョンがCreon・Lab・Control(独)で開発されており、UNIX版とWindowsNT版とで提供されている。

第 2 表 スペクトルデータベース内訳(SpecInfo)

項目	データ数
構造	370,000
¹³ C-NMRスペクトル	193,000
¹ H-NMRスペクトル	10,000
¹⁵ N, ¹⁷ O, ¹⁹ F, ³¹ P-NMRスペクトル	6,000
Massスペクトル	174,000
IRスペクトル	30,000
全スペクトル数	413,000

SpecInfoは以下の特徴を有する統合的なシステムである。

- ・提供されるスペクトルデータ量は世界最大である。
- ・構造、化合物名、スペクトルデータなどの検索が可能である。
- ・NMR(¹H, ¹³Cなど)スペクトルの予測が可能で、予測に用いたデータの参照が可能である。
- ・クライアント/サーバー形式でマルチユーザー、マルチアクセス対応ができ、ウェブブラウザ(Internet Explorer, Netscape等)による利用が可能である。
- ・ユーザーデータベースの構築が可能で、異なるセキュリティの設定ができる。
- ・NMRスペクトル測定装置からの実測データの登録ができる。

(2) 開発システム

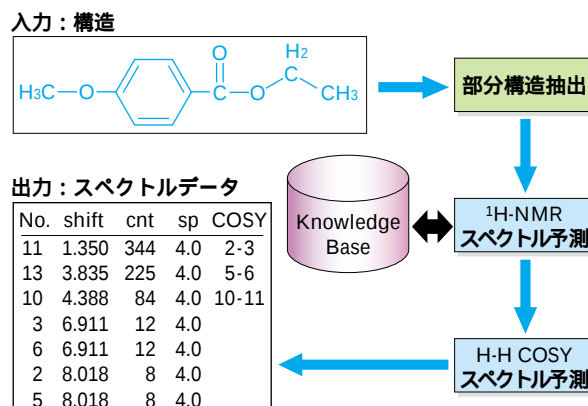
研究における新規化合物の開発などでは、同一の構造がデータベースに存在する場合は少なく、データベース検索では有効な情報が得られない場合が多い。その構造を解析するには研究者の高度な知識と熟練度が必要となる。そこで、すでに構築したデータベースから、部分構造と部分スペクトルとの相関関係を基にした知識ベースを作成し、それを活用して、構造解析のさらなるスピードアップを図り、研究開発の効率を向上するシステムの開発を目指した。多くの構造情報を与える核磁気共鳴(NMR)スペクトルに焦点を充て、構造解析システムの開発を行い、スペクトル予測システムとして ^1H -NMR、H-H COSY スペクトル予測システム SimCOSY を、また、 ^1H -NMR スペクトルと H-H COSY スペクトルを主体とした構造提案型の二次元 NMR スペクトル解析システム Spec2D を開発し運用している。

(i) スペクトル予測システム

SimCOSY (Simulation of COSY spectra)⁴⁾ は、構造式から ^1H -NMR、H-H COSY スペクトルを予測するシステムで、実際には、研究者により構造の見通しが得られた場合に、そのスペクトルを予測し、測定データと比較して構造の妥当性を検証する。あるいは、構造とスペクトルの関係を明確にするため、構造からスペクトルの予測を行い、個々のスペクトルピークと部分構造とを対応付ける帰属情報を確定するのに用いる。本システムは、 ^1H -NMR データベースと、著者らが開発した部分構造の表記方法である「HYPER code」⁵⁾を発生させるソフトウェア「HYPERGEN」⁵⁾を用いて、まず部分構造とその化学シフトとの相関表(知識ベース)を作成する。化学シフトの予測時には、入力された構造に対して、上記部分構造を発生し、水素の結合した部分構造を用いて、知識ベースを参照し、 ^1H -NMR、H-H COSY のスペクトル情報を予測する。本システムは、データベースを元にしたデータ指向型で、高精度な予測が可能で、パーソナルコンピュータ(Windows 95/98/ME/2000/NT)で稼動し簡便に利用できる。また本システムでは、データベースのデータ数を多く、部分構造の多様性を広く確保するほど、より正確な予測が可能となる。一方データの信頼性も、予測精度に大きく影響する。詳細は触れないが、スペクトルデータの品質管理を目的とし、SimCOSY を応用したシステム SpecQC⁶⁾を開発し、定期的に運用し、構造とスペクトルデータの品質チェックを行っている。

SimCOSY は、知識ベースと予測システムとからなり、予測システムはさらに入力モジュール、部分構造抽出モジュール、化学シフト予測モジュール、出力モジュール

第8図 SimCOSYシステム概念図



ルなどから構成されている。概念図を第8図に示す。

① 知識ベース

現在、約15,000件の有機化合物の ^1H -NMR スペクトルのデータを収集し、データベースとして保有している。データベースは、化合物の構造情報(結合表)と、その帰属情報を有する ^1H -NMR スペクトルデータ、および、測定条件などのデータである。これらの情報を用いて、化学シフト値と部分構造の相関関係を知識ベースとして構築する。部分構造はHYPER code で表記される。HYPER code は、注目している原子(フォーカス原子)と、それを中心とする周辺の部分構造の環境(スフィア)とともに表記するものである。知識ベースは、ケミカルシフトへの影響を考慮して、測定溶媒種(非極性溶媒、極性溶媒など)別に作成される。

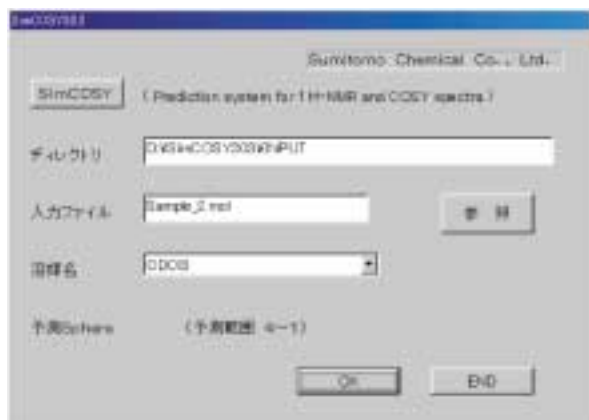
② 予測システム

入力モジュールでは、構造情報として化合物構造の結合表(Molfile形式)を入力する。スペクトル情報(化学シフト値)が存在する場合には同時に入力が可能で、その化学シフト値と予測値間の類似度を算出し、SCOREとして出力する。また、測定条件としての溶媒の入力が可能で、その溶媒により自動的に対応する溶媒情報(非極性溶媒、極性溶媒)が選択され、対応する化学シフト値の予測を行う。入力画面の一例を第9図に示す。

入力されたMolfile準拠の構造情報から、部分構造抽出モジュールであるHYPERGENを用い、水素の結合したすべての原子につき、部分構造情報であるHYPER Codeを作成する。一般的に構造描画ソフトから出力されるMolfileでは、芳香族結合を単結合と二重結合の交互の結合として表記している。本システムでは、それを「AROMATIC」モジュール⁷⁾により自動的に芳香族性を認識し、芳香族結合コードである「4」に変換して部分構造を作成している。

化学シフト予測モジュールでは、 ^1H -NMR スペクトルの予測を、各シグナルの化学シフトの中心値として

第 9 図 SimCOSY入力画面



予測する。また H-H COSY では、二つの化学シフトの結合情報(クロスピーク)として予測する。 ^1H -NMR スペクトルを予測する部分構造の大きさは、中心原子からの結合の範囲として、自動的に設定され、出力された各 HYPER Code について、溶媒種別の知識ベースから一致するものを求める。基本として4スフィア(注目原子から4結合分はなれた範囲の部分構造)を用いるが、知識ベース中にその該当する部分構造が無い場合は、自動的に一結合分少ない部分構造とし、対応する知識ベースを参照する。一般的にヘテロ原子(N, O など)に結合している水素のシグナルは、測定条件(溶媒、濃度、温度など)により化学シフト値が大きく変化する時や、シグナルとして確認できない時もある。しかし、本システムでは、知識ベース中にデータが格納されている場合は、参考値として予測する。

H-H COSY スペクトルについては、クロスピーク情報をデータベース、知識ベースなどには保有していないので、入力された構造情報から結合関係を抽出し、予測化学シフトのあるものについて、論理的に可能なクロスピーク情報を作成し、H-H COSY スペクトル情報として予測する。ひとつの原子で、二種の化学シフト値を有するジェミナルプロトンの場合にも、そのすべてのクロスピークを予測する。これらにより、予測化学シフト値の隣接関係の把握が容易となる。ただし、本システムでは、結合定数および立体化学情報を有していないため、それらによるクロスピークの出現の有無については評価していない。

出力モジュールでは、予測時間、 ^1H -NMR、H-H COSY スペクトル予測結果などを出力する。予測結果は、次の3分割されたウインドウ(第10図)で表示される。この例では、SimCOSY Version 3を用いて、スペクトルの予測時間は約5秒であった。

構造情報は、構造描画ソフト(この例では ISIS /Draw)とリンクした構造描画面(第11図)で、H-H COSY スペクトルパターンはリンクした Microsoft

第 10 図 SimCOSY出力画面

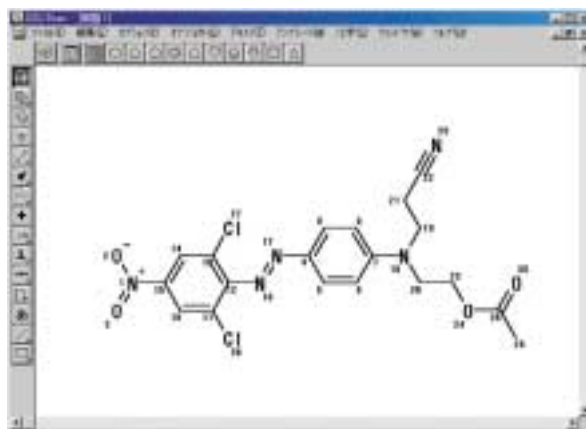


上部左：Process time & Warning 出力画面

上部右：H-H COSY スペクトルのクロスピーク情報出力画面

下部： ^1H -NMR 予測結果、SCORE などの出力画面

第 11 図 SimCOSY構造図描画面



Excel で表示される。

SimCOSY は、入力された構造情報から、その部分構造を抽出し、部分構造 - スペクトル相関表を参照して、スペクトルを予測するデータ指向型システムである。水素原子の結合した炭素、窒素、酸素などの ^1H -NMR 化学シフト値を予測するが、ジェミナルプロトン、末端ビニル基の $\text{CH}_2 =$ についても予測値を得ることができる。また、入力構造の結合情報と予測した化学シフト値とから、H-H COSY スペクトルのクロスピーク情報も併せて得ることを可能とした。また、これらの予測結果の構造式、化学シフト値、クロスピーク値、COSY スペクトルパターンの表示を可能とした。本システムは、パソコンで稼動する汎用的なシステムである。

(ii) 候補構造提案システム

二次元 NMR スペクトル解析システム Spec2D (System for Spectra from 2D-NMR) は、未知化合物の ^1H -NMR、H-H COSY スペクトルから、構造を提案するシステムであり、データ指向型で、データベ

ースから誘導された知識ベースを用いるが、二次元 NMR スペクトル(H-H COSY)の情報を有効に用いるため、短時間で構造提案が可能である。本システムも関連化合物のデータを登録することにより、提案精度を向上させることができる。

二次元 NMR スペクトル(2D-NMR)は、未知化合物の構造中の異なる種類のプロトン間の関係について、より多くの情報を提供するので、構造解析にとって非常に重要である。著者らは既に Spec2D⁸⁾を開発しているが、基本的コンセプトを引き継ぎながら、新しい発想で、新システム Spec2D V3を開発した。Spec2D システムはデータベースから H-H COSY スペクトルの解析についての知識を学ぶことができるエキスパート・システムとして設計し、知識ベースと、解析モジュールと構造組み立てモジュールから構成される。適切な部分構造の選択と、候補構造発生時間の短縮のために、2D-NMR のクロスピークのネットワークを効率的に使用した。知識の表現は、構造解析の専門

家が考えることに近く、専門家を模倣するに相当であると思われる新しいフォーマットで、部分構造とスペクトルを統合した表記を使用した。スペクトルをその基となる部分構造に対応する特徴に分割し、スペクトル—部分構造相関関係を知識ベースとして蓄積する。

化合物の構造を提案するためには、入力スペクトルから知識ベースを参照して、妥当な部分構造を抽出し、それを組み立てる方法を採用している。Spec2D のシステム概念図を第 12 図に示す。

システムは、未知化合物のスペクトル情報から、次のステップで構造を提案する。

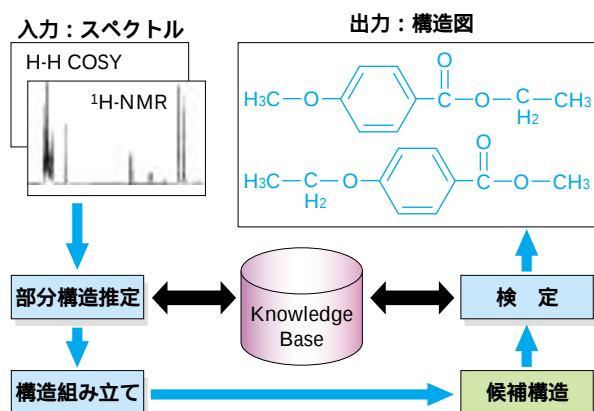
① ¹H-NMR、H-H COSY スペクトルを解析し、知識ベースを参照して、妥当な部分構造を得る(解析モジュール: Analysis module)。その場合に、N、O などのヘテロ原子に結合した水素は、一般的にスペクトルとして観測されない場合もあり、ケミカルシフトが測定溶媒、濃度、温度などにより移動することもある。そのため柔軟性を持たせた解析を可能としている。また、ジェミナルプロトンなどについても、クロスピークの観測されないことがあるため、2D-NMR のクロスピークネットワークの解析については柔軟性を持たせてある。なお、分子量、分子式の入力は不要である。

② 得られた部分構造を用いて、すべての組み合わせを試行する(構造組み立てモジュール: Generation module)。時間の短縮と、組み合わせに洩れが無いよう新規のアルゴリズムで対応した。ただし、入力スペクトル情報に矛盾する組み合わせは行わない。

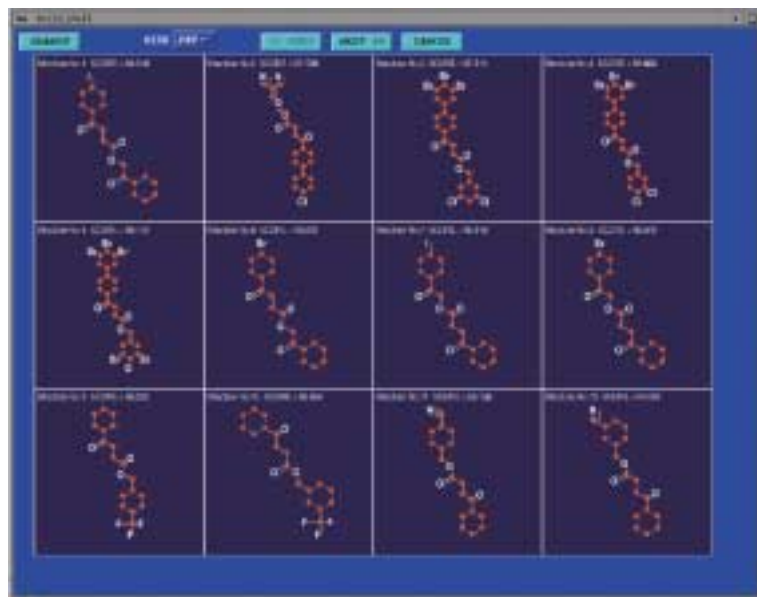
③ 完全構造となったものを取得して、そのスペクトルを予測し、入力スペクトルとの類似度を算出し、第 13 図に示す様式で候補構造を提案する。

Spec2D の実行の例を次に示す。第 3 表の入力デー

第 12 図 Spec2D システム概念図



第 13 図 Spec2D 出力例



第 3 表 Spec2D 実行例 (入力データ)

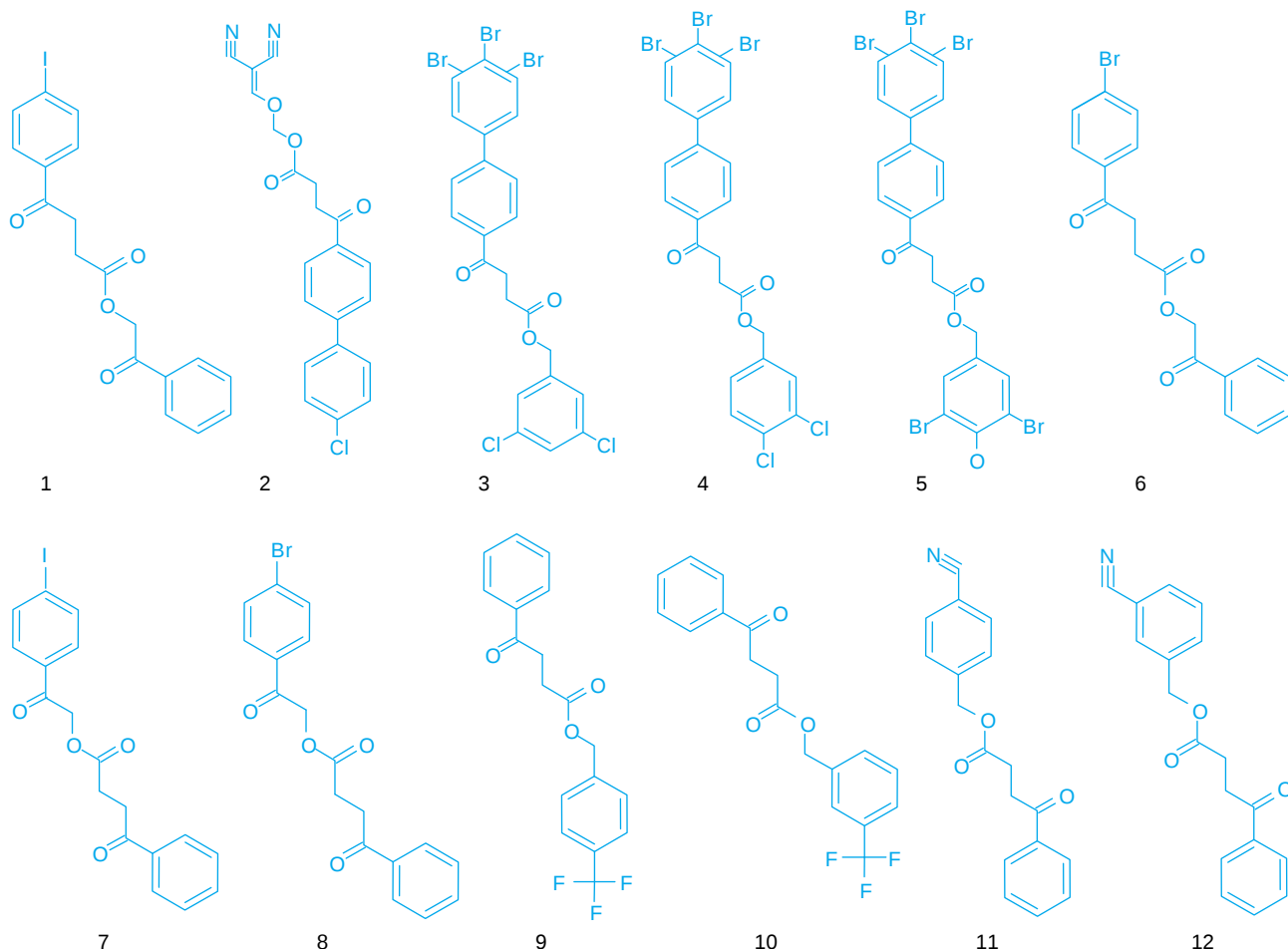
Number of Peaks = 7

Peak	Shift	プロトン数
1	2.970	2
2	3.400	2
3	5.330	2
4	7.470	3
5	7.640	2
6	7.780	2
7	8.000	2

Number of Cross Peaks = 3

No.	Peak1	Peak2
1	1	2
2	4	7
3	5	6

第 14 図 Spec2D 提案化合物の構造式 (一部)



タを用いて、実行を行った結果、48 化合物の提案があった。その出力例の画面は第 13 図に示したものである。対応する構造式を第 14 図に示すが、正解はもっとも評価点 (Score) の高い構造番号 8 であり、その他類似の構造が提案されていることがわかる。この場合の提案時間は約 40 秒であった。

Spec2D は、未知化合物の ^1H -NMR, H-H COSY スペクトルから、その候補構造を提案するシステムで、第三レベルに分類される構造提案型システムである。多様性のあるデータベースを構築し、それから誘導される知識ベースを用いることにより応用範囲の広いシステムとなる。そのため、次に述べるスペクトルデータベースの拡充を継続的に行っている。

3. スペクトルデータ収集・登録

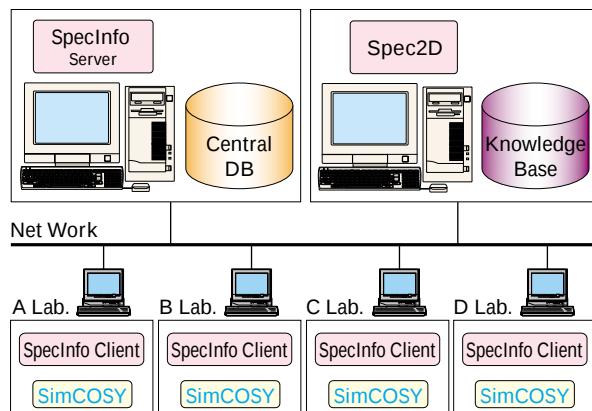
上記のシステムでは、基本的に知識ベースに部分構造が存在しない場合には、スペクトル予測や構造提案は不可能であるか、または誤差を伴う。多くのデータの集積とともに、部分構造の多様性を拡充することが、システムの適用範囲を拡大し、信頼性を高めることができる。多岐にわたる関連化合物の登録があるほど、システムの実用性をさらに向上させる

ことになり、自社関連化合物のデータの収集・登録の継続がきわめて重要である。有機合成研究所で登録体制を整備し、当社関連の化合物を、先に述べた自動 NMR 測定システムを活用し、NMR スペクトルを測定した後、スペクトルの各ピークと構造との対応付け (帰属) を行い、データベースへの登録を継続している。これらにより構造解析環境の整備・充実を図り、問題解決の迅速化、研究開発のスピードアップへの貢献を行うことができる。

4. 利用環境

有機合成研究所に UNIX のサーバーコンピュータを設置し、スペクトルデータベースシステム SpecInfo のサーバーを運用し、ライブラリー検索やスペクトル予測の機能を、クライアントを用いてイントラネットを通じ、全社的な規模で利用できる環境を整備している。また、Spec2D は UNIX 上で稼動し、ネットワークを通じての利用を可能としている。SimCOSY は、Windows で稼動するシステムで、共通のコンピュータや、研究者個人のパーソナルコンピュータにインストールし、容易に利用できる環境にある (第 15 図)。

第 15 図 構造解析システム利用環境



5. 今後の取り組み

当社では種々の構造解析システムを開発・運用し、全社的な利用環境の整備、普及活動を継続している。今後も以下の諸点に注力する予定である。

- ・ 自社および関連会社をも含め、開発、保有する化合物のデータベースへの登録を継続する。
- ・ 拡充したデータベースから知識ベースを再構築・改善し、システムの機能向上を図る。
- ・ 構造解析システムの全社的な普及をさらに推進し、業務の効率化を図る。

おわりに

以上、当社における NMR 分析の自動化、効率的運用の取り組みを紹介した。今後、NMR 集中測定体

制に関しては、2003 年春に予定される有機合成研究所の大阪工場地区移転により、測定件数の増加に伴う更なる効率的運用が期待される。また、スペクトルの自動解析においては、データベースの拡充と構造解析システムの全社的な展開による活用を積極的に進めて行く予定である。

研究開発における迅速化と効率化が強く望まれているなか、研究者が本システムを活用することにより、創造的な知的活動に、より一層専念することができるものと期待している。

引用文献

- 1) R. Neudert, M. Penk : *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 244(1996)
- 2) W. Bremser : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 247(1988)
- 3) 吉田 元二, 増井 秀行 : 住友化学誌, 1988-I, 54 (1988)
H. Masui, M. Yoshida : *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 294 (1996)
- 4) 増井 秀行 : 日化, 2000, 485(2000)
- 5) 増井 秀行 : 日化, 1999, 819(1999)
- 6) 増井 秀行 : *J. Chem. Software*, 7 65(2001)
- 7) 豊橋技術科学大学 船津公人助教授からソースコードの提供を受けた。
- 8) 増井 秀行 : 日化, 2001, 111(2001)
銅金 巖, 増井 秀行, 中井 清 : 住友化学誌, 1997-I, 73 (1997)

PROFILE



藤田 邦彦
Kunihiro FUJITA
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
グループマネージャー, 主席研究員



森本 真次
Shinji MORIMOTO
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
主席研究員



増井 秀行
Hideyuki MASUI
住友化学工業株式会社
有機合成研究所
工学博士

収束光顕微鏡

- 装置の開発と応用展開 -

住友化学工業(株) 石油化学品研究所
内 海 晋 也
藤 井 丈 志*
技術・経営企画室
美濃部 正 夫

Convergent Beam Optical Microscope —Development and Application of a New Microscope—

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Petrochemicals Research Laboratory
Shinya UTSUMI
Takeshi FUJII
Corporate Planning & Coordination Office
Masao MINOBE

For analyzing structures of various materials with certain regularity, we developed quite a new microscope, which we call a convergent beam optical microscope (CBOM). CBOM makes it possible to obtain both a diffraction (or scattering) pattern and a corresponding real space image of a sample using a convergent beam as illuminating light. By setting a suitable spatial filter on the diffraction pattern, we can obtain the corresponding real space image formed by the light passed through it.

In this report, we summarized principles, features, and applications of CBOM.

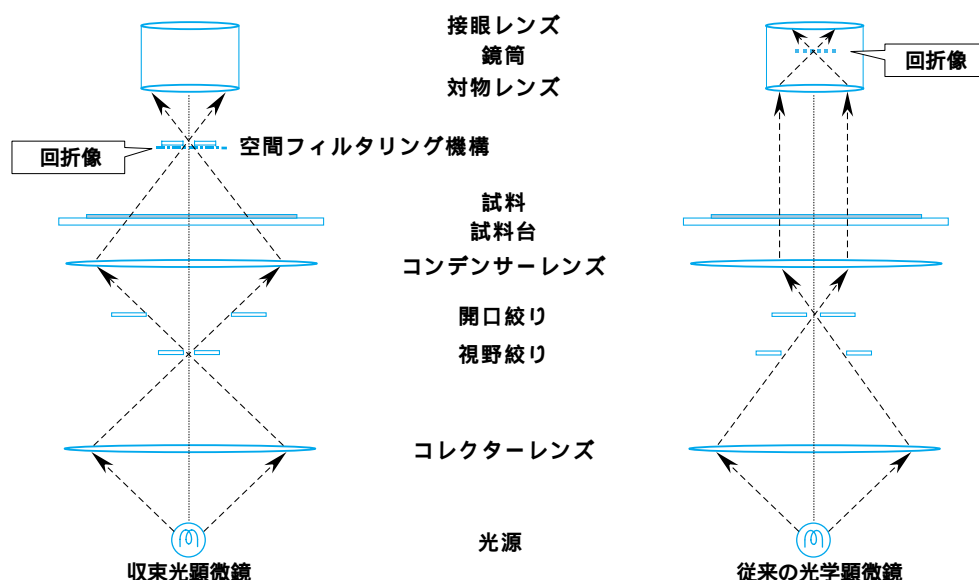
はじめに

独自の光学顕微鏡である収束光顕微鏡(Convergent Beam Optical Microscope ; CBOM)を開発している¹⁻⁶⁾。材料解析における顕微鏡観察の重要性は今更言うまでも無く、光学顕微鏡、電子顕微鏡ともに日常的に多用されている。これら顕微鏡では、その結像過程において光学像に加えて必ず回折像が形成され、とくに透過型電子顕微鏡の分野では、結晶などの試料について回折像と光学像の両像を同一視野内で観察することが容易にできるようになっている。さらに回折像の中から任意の回折スポットを選択することにより、特定の結晶方位を持つ領域の分布を観察することができ、材料の構造解析のための強力な手法となっている。しかし電子顕微鏡では構造のサイズが μm オーダー以上に大きくなると光学像の観察に困難が生じるようになり、通常このような構造の光学像の観察は光学顕微鏡を用いて行なわれる。このような大きな構造はたとえば樹脂成形品の外観の良否などと密接な関係を持っており、大きな構造の解析も重要である(木を見る

のと同時に森全体を眺めなければならない)。そのため光学顕微鏡で上記のような回折像と光学像の両像を用いた解析が可能となれば材料の構造解析のために有用な新たな手法となると期待される。しかしこれまで光学顕微鏡では回折像はあまり利用されてこなかった。これは、従来の光学顕微鏡では試料に平行光を入射するいわゆるケーラー照明法が用いられているが、平行光束を試料に照射して観察した場合、対物レンズの後側(即ち顕微鏡の鏡筒内部)に回折像が形成されるため、同じ対物レンズで回折像を観察するのが不可能であることによると考えられる。電子顕微鏡の場合は電磁レンズの特性を電氣的に変化させることができるため、結像に関与する光学系を回折像が観察できるように変化させることができたが、光学顕微鏡の場合はそのようなことは困難である。そこで我々は試料を照明する照明光学系に着目し、平行光ではなく収束光を照明光として用いることにより、結像光学系を全く変更することなしに回折像および光学像の両像を同一視野内で観察することが可能な収束光顕微鏡を開発した。本顕微鏡の原理、特徴について述べ、収束光顕微鏡で初めて解明された新規構造を中心に収束光顕微鏡について紹介する。

* 現職：(株)住化分析センター 千葉事業所

第1図 収束光顕微鏡および従来の光学顕微鏡の光学系



収束光顕微鏡とは

1. 原理

第1図に従来の光学顕微鏡と収束光顕微鏡の光学系の模式図を比較して示す。従来の光学顕微鏡では試料の照明光としてコンデンサーレンズで平行光とした光で照明しており(ケーラー照明)、回折像は対物レンズによって形成され、その位置は対物レンズの後側焦点面の位置である。しかしこの位置は対物レンズの後側であることから同じ対物レンズで回折像を観察することは不可能であった。一方、収束光顕微鏡では試料の照明光としてコンデンサーレンズで収束した収束光で照明しており、回折像はこの収束光によって形成され、その位置は収束点を含み光軸に垂直な面(以下、回折像面と称す)の位置である。収束点を試料と対物レンズの間に置かれるよう照明光を入射するので、回折像面も試料と対物レンズの間に形成される。従って、対物レンズの照準を回折像面に合わせることで回折像を観察することができるし、また対物レンズの照準を試料面に合わせることで従来の光学顕微鏡と同様に光学像を観察することができる。以上のように、収束光顕微鏡では対物レンズの照準の位置を変化させるという簡便な操作だけで同一視野内の回折像と光学像の両像を観察することができる。

2. 収束光顕微鏡から得られる情報

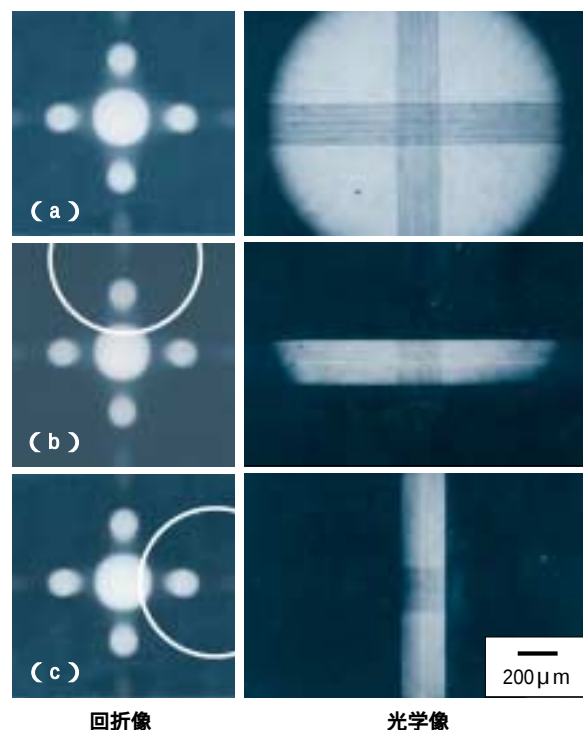
収束光顕微鏡の特徴を、以下に実例をあげながら説明する。

(1) 回折像の観察

収束光顕微鏡の最も大きな特徴のひとつは、上記のように光学像と回折像の両像を試料の同一視野内

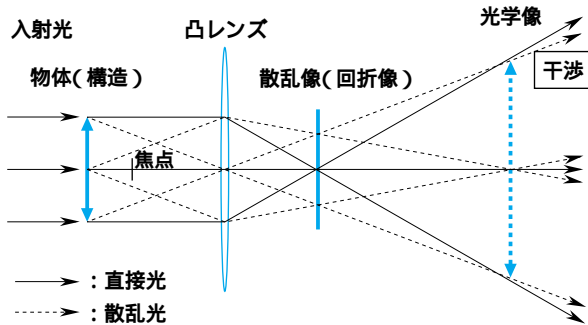
第2図 選択した回折光による構造の抽出

- (a) 空間フィルターを使用しなかった。
 (b) 円形の開口を持つ空間フィルターにより上方の回折光を選択した。
 (c) 円形の開口を持つ空間フィルターにより右方の回折光を選択した。



で観察できることである。回折像と光学像は互いに等価であり、試料中の構造のサイズおよび形状によりさまざまな回折像を形成する。しかし、従来は光学像と回折像はそれぞれ光学顕微鏡と光散乱装置といった異なる装置で別々に測定されていた。同一視野内の回折像をその光学像と対応させて測定することは収束光顕微鏡によって初めて可能になったといえる。第2図(a)に収束光顕微鏡により回折像が観察されて

第3図 凸レンズによる結像



いることを示す例をあげる。これは間隔 $10\mu\text{m}$ で上下および左右の方向を持った規則構造を収束光顕微鏡で観察したものである。規則構造の方向に対応した4つのスポットが観察された。第2図(b)(c)については(3)で説明する。

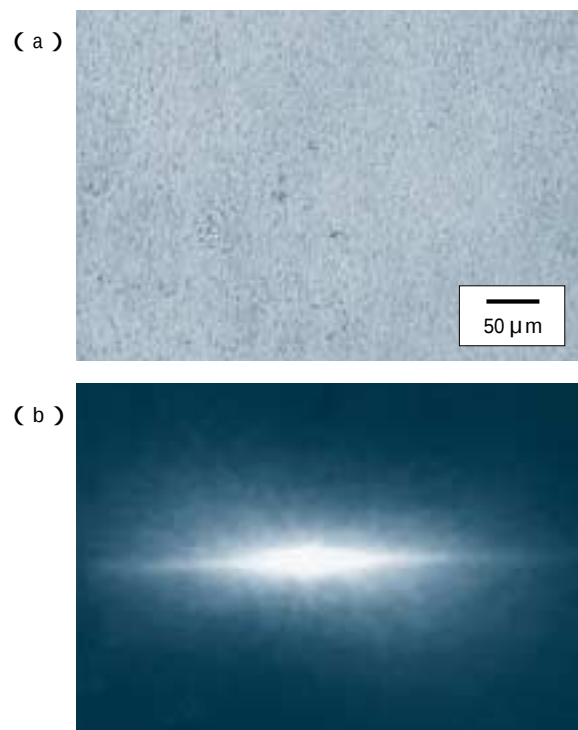
(2) 全体構造の観察

回折像を観察できることの大きなメリットは試料の構造全体の平均的な特徴を把握できることである。光学像と回折像の関係を、よく知られた凸レンズを用いた結像スキームで表したものが第3図である(この図では凸レンズに平行光が入射した場合を示しているが、試料と光学像・回折像との関係は収束光法の場合も同じである)。試料の一点から出た光はレンズによって再度集められ、干渉によって光学像を形成する。また試料の各点からある一方向に回折された平行光は、レンズによって後焦点面で一点に集束し、回折像を形成する。従って、光学像の一点は試料の一点と対応するのに対し、回折像の一点は試料全体の構造と対応する。つまり光学像は微小な部分構造の知見を与えるのに対し、回折像は視野全体の平均構造の知見を与えることになる。従って回折像と光学像とは相補的な関係にあり、両像から初めて構造についての総合的な情報が得られるといえる。第4図に液晶ポリマーフィルムの観察例を示す。回折像から、光学像における上下方向に異方性を持った構造が存在することが分かるが、このことは光学像からは見出すことは困難である。

(3) 構造の抽出

収束光顕微鏡では回折像と光学像の両像を観察できることを利用し、透過型電子顕微鏡と同様に特定構造の分布を抽出して観察することができるようになった。すなわち、回折像の一部をピンホール等の開口で制限したのち光学像を観察すれば、透過した回折光の原因構造が明るいコントラストとして可視化される。さらに透過する回折光を選ぶことにより、目的に応じた構造を選択的に可視化することができる。この

第4図 液晶ポリマーフィルムの収束光顕微鏡による光学像(a)および回折像(b)



方法を空間フィルタリングという。空間フィルターとしてはピンホール等の開口のほかにNDフィルターや、透明な板の一部に光を透過しない膜をコートしたもの等を用いることができる。

第2図(b)(c)に観察例を示す。第2図(b)の光学像は、第2図(a)に示した回折像の4つのスポットの中から上方のスポットのみをピンホールで選択し、試料に照準を合わせることにより観察された光学像である。上方の回折スポットにより左右方向の規則構造のみ抽出されて観察される。同様に右方のスポットのみを選択することにより、上下方向の規則構造のみ抽出されて観察される(第2図(c))。

(4) 回折像の拡大・縮小

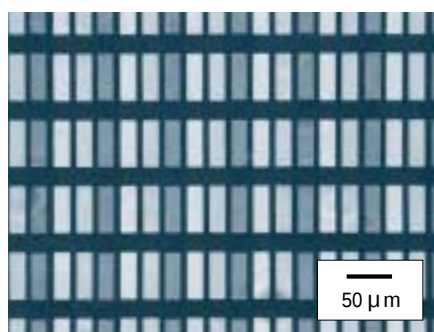
収束光顕微鏡の特徴のひとつとして、回折像の大きさを任意に変えることが出来ることが挙げられる。収束光顕微鏡においては(一次の)回折像の大きさ s は、簡単な計算により

$$s = \lambda d / b$$

と求められる。ここで b は散乱体のサイズ、 d は試料面と収束点との距離、 λ は波長である。従って試料面と収束点との距離を変えるだけで任意の大きさの回折像を得ることができる。通常試料面と収束点との距離はコンデンサーレンズの位置を変化させることにより連続的に変えられるので、回折像の大きさも連続的に変化させることができる。回折像の大きさを変化させることは、X線回折等の回折像の測定におけ

るカメラ長を変化させることに相当する。X線回折等においては、測定しようとする構造のサイズが大きいときはカメラ長を長くして回折像の大きさを大きくすることにより回折角の小さな範囲を測定し、逆に構造のサイズが小さい時はその逆の操作を行う。このように回折像の観察において構造のサイズに応じた

第5図 試料面と収束点との距離による回折像の大きさの変化(試料: カラーフィルター)



光学像



1.8mm



12.3mm



33.7mm

適切な大きさの回折像を得ることは重要である。収束光顕微鏡では試料面と収束点との距離がカメラ長に相当し、これを変えることによって観察する構造のサイズに応じた最適な大きさの回折像が得られる。一方、従来の光学顕微鏡においては対物レンズの焦点距離がカメラ長に相当し、カメラ長は焦点距離に固定されるため得られる回折像の大きさを変化させることができない。つまり所望の大きさの回折像を得ようとすればそれに応じた焦点距離のレンズを多数準備しなければならない。

第5図にカラーフィルターの観察例を示す。試料面と収束点との距離1.8mmの場合は、回折スポットは不明瞭であり構造周期を求めることは困難であるが回折像の全体像を把握することができる。一方、試料面と収束点との距離33.7mmでは回折像の全体を把握することは困難であるがスポットが明瞭に観察され、スポット間距離から構造周期を求めることができる。

(5) 焦点深度・コントラスト

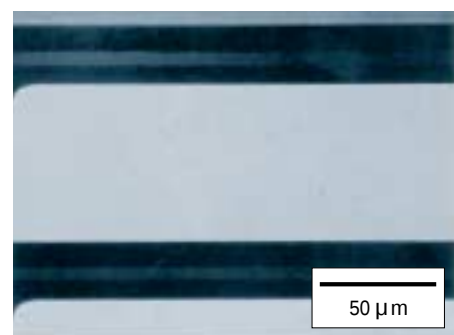
収束光顕微鏡法では焦点深度が深くコントラストの高い光学像が得られる。これは照明光として収束光を用いているので、従来のケーラー照明の場合の開口絞りを極限まで絞った場合に対応するためと推定される。第6図はカラーフィルターの表面をケーラー法と収束光法で観察した例である。収束光法では画素表面の顔料の分散状態が明瞭に認められる。また、ブラック上にはオーバーコート層の凹みによるストリークが観察されるがこれはケーラー法では困難である。

第6図 収束光顕微鏡によるカラーフィルターの観察例

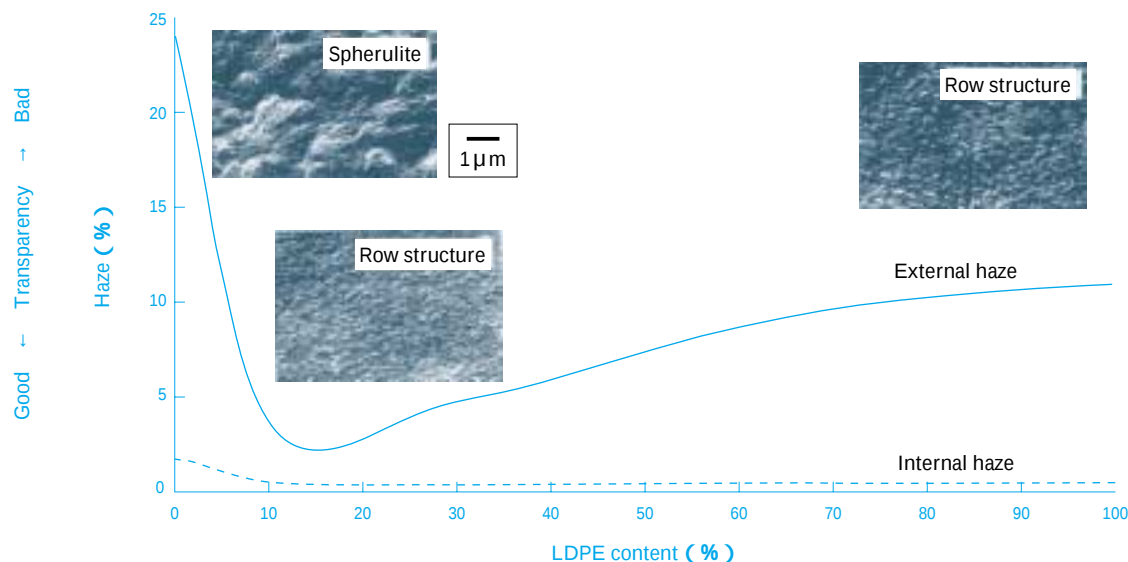
ケーラー法



収束光法



第7図 LLDPE / LDPEブレンド系インフレーションフィルムのヘイズとLDPE含量との関係



3. 応用例

(1) ポリエチレンフィルムの新規に観察された表面構造と透明性

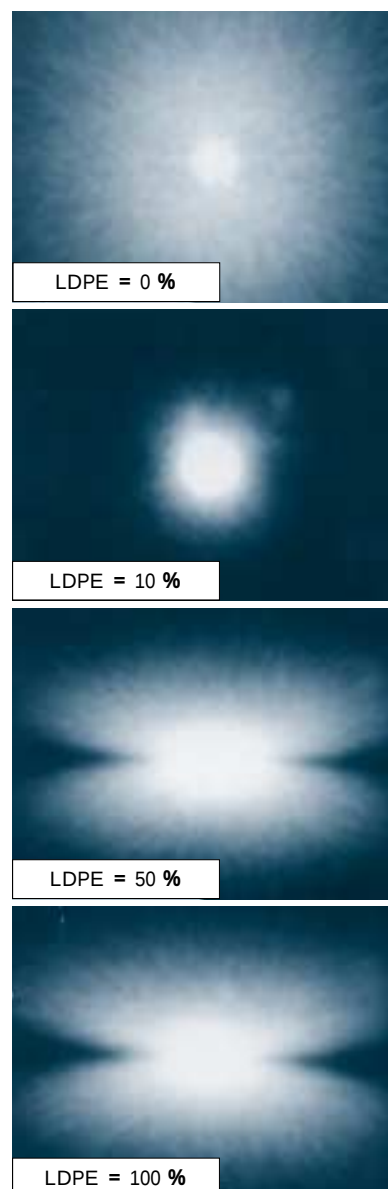
収束光顕微鏡の特徴を利用することにより、光散乱パターンとそれを与える規則構造をそれぞれ回折像と光学像として直接関連づけて観察し、フィルムの透明性を悪化させる原因となる形態について検討した。

第7図に直鎖状低密度ポリエチレン(LLDPE)/高圧法低密度ポリエチレン(LDPE)ブレンド系インフレーションフィルムのヘイズとLDPE含量との関係を示す。ヘイズはフィルムの透明性を表す物性値で、表面構造に由来する外部ヘイズと内部構造に由来する内部ヘイズからなり、小さな値ほど透明性が良いことを示す。LLDPE/LDPEブレンド系インフレーションフィルムのヘイズは外部ヘイズが大部分を占めるとともに、LDPE含量に依存し、ある含量(10～20wt%)で極小値を示す。LDPE含量がこの量より低含量であっても高含量であってもヘイズが大きくなり透明性は悪化する。LDPE低含量領域におけるヘイズ増大は球晶の形成が主原因であることを走査型電子顕微鏡(SEM)観察により明確にしたが、高含量領域におけるヘイズ増大については、SEMによる形態解析からはヘイズが極小値を示す含量における形態と同様のロウ構造を形成しておりその原因を明らかにできなかった。LDPE高含量領域におけるヘイズ増大の原因を明確にすることを目的に、収束光顕微鏡を用いてLLDPE/LDPEブレンド系インフレーションフィルムの形態解析を行った。

LDPE含量の異なるLLDPE/LDPEブレンド系インフレーションフィルムを従来の光学顕微鏡で観察した結果、とくにヘイズと関連した構造は観察されなかった。

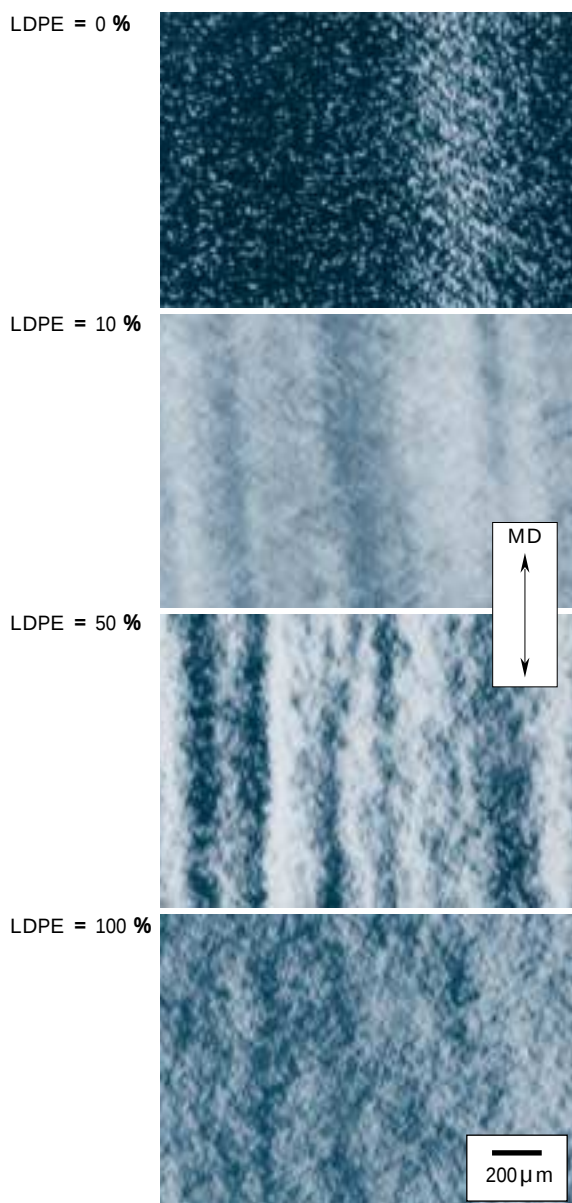
第8～11図にLDPE含量の異なるLLDPE/LDPEブレンド系インフレーションフィルムを収束光顕微鏡で観察した結果を示す。第8図よりLDPE含量50wt%

第8図 LLDPE / LDPEブレンド系インフレーションフィルムの収束光顕微鏡による回折像



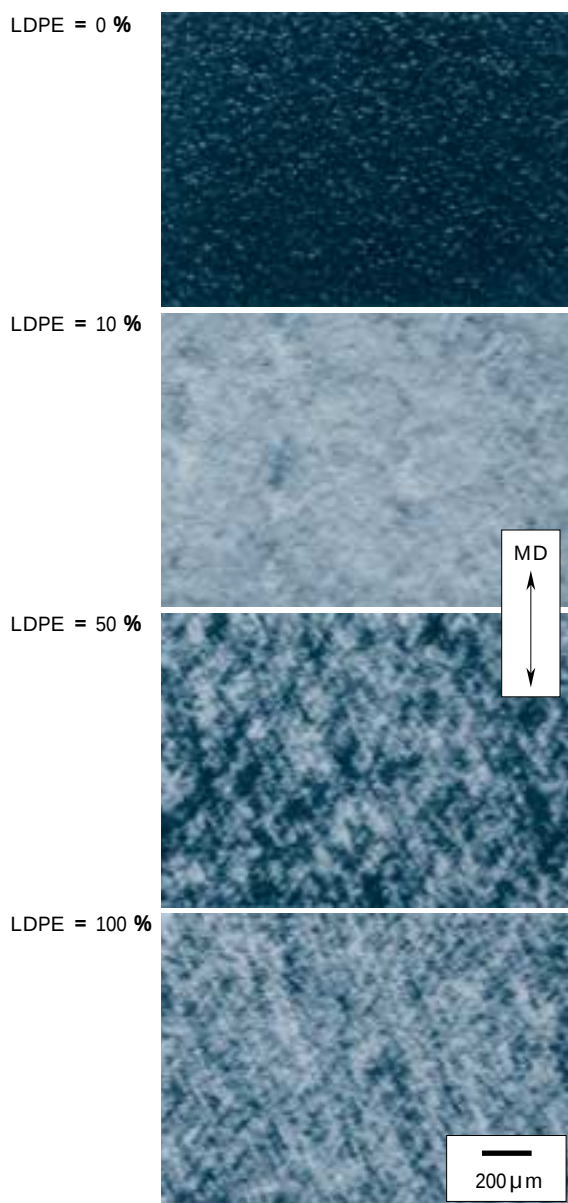
第 9 図 LLDPE / LDPE ブレンド系インフレーションフィルム
の収束光顕微鏡による光学像

円形開口を持つ空間フィルターにより、右方の
回折光を選択し、それにより光学像を形成した。



第 10 図 LLDPE / LDPE ブレンド系インフレーションフィルム
の収束光顕微鏡による光学像

円形開口を持つ空間フィルターにより、上方の
回折光を選択し、それにより光学像を形成した。



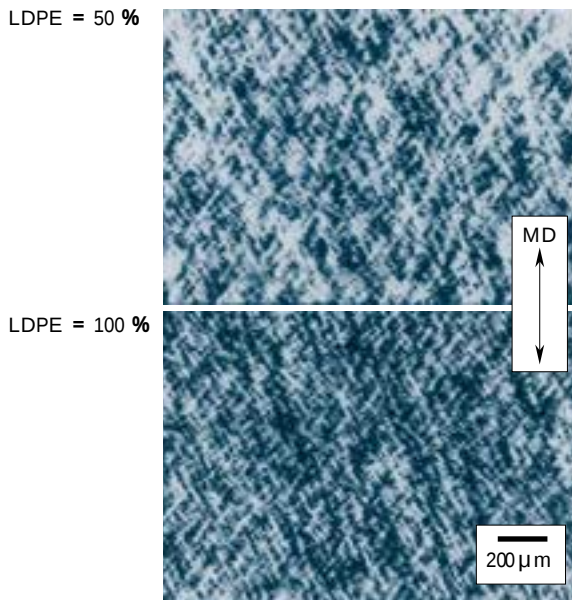
以上において特異的な回折像を示すことが分かった。
ここでフィルムの引き取り方向を MD と表わす。

第 8 図において回折像を形成した回折光のうち、右
方の回折光による光学像を収束光顕微鏡により観察し
た結果を第 9 図に示す。ほぼすべての含量においてフ
ィルムの MD に平行な縞状の構造を見出した。本構
造を本報では縦縞構造と呼ぶこととする。フィルム
を屈折率の近い液体であるフタル酸ジメチル中に封入
して表面からの回折が生じないようにして観察するこ
とにより回折光が観察されなくなったことから、本構
造はフィルムの内部にあるのではなく表面に生じた凹
凸であると考えられる。

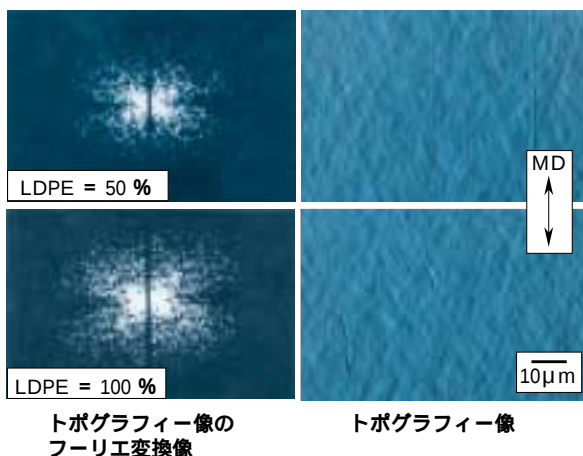
縦縞構造は LDPE 含量 50wt % においてもっとも明
瞭であり、LDPE 含量がそれより低含量でも高含量
でも不明瞭であった。これはヘイズ増大の傾向とは異
なる。また、本構造の方向に対応する回折光は回折
像にほとんど現れておらず、本構造はフィルムのヘイ
ズ増大に大きな寄与はしていないものと考えられる。

一方、第 8 図において回折像を形成した回折光の
うち、上方の回折光による光学像を収束光顕微鏡に
より観察した結果を第 10 図および第 11 図に示す。特
異的な回折像を示した LDPE 含量 50wt % 以上のフ
ィルムにおいて、MD に対して左右対称に傾いた網目
状の構造を見出した。本構造を本報では網目状構造

第 11 図 第10図の網目状構造を画像処理により強調したもの



第 12 図 LLDPE / LDPE ブレンド系インフレーションフィルムのAFMによるトポグラフィー像(右)およびそのフーリエ変換像(左)



と呼ぶこととする。第 11 図は網目状構造を明瞭に表すため、第 10 図のうち、LDPE 含量が 50wt % 以上のものについて画像処理によって反転処理および強調処理を行なったものである。回折像と網目状構造の方向が対応することから、LDPE 含量 50wt % 以上における上記の特異的な回折像は網目状構造により生じたものと考えられる。また、回折像に見られるように可視光が大きな回折角でも強く回折されていることから、網目状構造の形成が LDPE 含量 50wt % 以上におけるヘイズの増大をもたらし、透明性を悪化させたものと考えられる。本構造についても、フィルムをフタル酸ジメチル中に封入した条件では回折光が観察されず、フィルム表面に生じた凹凸であると考えられる。

第 11 図に対応させて、第 12 図に原子間力顕微鏡

(AFM) によるトポグラフィー像およびそのフーリエ変換像を示す。フーリエ変換像は収束光顕微鏡による回折像と類似したパターンを示した。収束光顕微鏡とは全く原理を異にする AFM から、表面凹凸として網目状構造が存在することを確認した。

以上の網目状構造および縦縞構造は通常の光学顕微鏡では観察されず、新規収束光顕微鏡を用いて初めて観察されたものである。

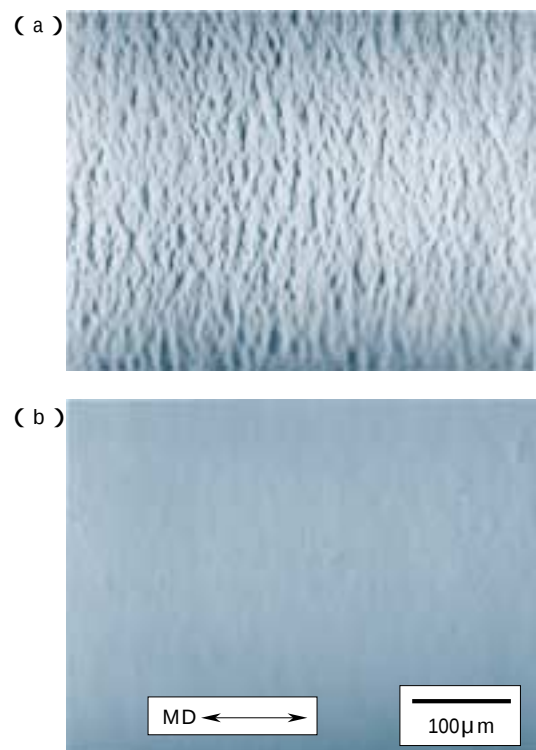
(2) ポリエチレンのキャピラリー溶融押し出しストランド表面構造の観察

溶融樹脂を直径 1mm 前後の細い管から押し出したとき、押し出されたストランド表面には微細な凹凸による構造が形成される。ストランド表面微細構造の押し出し条件による変化を観察することは、フィルムなどの押し出し成形品の外観を制御する因子を知るうえで有用である。しかし、得られたキャピラリーストランドの表面微細構造をストランド表面の広範囲にわたって観察することは、通常の光学顕微鏡やレーザー顕微鏡、原子間力顕微鏡では困難であった。また、収束光顕微鏡を用いて空間フィルタリングによる観察を試みたが、ストランドの円筒形状による回折光が大部分であり、その中に埋もれた表面微細構造による回折光を選択することは困難であった。

そこで種々検討したところ、収束光顕微鏡におい

第 13 図 LDPE キャピラリー押し出しストランド表面の収束光非対称照明法による観察

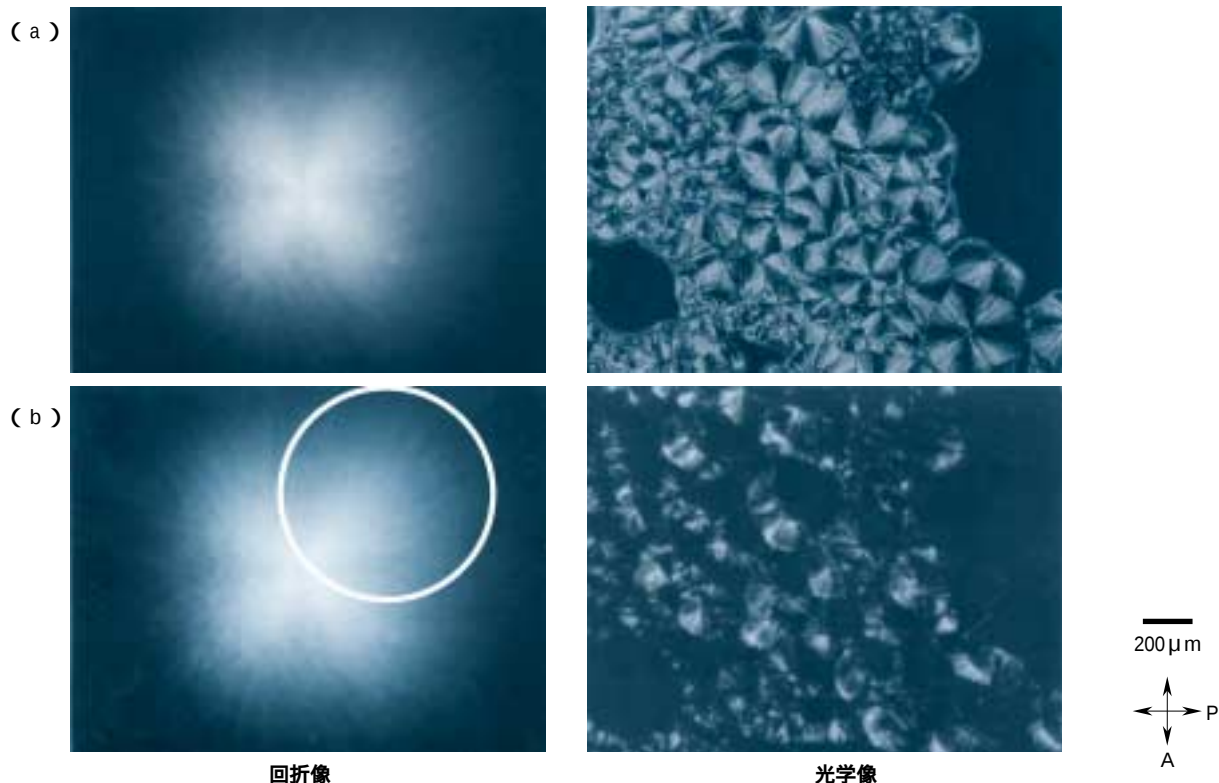
(a) 凹凸の大きいもの、(b) 凹凸の小さいもの



第 14 図 PP 等温結晶化フィルムの収束光偏光顕微鏡法による回折像(左)および光学像(右)

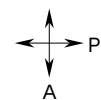
(a) 空間フィルターを使用しなかった。

(b) 円形の開口を持つ空間フィルターにより、右上方向の回折光を選択して、光学像を形成した。



回折像

光学像

200 μ m

て遮蔽板で一部を遮蔽した照明光を照射し、さらに試料面と収束点との距離を調整することにより、ストランドの円筒形状の影響をあまり受けることなく表面微細構造と思われる像が観察されることが分かった(第13図)。第13図において、表面微細構造はMDに垂直な方向性を持つことが観察される。また熔融特性の異なるLDPEについて、同じ条件で押し出したストランドを観察したところ、ストランドの表面微細構造が異なることが観察された。本観察法をここでは収束光非対称照明法と称する。本観察法により、ストランド表面微細構造に与える押し出し条件やポリエチレンの分子構造の影響を詳細に検討することができると考えられる。

(3) ポリプロピレンの小角光散乱と球晶構造

収束光顕微鏡は偏光顕微鏡、位相差顕微鏡など他の測定手法への展開も可能である。第14図に収束光顕微鏡を偏光顕微鏡に適用した例を示す。光路中に偏光子(P)と検光子(A)を互いに直交するように挿入し、等温結晶化によって形成されたポリプロピレンの球晶を観察した。なお、偏光子は光源と試料の間に、検光子は試料と接眼レンズの間に挿入した。その結果、回折像には球晶の小角光散乱(SALS)パターンとして観察される四葉のクローバー型のパターンが観察

された。さらに光学像は回折像で選択した回折光に対応して変化することが観察された。球晶構造とSALSパターンとの関連を究明するための有効な方法となるものと期待される。

おわりに

以上述べたように、収束光顕微鏡は従来の光学顕微鏡にない多くの特徴を有している。とくに、「光学オーダーの構造と顕微鏡観察とを結びつける」という意味で有力な構造解析法に発展するものと考えている。

今後も製品開発のスピードアップに貢献すべく、製品開発のために真に必要な構造解析技術の開発・向上を行なっていきたいと考えている。

引用文献

- 1) 美濃部 正夫, 内海 晋也, 白神 昇: 日本電子顕微鏡学会第57回学術講演会発表要旨集, p.40 (2001)
- 2) 内海 晋也, 美濃部 正夫, 藤井 丈志: 日本電子顕微鏡学会第57回学術講演会発表要旨集, p.41 (2001)
- 3) S. Utsumi, M. Minobe, T. Fujii: 14th. Interna-

tional Symposium on Polymer Analysis and Characterization, June 6 - 8, 2001, Nagoya, p.91

4)内海 晋也, 藤井 丈志, 美濃部 正夫: プラスチック成型加工学会第9回秋季大会 成型加工シンポ

ジア 01, p.135(2001)

5)美濃部 正夫, 内海 晋也: 第6回高分子分析討論会要旨集, p.65(2001)

6)美濃部 正夫, 内海 晋也: 日本電子顕微鏡学会第58回学術講演会発表要旨集, p.198(2002)

PROFILE



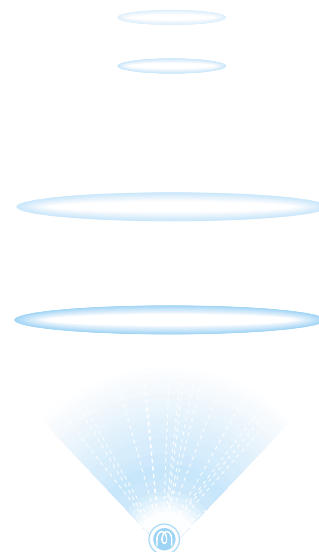
内海 晋也
Shinya Utsumi
住友化学工業株式会社
石油化学品研究所



美濃部 正夫
Masao Minobe
住友化学工業株式会社
技術・経営企画室
研究主幹



藤井 丈志
Takeshi Fujii
株式会社住化分析センター
千葉事業所
副技師長



殺虫性ピリジルピリドン系化合物の発見とその有機化学的展開

住友化学工業株式会社 農業化学品研究所

坂本 典保
松尾 憲忠

Discovery of Insecticidal Pyridyl-pyridone Compounds and Development of their Organic Chemistry

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Agricultural Chemicals Research Laboratory

Noriyasu SAKAMOTO

Noritada MATUO

In our research to find new pesticides, we found out a novel compound, [1(2*H*)-3,3'-dichloro-5,5'-bis(trifluoromethyl)-2'-bipyridin]-2-one, showed insecticidal activity, which was isolated as an unusual by-product during the reaction of 2,3-dichloro-5-trifluoromethylpyridine with sodium acetate. This result prompted us to apply some structural modifications to the compound to yield several promising compounds. We developed an efficient synthetic method for their compounds, and moreover, we could find, during the above modifications, some interesting chemical reactivities of them and a new perfluoroalkylation reaction.

はじめに

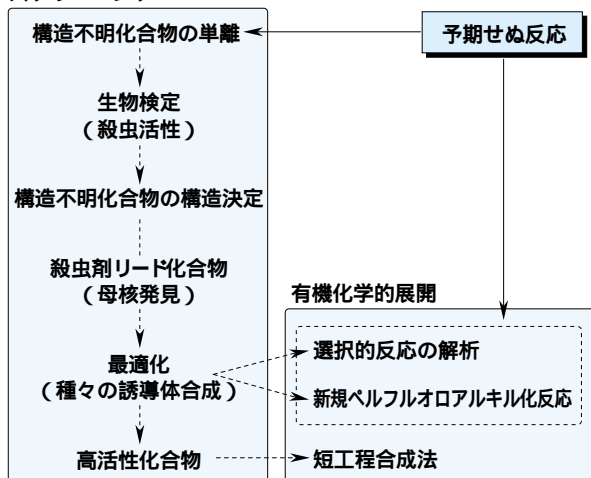
新しい農薬の創製は、最初の出発点となるリード化合物を見出すことから始まる。その方法は種々存在するが、よく用いられる方法としては天然物や既存活性物質をリードとして構造修飾する方法、コンピュータを用いて分子設計する方法などがある。また最近では絨毯爆撃式に化合物を合成するコンビナトリ

アル合成もよく用いられるようになってきた。これらの方法は、ターゲット化合物を合目的に合成していくが、極めてまれに副生成物が予想しなかった生物活性を示すことがある。

本稿では、偶然に得られた構造不明化合物の単離、構造決定をきっかけに、新しい殺虫剤リード化合物ピリジルピリドン([1(2*H*)-2'-Bipyridin]-2-one)系骨格を発見したこと、この母核から最適化された高活性化合物の短工程合成法、さらにはこの最適化過程(種々の誘導体合成)において得られた選択的反応の解析や偶然に見つかった新規ペルフルオロアルキル化反応についても紹介する(第1図)。

第1図 ピリジルピリドン系化合物のスクリーニングとその有機化学的展開

スクリーニング

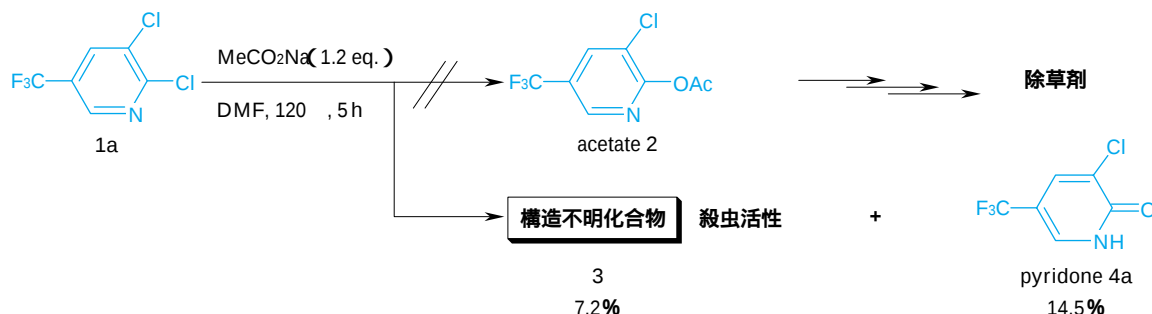


ピリジルピリドン系殺虫剤のスクリーニング

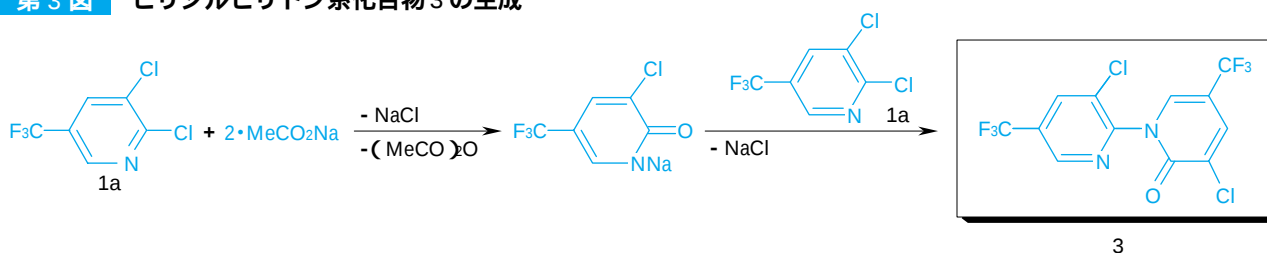
1. 母核の発見

医農薬分野では、複素環化学やフッ素化学を駆使した構造展開は新規薬剤開発の重要な手段になっている。我々も容易に入手できる含フッ素複素環原料である2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(1a)¹⁾を用いて活性化合物の探索を行っていた。ある時、原料1aに酢酸ナトリウムを反応させて除草剤探索に必要なアセタート体2を得ようとしたところ、目的物のアセタート体2は全く得られず構造不明

第2図 構造不明化合物3の単離



第3図 ピリジルピリドン系化合物3の生成

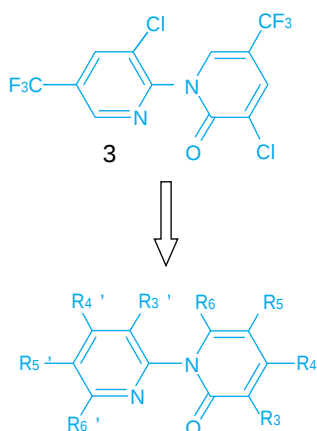


化合物3とピリドン体4aが得られた(第2図)。この構造不明化合物はチャパネゴキブリ等に高い致死効力を有することが判明したため構造解析を行った。¹H NMR、¹⁹F NMR、¹³C NMR、IR等の各種スペクトル分析により、この活性化合物は新規なピリジルピリドン3であると推定され、最終的にはX線結晶構造解析によりその構造を確定した。化合物3はピリドン4aのナトリウム塩を経て生成したものと推定される(第3図)。

2. リード化合物からの展開(誘導体の合成)

化合物3をリードとし、殺虫活性を向上させるべく種々の誘導体の合成に着手した。以下に両環上の置換基変換(第4図)に着目して検討した合成結果を報告する(第1-3表、第8図)。

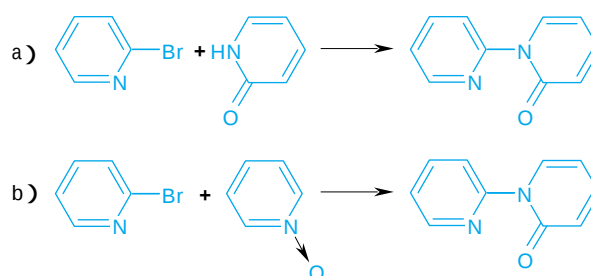
第4図 構造変換



(1) ピリジルピリドン誘導体の合成

ピリジルピリドン骨格の一般合成法としては、a) ハロピリジンとピリドン化合物の反応、b) ハロピリジンとピリジンN-オキシドとの反応が報告されている(第5図)³⁾。

第5図 ピリジルピリドン骨格の一般合成法



K. Takeda, K. Hamamoto, and H. Tone : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 72, 1427 (1952)

置換基に多様性がもたせられることや原料入手事情を考慮し、a)の反応を中心に種々の誘導体を合成した。ハロピリジン類1とピリドン類4の反応を検討した結果、3位置置換ピリドンではN-ピリジル化が選択的に起こることが確認された(第1表)。

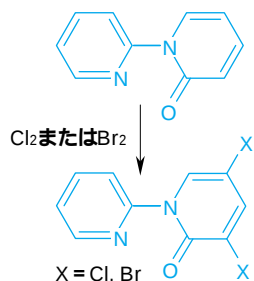
(2) 置換反応を利用した誘導体の合成

① 求電子置換反応による合成

ピリジルピリドン化合物の置換反応としては、ピリドン環の3および5位への塩素または臭素による求

第 1 表 誘導体の合成 I

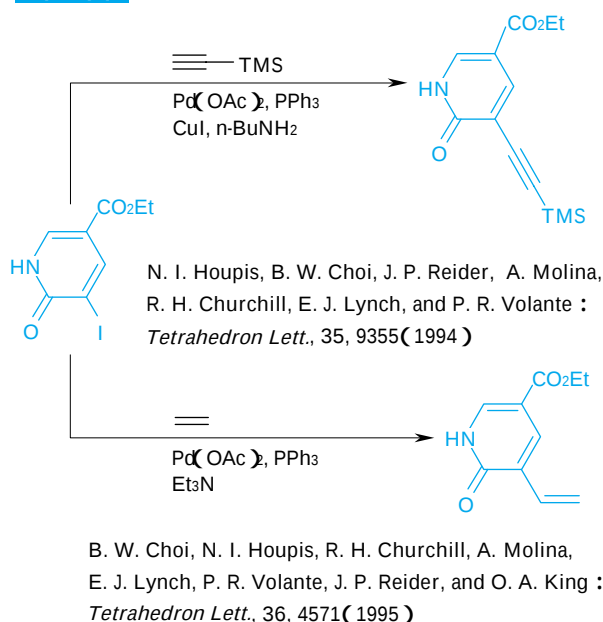
Run	Pyridine 1 (eq.)	Pyridone 4	Conditions	Pyridyl-pyridone	Yield / %	Bipyridyl ether	Yield / %
1	 1a(1.05)	 4a	K ₂ CO ₃ 120 °C, 24 h	 3	65.0	Not detected	
2	↑ (1.05)	 4b	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 3 h	 5	27.7	 6	35.8
3	↑ (1.09)	 4c	NaH, DMF 100 °C, 3 h	 7	34.2	 8	47.5
4	↑ (1.05)	 4d	NaH, DMF 100 °C, 3 h	 9	64.0	Not detected	
5	 1b(1.40)	 4a	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 3 h	 10	20.5	↑	
6	 1c(1.50)	↑	NaH, DMF 140 °C, 8 h	 11	58.0	↑	
7	 1d(1.10)	↑	NaH, DMF 100 °C, 24 h	 12	78.0	↑	
8	 1e(1.20)	↑	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 8 h	 13	41.0	↑	
9	 1f(0.95)	↑	NaH, DMF 100 °C, 24 h	 14	76.0	↑	
10	 1g(1.05)	↑	K ₂ CO ₃ 120 °C, 24 h	 15	53.0	↑	
11	 1h(1.0)	↑	NaH, DMF 100 °C, 12 h	 16	74.0	↑	
12	 1i(1.0)	↑	NaH, DMF 50 °C, 48 h	 17	74.0	↑	

第6図 ピリジルピリドン化合物の求電子置換反応⁴⁾

F. Ramirez and P. W. von Ostwalden :
J. Pharm. Soc. Jpn., 81,156(1959)

第2表 誘導体の合成 II

Run	Starting material	Condition	Product	Yield(%)
1		Cl ₂ , AcOH 0 → 24, 48 h		50.0
2	↑	Br ₂ , AcOH 0 → 24, 24 h		52.0

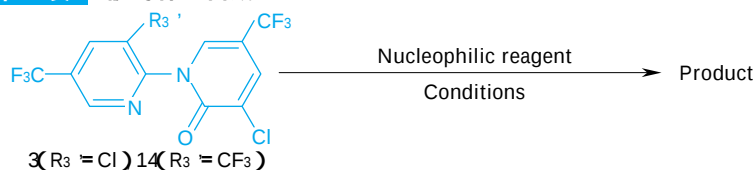
第7図 3-ハロピリドン化合物の置換反応^{5,6)}

電子置換反応が知られている(第6図⁴⁾)。化合物5を用いて、ピリドン環の3および5位へのハロゲン化を行った(第2表)。

② 求核置換反応による合成

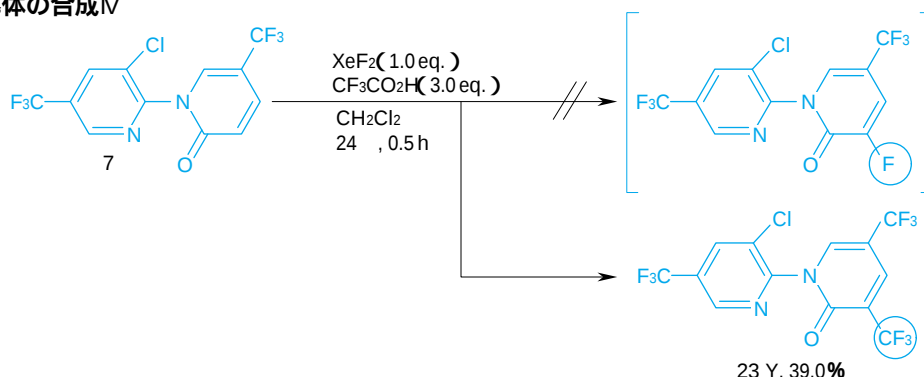
3-ハロピリドンの求核置換反応は、TMS アセチレンやエチレンをパラジウム触媒存在下で反応させる Sonogashira 反応⁵⁾や Heck 反応⁶⁾のみが報告されている(第7図)。化合物3や14のようにピリドン環のカルボニル基により活性化された3位の炭素原子は、KCN、KFなどの種々の求核剤と容易に置換反応が進行(第3表)し、対応する3-シアノおよび3-フッ化ピリドン体が生じるものと予想された。KCNの場合は予想通り3位の塩素原子がシアノ基で置換された化合物20および21を与えたが、KFの場合では、予想に反してピリドン環の3位ではなく、ピリジン環の3位の塩素原子がフッ素原子と置換された化合物22が選択的に生じることが判明した。化合物20および22の構造はX線結晶構造解析により確定した。

第3表 誘導体の合成 III



Run	Starting material	Reagent	Condition	Product	Yield(%)
1	3	KCN (1.0 eq.)	DMSO 25, 12 h		20 71.0
2	14	KCN (1.0 eq.)	DMSO 25, 24 h		21 72.0
3	3	KF (2.0 eq.)	DMSO 120, 5 h		22 40.0

第8図 誘導体の合成IV



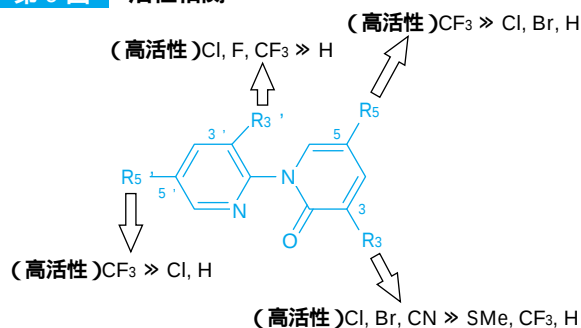
③ 新規トリフルオロメチル化反応

求核置換反応によるピリジルピリドン化合物3の3位へのフッ素原子の導入が予想外の位置選択性を示したため、化合物7を用いてピリドン環の3位への直接フッ素化反応を、既知の条件であるXeF₂-CF₃CO₂Hを用いて試みた。ところがフッ素原子が導入された化合物は全く得られず、意外にもピリドン環の3位にトリフルオロメチル基が導入された化合物23が得られた(第8図)。この新規トリフルオロメチル化反応の考察およびペルフルオロアルキル化反応への展開については後述する。

3. 誘導体の殺虫活性

次にゴキブリに対する殺虫活性を指標としてスクリーニングを行った結果について述べる。ピリジルピリドン系化合物の既知合成法並びに新しい反応を駆使してこれまで百数十点以上の化合物を合成した。活性の強さは両方の環の3, 5位及び3', 5'位の電子吸引性置換基に大きく依存すること、活性発現のためには両方の環の5及び5'位にそれぞれトリフルオロメチル基が必須であることが示唆された²⁾(第9図)。

第9図 活性相関



チャバネゴキブリ及びイエバエに対して高い殺虫効力を示した化合物の試験結果を第4表に示す。さらに他の害虫への効力やゴキブリに対する実用試験の検討より、化合物3および20が開発候補化合物として

第4表 ピリジルピリドン誘導体の殺虫活性

化合物	R ₃ '	R ₃	殺虫活性 ^{*1}	
			チャバネゴキブリ (0.2% ^{*2})	イエバエ (500ppm ^{*2})
3	Cl	Cl	4	4
9	Cl	Br	4	4
20	Cl	CN	4	4
22	F	Cl	4	4
14	CF ₃	Cl	4	4

*1: 4(100% 死虫率) 3(90 - 99%) 2(60 - 89%)
1(30 - 59%) 0(0 - 29%)

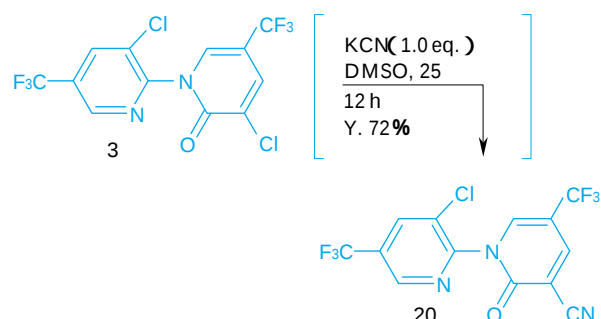
*2: 活性成分(化合物)の濃度

選択された。リード化合物自身が開発候補として選ばれ、実用試験でも対照剤を上回る効力を示したことは極めて異例のことである。

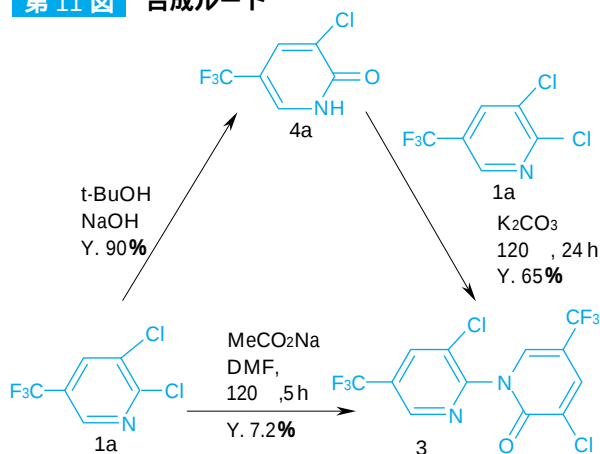
4. 短工程合成法の開発⁷⁾

次に選抜化合物3および20の合成法の検討を行った。ピリドン環の3位にシアノ基を有する化合物20は、塩素原子置換体3より収率72%にて合成することができる(第10図)。前述のように、この塩素原子置換体3は2つのルートによりその生成が確認されて

第10図 高活性化合物3および20



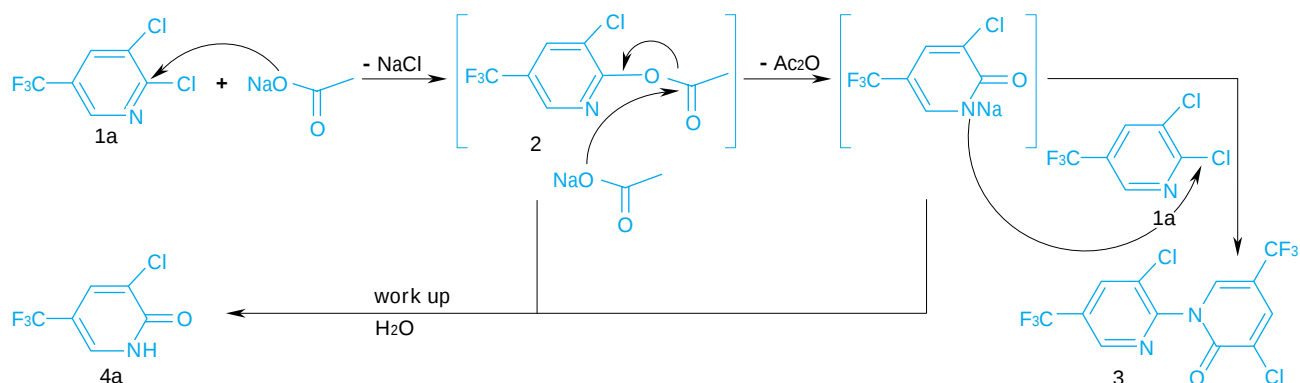
第11図 合成ルート



第5表 酢酸ナトリウムの影響

Run	MeCO ₂ Na	3 Yield (%)	4a Yield (%)
1	1.2 eq.	7.2	14.6
2	0.5 eq.	3.8	18.3

第12図 ピリジルアセタート経由の推定反応機構



いる(第11図)。ピリジン1aから公知の方法によりピリドン体4aを得、さらに1aとの縮合により3を得る2段階ルートおよびピリジン1aと酢酸ナトリウムからの1段階ルートである。我々は低収率ながら1段階にて得られる後者のルートに着目し、収率の改良を行った。ピリジルアセタート体2の単離は不成功に終わったが(第2図)、この中間体を經由してピリジルピリドン化合物3やピリドン体4aが生成している可能性が高い。まず本反応の機構を推察するために酢酸ナトリウムの効果を調べた(第5表)。

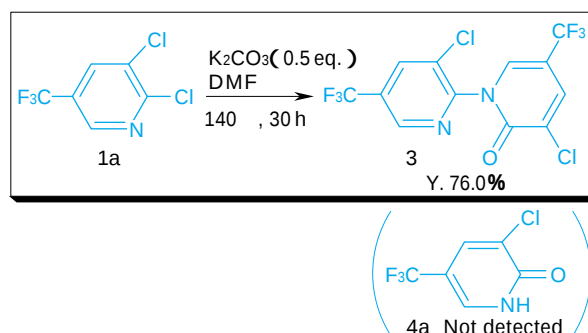
アセタート体2を経由しているとすれば、ピリジン1aに対する酢酸ナトリウムの化学量論量は一見、0.5当量である。しかしながら化合物3の収量は1.2当量の場合と比べ約半分近く減少し、これに対応してピリドン体4aの生成量が増加した(第5表、Run 2)。この結果より、化合物3の生成には酢酸ナトリウムが、1モルのピリジン1aに対して2モル以上要することが考えられる。

すなわちアセタート体2ともう1分子の酢酸ナトリウムが反応し、無水酢酸(acetic anhydride)の脱離を伴いながらピリドンのナトリウム塩が生じる。さらにこのナトリウム塩ともう1分子のピリジン体1aが縮合することにより化合物3が生成する。なおピリドン体4aはアセタート体2もしくはピリドンのナトリ

ウム塩が後処理時の水により生じたものと推定される(第12図)。生成物3および4aが低収率である主な原因としては、ピリジン体1aに対する酢酸ナトリウムの反応性の低さが考えられるが、さらにはアセタート体2の安定性もしくは無水酢酸の脱離能の低さが起因していることも考えられる。

そこで我々は、ピリドアニオン体を容易に得るために、脱無水酢酸よりも効果の期待できる“脱炭酸”機構に着目し、酢酸ナトリウム同様、弱塩基性試薬である炭酸カリウムでの反応を試みた。その結果、予想通り目的物3を76.0%の高収率にて得ることができた(第13図)。本反応においてピリドン体4aの生成

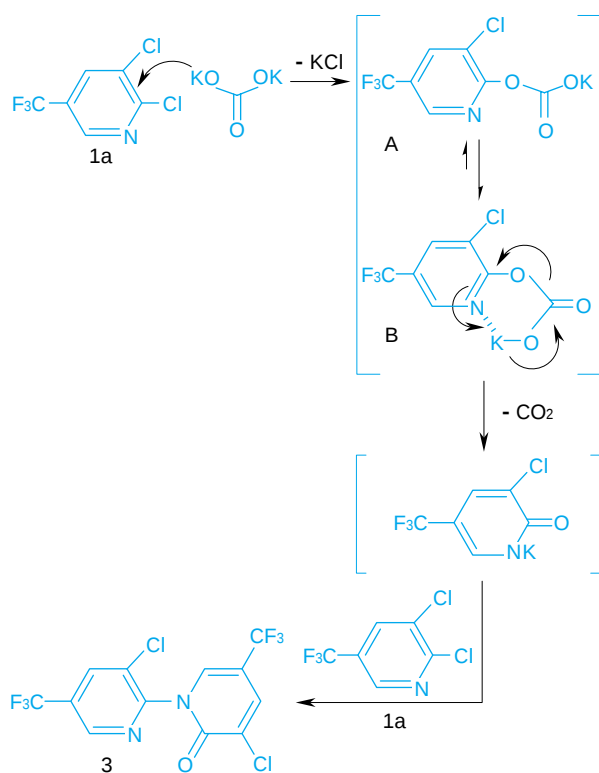
第13図 炭酸カリウム法



は認められなかった。一般に、炭酸カリウムの求核性は低い、実験結果からピリジルカルボナート経由にて化合物3が生成した可能性が高い。ピリジン1aと炭酸カリウムから生じたピリジルカルボナート体は、分子内でカリウムカチオンを介したより安定な6員環キレートを形成し、これが脱炭酸を経て反応種であるピリドアニオン体になったのではないかと推測される。したがってピリジルカルボナート体を経由する反応ではもう1分子の塩基(炭酸カリウム)を必要としないと考えられ、この推論は実験事実と一致する(第14図)。

このように高活性化合物3(高活性化合物20の中間体)の効率的1段階合成法を見出すことができた。

第14図 ピリジルカルボナート経由の推定反応機構



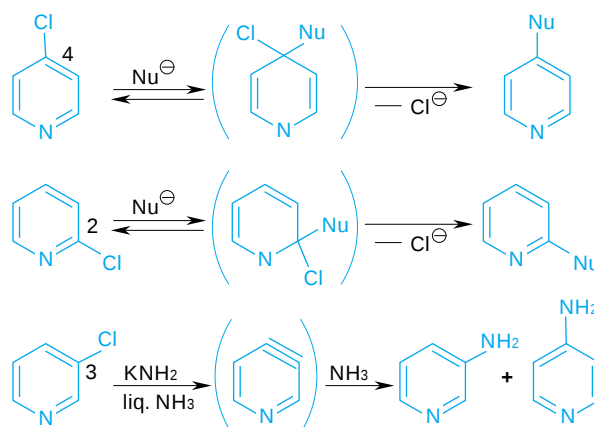
ピリジルピリドン系化合物からの有機化学的展開

1. 選択的反応の解析⁸⁾

(1) クロロピリジンの置換反応

第15図にモノクロロピリジンの一般的な置換反応を示す⁹⁾。2-および4-クロロピリジンの場合、Meisenheimer型中間体を経由して、それぞれ2-および4-置換ピリジンを与えることが知られている。一方、3-クロロピリジンでは、対応する S_NAr 機構での反応が一般的に起こりにくいと言われており、反応の進行には200℃以上の高温や高圧下という過酷な条件が必要であり¹⁰⁾アリン中間体を経て3-または4-置換ピリジンを与える。

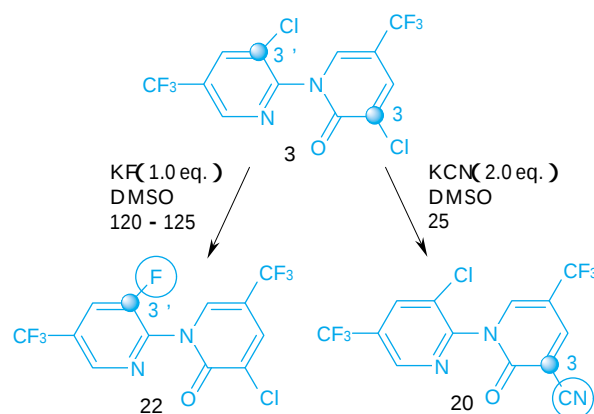
第15図 クロロピリジン類の置換反応



(2) 3-ハロピリドン誘導体3への求核置換反応

一方、化合物3とKFとの反応は、常圧下、120～125℃という比較的温和な条件にもかかわらず、フッ化物イオンが化合物3のピリジン環の3位で置換しており、これまで報告されている3-クロロピリジンの置換反応からは予想し得ない結果であった(第16図)。すなわちシアニドイオンの場合はピリドン側の塩素原子と置換した化合物20が、フッ化物イオンの場合は予想に反してピリジン側の塩素原子と置換した化合物22が得られた。この位置選択性は極めて意外な結果であり分子軌道計算を用いて説明できないか検討した。

第16図 求核剤KF、KCNによるそれぞれの生成物



(3) 分子軌道計算による解析

これら求核剤(KF、KCN)による反応生成物の違いを分子軌道計算AM1法にて検討した。まず化合物3の各原子上の電荷、HOMO、LUMO等の軌道エネルギー、電子密度、生成熱、フッ素原子またはシアノ基がそれぞれの反応点(3または3位炭素原子)で付加したMeisenheimer型中間体のエネルギー等を算出し、位置選択性を調べたが良好な相関は見られな

かった。またフッ化物イオンおよびシアン化物イオンが反応点(3 または3 位炭素原子)に接近する際に算出することができる振動エネルギーの考察も本反応を説明することができなかった。

そこで我々は、フッ化物イオンおよびシアン化物イオンがそれぞれ典型的な“ 硬い塩基 ”および“ 軟らかい塩基 ”であることに着目し、HSAB 原理(Hard, Soft, Acids and Bases)¹⁾による解析を試みた。すなわち“ 硬い塩基 ”であるフッ化物イオンは“ 硬い酸 ”に反応し、“ 軟らかい塩基 ”であるシアン化物イオンは“ 軟らかい酸 ”に反応すると仮定し、化合物3 の2 つの反応点(3 または3 位炭素原子)の相対的な硬さ、軟らかさを *ab initio* MO 計算により求めてみた。

Fleming らによって、

- ・より硬い酸は、より大きい正電荷(より小さい負電荷)を有し、LUMO の電子密度はより小さい。
- ・より軟らかい酸は、より小さい正電荷(より大きい負電荷)を有し、LUMO の電子密度はより大きい。

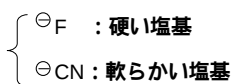
と報告されている¹²⁾。

したがってその指標として、化合物3 の反応点である3 または3 位炭素原子の電荷情報(net charges – 計算方法によりCHELPG 法およびMulliken 法の2 種類がある) およびこれらの原子上におけるLUMO の最大電子密度(LUMO Density – 最低被占軌道LUMO のローブの大きさ、求核剤の電子の受け入れ易さを表す)に注目した(第17 図)。結果を第6 表に示す。CHELPG 法およびMulliken 法の電荷ともどもピリジン環炭素原子3'C 上の負電荷はピリドン環炭素原子3C 上のそれよりも小さいことが算出された。一方LUMO の最大電子密度の最大値については、ピリドン環炭素原子3C の周囲の方がピリジン環炭素原子3 C の周囲よりも大きいことがわかった。

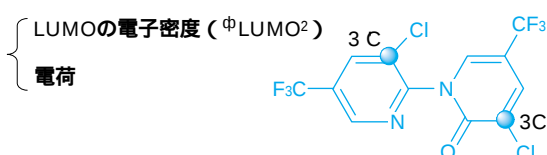
したがって、“ より硬い塩基 ”であるフッ化物イオンは“ より硬い酸 ”であるピリジン環炭素原子3 C 上で反応が起こり、“ より軟らかい塩基 ”であるシアン

第17 図 HSAB原理の利用

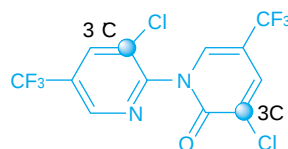
R. G. Pearson : *J. Am. Chem. Soc.* , 85, 3533(1963)



G. Klopman : *J. Am. Chem. Soc.* , 90, 223(1968)



第6 表 化合物3 の *ab initio* MO 計算結果



ab initio MO Calculations $\left\{ \begin{array}{l} \text{HF/6-31G}^* \text{ level} \\ \text{GAUSSIAN 94} \end{array} \right.$

	Net Charges		Maximum LUMO
	Mulliken	CHELPG	Density(ϕLUMO^2)
3 C	- 0.178	- 0.232	2.26×10^{-4}
3C	- 0.303	- 0.282	2.89×10^{-4}

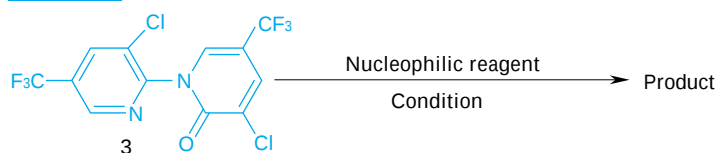
化物イオンは“ より軟らかい酸 ”であるピリドン環炭素原子3C 上で反応が起こったと考えるとうまく説明できた。

(4) 他の求核剤との反応

フッ化物イオンとシアン化物イオンの化合物3 に対する反応選択性はHSAB 原理により説明することができた。さらに我々は化合物3 の両性求電子剤(ambident electrophile)としての可能性を検証するために、他の求核剤と化合物3 の反応について検討を行った。用いた反応試剤は、硬い塩基としてナトリウムメトキシド(MeONa)および H_2O 、中間塩基として臭化ナトリウム(NaBr)、両性塩基としてスルフィン酸ナトリウム(PhSO_2Na)、軟らかい塩基としてヨウ化ナトリウム(NaI)およびナトリウムチオメトキシド(MeSNa)である。ナトリウムメトキシドおよび H_2O の場合を除いて反応溶媒はDMFを使用した。その結果、ナトリウムチオメトキシドは予想通り3 位の塩素原子がメチルチオ基で置換された化合物7 が得られた(第7 表、Run 1)。ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、スルフィン酸ナトリウムおよび H_2O の場合、未反応で、原料回収であった。一方、ナトリウムメトキシドの場合もピリジン環3 C またはピリドン環3C にて反応した生成物は得られず、ピリドン環のトリフルオロメチル基がメタノリシスを受けたエステル化合物等が得られた(第7 表、Run 2)。

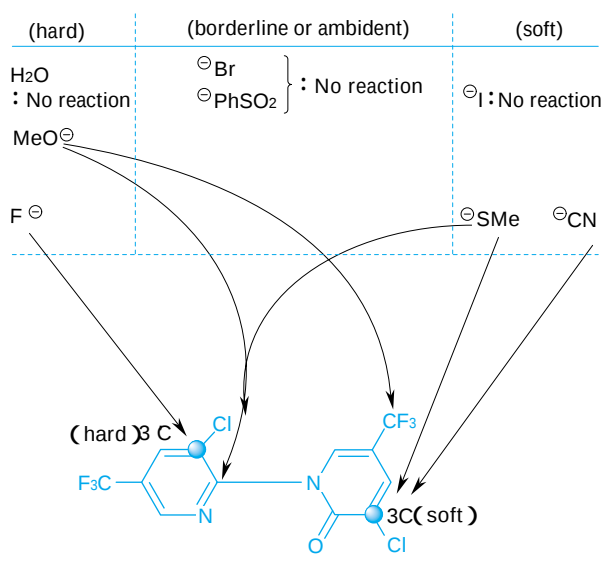
以上、化合物3 と求核剤との反応を第18 図にまとめた。分子軌道計算により化合物3 上の2 つの反応点3 C および3C の硬さ - 軟らかさを求め、フッ化物イオンおよびシアン化物イオンの反応選択性の説明を試み、さらに種々の求核剤との反応を検討してきた。その結果、フッ化カリウム、シアン化カリウムおよびナトリウムチオメトキシドがこれら反応剤の硬さ - 軟らかさに応じて反応生成物を与えたことになる。今後、特に両性求核剤の二つの反応点での生成物の確

第 7 表 他の求核剤と化合物 3 の反応

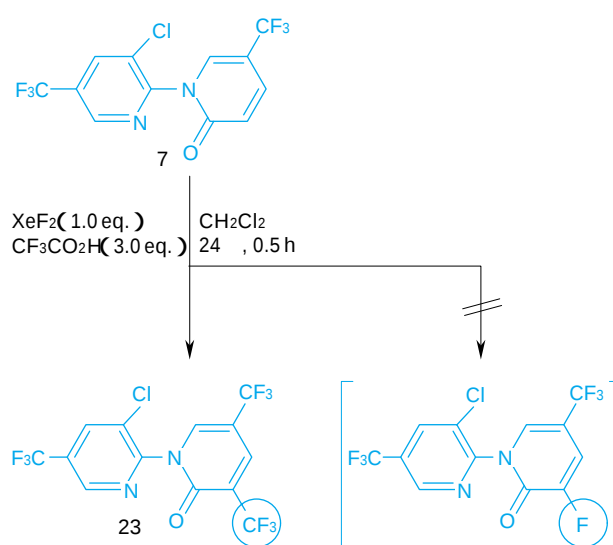


Run	Reagent	Conditions	Product
1	MeSNa (2.0 eq.)	THF 24, 0.5 h	 24 Y. 19.0% 25 Y. 26.5%
2	MeONa (3.0 eq.)	MeOH 24, 0.5 h	 26 R = -CO ₂ Me Y. 8.8% 27 R = R = -C(OMe) Y. 10.0% 28 Y. 38.5% 4a Y. 35.5%

第 18 図 求核剤との反応 —まとめ—



第 19 図 化合物 7 と二フッ化キセノン・トリフルオロ酢酸の反応



認やカウンターカチオン、溶媒の効果等の検討をさらに行う必要があるが、化合物 3 は、ある種の求核剤に対して両性求電子剤(ambident electrophile)であると言える。

2. 新規ペルフルオロアルキル化反応の発見¹³⁾

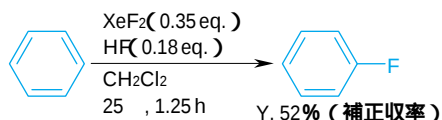
(1) フッ素化剤としての二フッ化キセノン(XeF₂)

先にも述べたように、化合物 7 を用いてピリドン環の 3 位への直接フッ素化反応を二フッ化キセノン(XeF₂)、酸触媒としてトリフルオロ酢酸(CF₃CO₂H)を用いて試みたところ、フッ素原子が 3 位に導入された化合物は全く得られず、実際に得られた化合物は意外にもピリドン環の 3 位にトリフルオロメチル基が導入された化合物 23 であった(第 19 図)。本トリフル

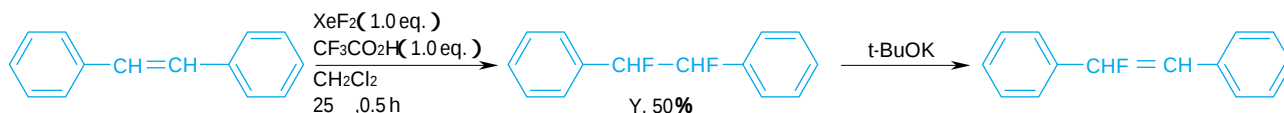
オロメチル化反応は、室温で反応が起こり 30 分で反応が完結した。ベンゼン環や複素環への直接トリフルオロメチル化反応は、いくつか報告(CF₃ラジカル法: CF₃I-hν¹⁴⁾、TNS-Tf、CF₃アニオン法: CF₃I-Cu 等)されているが、二フッ化キセノン・トリフルオロ酢酸系によるトリフルオロメチル化反応は全く報告されておらず、このような室温下での直接トリフルオロメチル化反応は例を見ない。

二フッ化キセノンは無色の結晶で、湿気を絶えば長期間保存可能な比較的安定な化合物であり、芳香族化合物、オレフィン誘導体、エノール誘導体等のモノフルオロ化剤(場合によってはジフルオロ化剤)として使用されている。フェノール誘導体やエノール誘導体などの反応性の高い基質の場合を除いて、通

第 20 図 ニフッ化キセノンによるフッ素化



M. J. Shaw, H. H. Hyman and R. Filler : *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6498 (1970)



M. Zupan and A. Pollak : *Tetrahedron Lett.*, 12, 1015 (1974)

常、無水フッ化水素、フッ化水素 - ピリジン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸等の酸触媒が必要である¹⁵⁾(第 20 図)。

(2) ニフッ化キセノンとトリフルオロ酢酸の推定反応機構

トリフルオロメチル体 23 が生成したことは、ニフッ化キセノン - トリフルオロ酢酸反応系において、トリフルオロメチルラジカルが発生し、これが反応種となった可能性が高い。Zupan らはオレフィンへのフッ素化反応にて、フッ素ラジカルやトリフルオロメチルラジカルの発生メカニズムを提案している¹⁶⁾。

トリフルオロメチルラジカル($\text{CF}_3\cdot$)の発生機構は以下のように考えられる。ニフッ化キセノン(XeF_2)とトリフルオロ酢酸($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)はキセノンのモノアセタート 24 またはビスアセタート 25 (24 がさらに $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応した)を生成する。両者とも爆発性の中間であり単離は困難であるが、その存在を裏付けるデータもある。アセタート 24 は安定な希ガスであるキセノン(Xe)、フッ素ラジカル($\text{F}\cdot$)およびトリフルオロアセトキシラジカル($\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$)にラジカル分解する。次いで $\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$ は安定な二酸化炭素

(CO_2)を放出して $\text{CF}_3\cdot$ が発生する。一方、ビスアセタート 25 も類似のラジカル分解を行い、この場合は $\text{F}\cdot$ を発生することなく $\text{CF}_3\cdot$ と CO_2 を生成する。この $\text{CF}_3\cdot$ が芳香環を攻撃してトリフルオロメチル化が進行する。なお、残る $\text{F}\cdot$ の挙動ははっきりとしないが、まず $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ から水素引き抜きを行い安定なフッ化水素(HF)と $\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$ を生成すると考えられる。また、溶媒や基質から水素引き抜きを行い HF となるか $\text{CF}_3\cdot$ と反応して CF_4 となるとも考えられる。従って、24 は 25 に変化して反応が進行するという機構がもっとも妥当といえる。

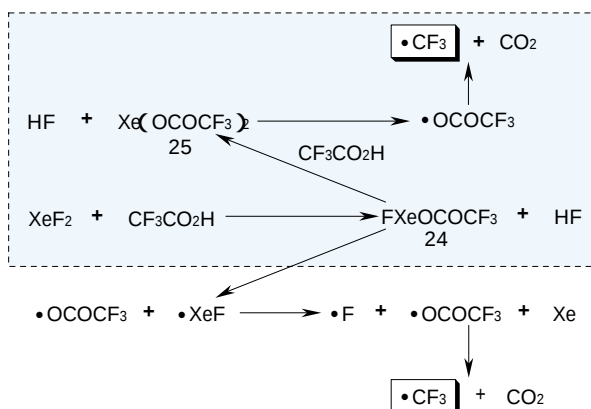
我々は第 21 図に示しているように、ニフッ化キセノン 1 モルに対して触媒量の添加で十分だったトリフルオロ酢酸を 3 モルも加えてしまった。すなわち、反応種としてトリフルオロメチルラジカルのみが発生し、化合物 23 が偶然生成するに至ったものと推定される。反応条件の調査を十分に行わずに実験したことが逆に新規な反応を見出すきっかけになった。

(3) ペルフルオロアルキル化反応

次にトリフルオロメチル基以外のペルフルオロアルキル基の導入は可能なのか、またピリドン環以外の芳香・複素環でもトリフルオロメチル化されるのかに注目し、この新しい反応の応用性を検討した。その結果、用いるカルボン酸については、ペンタフルオロプロピオン酸($\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}_2\text{H}$)やヘプタフルオロブタン酸($\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2\text{H}$)でも同様に反応が進行し、またハロゲン、エステル基等の適当な電子吸引基が置換されたベンゼン環やフラン環でも対応するペルフルオロアルキル基が容易に導入されることが判明した(第 8 表)。

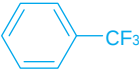
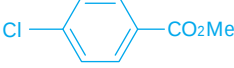
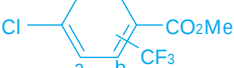
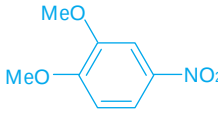
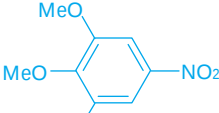
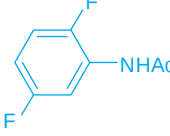
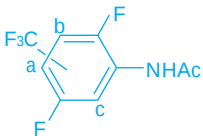
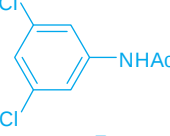
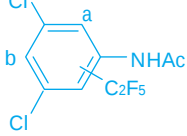
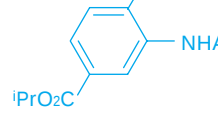
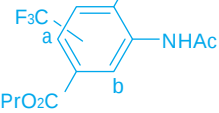
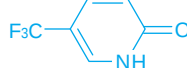
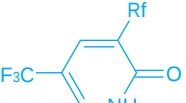
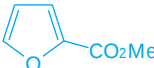
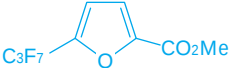
ニフッ化キセノンは高価であるものの、新規なペルフルオロアルキル化された化合物が、温和で簡便な方法で容易に得られるという点で本反応の利用価値は高い。フッ素原子同様、ペルフルオロアルキル基(特にトリフルオロメチル基)の導入は、時として飛躍的な活性向上をもたらすことがあり、偶然に見つ

第 21 図 トリフルオロメチルラジカルの発生



A. Gregoric and M. Zupan : *J. Org. Chem.*, 44, 4120 (1979)

第 8 表 種々のペルフルオロアルキル化反応

Substrate $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}, 2\text{h}]{\text{XeF}_2, \text{RfCO}_2\text{H}}$ Rf - Product				* 1 : ^{19}F NMR yield	* 2 : GLC yield	* 3 : Isolated yield
Run	Substrate	XeF ₂ (eq.)	Rf (CO ₂ H) (eq.)	Product	Isomer ratio	Yield (%)
1		1.5	CF ₃ (2.0)			33 ^{*1}
2A		2.0	CF ₃ (3.0)			72 ^{*2}
2B		↑	C ₂ F ₅ (3.0)			62 ^{*2}
2C		↑	C ₃ F ₇ (3.0)			55 ^{*2}
3		↑	CF ₃ (3.5)		a : b = 3 : 1	45 ^{*3}
4A		↑	CF ₃ (3.0)			52 ^{*3}
4B		↑	C ₂ F ₅ (3.0)			43 ^{*3}
5		↑	CF ₃ (3.0)		a : b = 1.5 : 1	47 ^{*3}
6		↑	↑		a : b : c = 8 : 1 : 4	53 ^{*3}
7		↑	C ₂ F ₅ (3.0)		a : b = 1.2 : 1	49 ^{*3}
8		↑	CF ₃ (3.0)		a : b = 1.2 : 1	33 ^{*3}
9A		1.1	↑			40 ^{*3}
9B		1.3	C ₂ F ₅ (1.5)			25 ^{*3}
10		2.0	C ₃ F ₇ (2.0)			33 ^{*3}

かった本反応はスクリーニング探索合成には極めて有効な手段となっている。

おわりに

“偶然に”得られた構造不明化合物の活性をきっかけに、新しい殺虫剤リード化合物ピリジルピリドン系骨格を発見したこと、このピリジルピリドン化

合物の種々の誘導体合成時に得られた選択的反応の解析や、“偶然に”得られたトリフルオロメチル誘導体からの新規ペルフルオロアルキル化反応への展開等について紹介してきた。化合物 3 および 20 は本系統の候補化合物として、多くの応用試験がこれまで検討されてきたが、種々の理由で開発は断念された。しかしこの一連の研究から得られた教訓は数多い。

- ・目的の生成物のみにとらわれず副生物の構造は可能な限り決める
- ・過去の文献知識にこだわらない
- ・目的以外にも目を向けられる余裕をもつ

この研究の原点は、“偶然に”得られた構造不明化合物である。現在、住友化学農業化学品研究所では、日常、行っている有機化学実験で得られた副生物を構造不明のいかに問わず、微量で農業活性を検定できるシステム(マイクロスクリーニング)をすでに確立し、実施している。これらを含めた多角的アプローチにより、今後、数多くの当社独自の新規剤が見出せるものと確信している。

なお本報告で、新規ベルフルオロアルキル化反応の研究については関西学院大学理学部田辺陽教授(1986年住友化学ご在籍)との共同研究であり、この場を借りて深く感謝いたします。

引用文献

- 1) R. Nishiyama, K. Fujikawa, T. Haga, T. Toki, and K. Nagatani : Japanese Patent 54061183 [79061183] 1979 ; Chem. Abstr., 90, 72070 (1979)
- 2) (a) N. Sakamoto, T. Ishiwatari, and N. Matsuo : *J. Pesticide Sci.*, 25, 373(2000) (b) N. Matsuo, N. Sakamoto, T. Yano, and T. Ishiwatari : Japanese Patent 3178964 [91178964]
- 3) K. Takeda, K. Hamamoto, and H. Tone : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 72, 1427(1952)
- 4) F. Ramirez and P. W. von Ostwalden : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 156 - 160(1959)
- 5) N. I. Houppis, B. W. Choi, J. P. Reider, A. Molina, R. H. Churchill, E. J. Lynch, and P. R. Volante : *Tetrahedron Lett.*, 35(50), 9355 (1994)
- 6) B. W. Choi, N. I. Houppis, R. H. Churchill, A. Molina, E. J. Lynch, P. R. Volante, J. P. Reider, and O. A. King : *Tetrahedron Lett.*, 36(26), 4571(1995)
- 7) N. Matsuo and N. Sakamoto : Japanese Patent 532628[9332628]
- 8) N. Sakamoto, Y. Kurita, K. Yanagi, and N. Matsuo : *J. Org. Chem.*, 65, 1225(2000)
- 9) B. C. Uff, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, Vol. 2, Chapter 2.06, pp. 316(1984)
- 10) (a) K. Kumai, R. Seki, and A. Wada : Japanese Patent 4164068[92164068] (b) V. Balakrishnan and B. Rouge : EP Patent, EP 710649(1996) (c) R. E. Fernandes, B. Del, M. H. Krackov, and W. C. Pa : U.S. Patent, US 5315043(1992)
- 11) R. G. Pearson : *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3533 (1963)
- 12) (a) G. Klopman : *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 223 (1968) (b) J. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, NY, pp. 34(1976)
- 13) Y. Tanabe, N. Matsuo, and N. Ohno : *J. Org. Chem.*, 53, 4582 (1988)
- 14) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, and T. Nakano : *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1247(1978)
- 15) (a) M. Zupan and A. Pollak : *Tetrahedron Lett.*, 12, 1015(1974) (b) M. J. Shaw, H. H. Hyman and R. Filler : *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6498(1970)
- 16) (a) J. J. Musher : *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 7371(1968) (b) A. Gregorcic and M. Zupan : *J. Org. Chem.*, 44, 4120 (1979)

PROFILE



坂本 典保
Noriyasu SAKAMOTO
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員
理学博士



松尾 憲忠
Noritada MATSUO
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
リサーチフェロー
農学博士

超臨界二酸化炭素に対する芳香族化合物異性体の溶解度の推算

住友化学工業株式会社 生産技術センター
森 康彦

Prediction of Solubility of Aromatic Compound Isomers in Supercritical Carbon Dioxide

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Process & Production Technology Center
Yasuhiko MORI

The Monte Carlo method with multi site model was proposed to calculate the solubility of aromatic compounds and their isomers in supercritical carbon dioxide. The calculated solubility is in good agreement with the experimental data by using common potential parameters without any binary interaction parameters. The solubility of isomers also can be distinguished by this model. It is shown that multi site model can be utilized as one of the group contribution method.

はじめに

新しい分離技術として超臨界流体抽出法が注目されている。超臨界流体抽出は、溶媒の密度が液体状態に近い高压下では、溶質の溶解度がその蒸気圧のみならず溶媒との分子間相互作用に支配される現象をうまく利用した技術である。そのため、僅かな温度および圧力操作により分子間力を調整するだけで溶解度を制御でき、目的物質のみを効率的に抽出することが可能となる。また減圧操作により分子間力を弱めるだけで溶質と溶媒との分離が可能のため多段で複雑な工程を必要としないのも特徴である。そこで、このような特徴を生かして超臨界流体抽出を従来分離が困難と考えられてきた系へ適用する試みが行われている。沸点差の近い芳香族化合物異性体の分離の試みもその一つである。分離の可否を判断するためには、それぞれの溶質の超臨界流体に対する溶解度を得る必要があり、信頼できる実測データの入手が最も重要であるが、対象となるのは高压雰囲気のため測定は容易ではない。そこで、工学的に耐えうる溶解度推算法の確立が望まれてくる。本報では、超臨界流体に対する固体状態の芳香族化合物とその異性体の溶解度推算法について検討した結果について述べる。

グループ寄与法概念を取り入れた分子シミュレーション

相平衡計算法の多くは実測値に基づく成分間のパラメータを必要とするが、我々が開発しようとしているのは、実験が困難な高压系の相平衡関係を多少精度が悪くても推算できる手法である。相平衡の推算法として大きな成果をあげているものにASOGやUNIFACなどのグループ寄与法が挙げられる。グループ寄与法では分子をグループ(たとえば置換基)の集合体と考え、どのグループが何個あるか、という加算によって分子を識別する。計算には分子構造の情報のみを用いるため、実験データを必要としないのが利点であるが、この方法ではグループの位置(座標)に関する情報が考慮されないため、構造異性体の識別ができないという欠点がある。

一方、分子シミュレーションは、分子構造解析や分子軌道計算等に実用化されているが、多数の粒子を一度に扱う相平衡計算にはまだ一般的には普及していない。しかしながら、分子間のポテンシャルを仮定するだけでコンピュータ上の仮想空間の中に実在分子と同様の挙動を再現でき、またマクロな物性値を得ることができるため、コンピュータがますます高速化する今日、注目すべき手法といえる。

本研究では、分子シミュレーションの最重要部ともいえる分子間ポテンシャル決定の際にグループ寄与法
の概念を取り入れれば、実測値がなくても相平衡計算が可能になるだけでなく、位置(座標)の情報が考慮されるために異性体の識別に適用できると考えた。
以下にその手法と結果について述べる。

分子シミュレーションによる溶解度計算方法

相平衡計算に用いる分子シミュレーションは、分子動力学法とモンテカルロ法とに大別される。分子動力学法は古典力学に従って分子を移動させるもので分子の運動学的性質が得られるのが特徴である。一方モンテカルロ法は乱数を用いた確率過程に従って分子配置を求めていくため時間に依存する物性は得られないが、比較的簡単なプログラムで平衡熱力学量が計算可能である。本研究ではモンテカルロ法を用いて超臨界流体中の固体溶質の溶解度計算を試みた。

1. モンテカルロ法

モンテカルロ法では乱数を用いてコンピュータ内の仮想空間に実在分子と同じように分子を配置していく。本研究では、分子数 N 、体積 V 、温度 T 一定の系(NVT アンサンブル)を用い、Metropolis⁶⁾の方法で分子配置を得た。この方法は乱数により任意の分子を選び出し、 NVT アンサンブルにおける系の出現確率にしたがって数十万～数百万回の分子移動を繰り返すことにより実在の系と同様な熱的平衡状態にしていく。平衡後さらに数百万回オーダーで分子移動を繰返しながら物性値を計算し、その平均値を計算値として採用する。

計算で扱う分子数は通常 100～1000 個と実在分子に比べて非常に少ないが、その影響が出ない工夫(周期境界条件)が設定されている。

2. 溶解度計算の基礎式

超臨界流体(1)に対する固体溶質(2)の溶解度が小さく、無限希釈状態と近似できる場合、ヘンリー定数 H_2 を用いて、溶解度 y_2 は次式で表される。

$$y_2 = \frac{p_2^{\text{sat}}}{H_2} \exp \left\{ \frac{V_2^{\text{sat}} (p - p_2^{\text{sat}})}{RT} \right\} \quad (1)$$

ここで、 p_2^{sat} および V_2^{sat} はそれぞれ純固体の飽和蒸気圧およびモル体積であり、 p は全圧、 T は温度、 R は気体定数である。

またヘンリー定数は、残余化学ポテンシャル μ_2^r を用いて次のように表すことができる。

$$H_2 = \rho_1 k T \exp \left(\frac{\mu_2^r}{k T} \right) \quad (2)$$

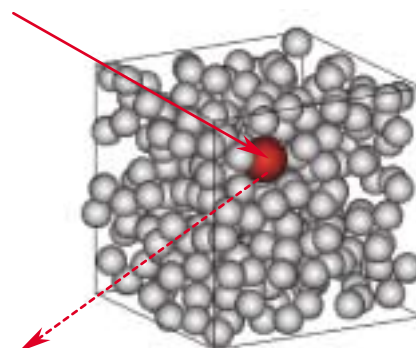
ここで T は絶対温度、 k は Boltzmann 定数であり、 ρ_1 は超臨界流体の数密度である。したがってモンテカルロ法により残余化学ポテンシャル μ_2^r を求めれば、溶解度 y_2 を計算することができる。

3. 残余化学ポテンシャル

成分 2 の残余化学ポテンシャル μ_2^r を求める方法は幾つかあるが、本研究では比較的簡単に計算可能な Widom¹⁾ のテスト分子挿入法を用いた。この方法は、十分に平衡状態に達しめた溶媒分子の中に仮想的に任意の位置に溶質分子を挿入することにより、実在分子が存在するときの系のポテンシャルエネルギーと理想状態のそれとの差から、残余化学ポテンシャルを求めるものである。通常 Metropolis 法で数十万～数百万回系内の粒子を移動させて平衡状態にした後、テスト分子を数百万～数千万回挿入して平均値を採用することにより信頼性をあげていく。テスト分子挿入法の概念を第 1 図に示す。Widom の方法は次式で表される。

$$\begin{aligned} \mu_i^r &= \mu_i - \mu_i^{\text{ideal gas}} \\ &= -k T \ln \left\langle \exp \left[- \frac{\psi_i}{k T} \right] \right\rangle_{N,V,T} \end{aligned} \quad (3)$$

第 1 図 テスト分子挿入法の概念



ここで、 ψ_i は成分 i の分子 1 個を N 実在分子系に仮想的にランダムな位置に挿入したときの系のポテンシャルエネルギー変化、 $\mu_i^{\text{ideal gas}}$ は理想気体の化学ポテンシャル、 $\langle \rangle$ は平均値である。

4. 分子間ポテンシャル

系のポテンシャルエネルギーを計算するには、分子間ポテンシャル関数を定義する必要がある。系の熱力学的性質はポテンシャル関数のみにより決定されるため、その選定の良否が計算結果を大きく左右する。分子形状が球形あるいはそれに近いものを扱う場合には、次に示す Lennard-Jones(12-6)ポテンシャルが適用できる。

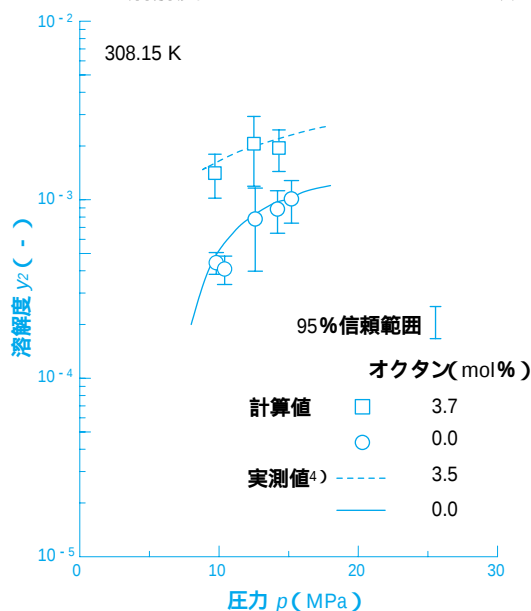
$$\varphi_{ij}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left\{ \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right\} \quad (4)$$

ここで、 ε_{ij} および σ_{ij} はそれぞれ分子 i と j 間のエネルギーパラメータおよびサイズパラメータであり、通常何らかの実験値によって決定される。 r_{ij} は分子間距離である。このポテンシャル関数はパラメータ数が少なく物理的意味もわかりやすい反面、分子間相互作用が分子の中心間だけにはたらくと近似した簡単な関数(単サイトモデル)のために水のように極性が大きな物質には適用できない。しかしながら形状が複雑な分子でも極性が弱ければ十分実用に耐えることができる。

5. 単サイトモデルによる溶解度計算とその問題点

分子間ポテンシャル関数として式(4)を用いた計算結果の一例を第2図¹¹⁾に示す。これは、超臨界二

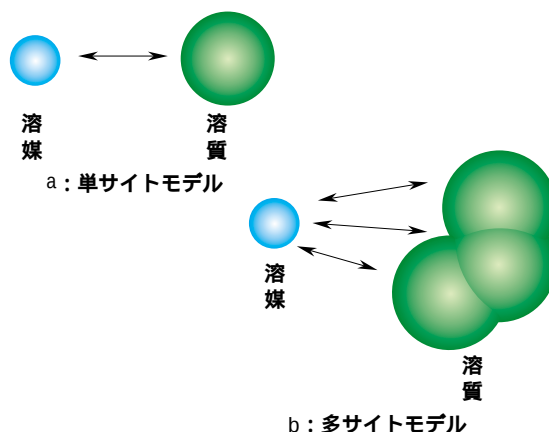
第2図 超臨界二酸化炭素に対するフェナントレンの溶解度とオクタンによるエンレーナ効果



化炭素および超臨界二酸化炭素 + オクタンに対するフェナントレンの溶解度の実測値とモンテカルロ法による計算結果を比較したものである。溶媒分子は108個とし、初期配置から200万回分子移動して平衡状態にした後にフェナントレンの挿入を開始し、1000万回のサンプリングを行った。式(4)は、第3図aのように溶媒および溶質ともに球状のサイトを仮定しているにも関わらず、フェナントレンのように3つのベンゼン環から構成される大きな分子の溶解度を良好に再現できた。また第3成分としてオクタンを添加したときの溶解度増加効果(エンレーナ効果)をも良好に再現できた。このように、溶解度計算には分子間ポテンシャルとして式(4)を使うのが有効であるこ

とが分かった。しかしながら、式(4)中のパラメータ ε_{ij} および σ_{ij} は、溶解度実測値と計算値が一致するように決める必要があるため汎用性に乏しいといえる。

第3図 サイトモデルの概念



多サイトモデルの提案

1. 計算方法

単サイトモデルでは物質ごとにポテンシャルパラメータの決定が必要なためグループ寄与法を用いてその一般化を試みた。

ここでは、二酸化炭素はこれまで通り単サイト分子として扱うが、溶質分子はいくつかのグループから構成される多サイト分子とし、二酸化炭素と溶質の各サイト間のポテンシャルパラメータを決めることにした^{13,14,15)}。対象にした溶質は、ベンゼン環、CH₃基、OH基から構成される芳香族化合物とその異性体である。二酸化炭素分子と各サイト間のポテンシャルは式(4)で計算し、それぞれの合計を分子間ポテンシャルとした。第3図bにフェナントレンを溶質とした場合の分子間ポテンシャルの計算概念を示す。多サイトモデルの分子間ポテンシャル関数は次式で表される。

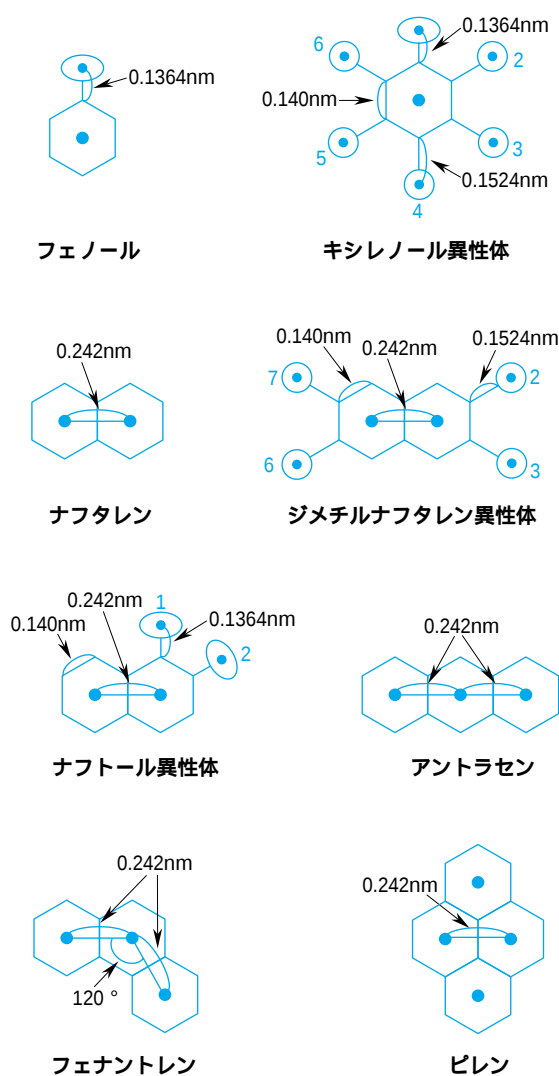
$$\varphi_{ab} = \sum_i^{n_a} \sum_j^{n_b} 4\varepsilon_{ij} \left\{ \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right\} \quad (5)$$

ここで n_a および n_b はそれぞれ分子 a 、 b のもつサイト数である。多サイトモデルを用いて、CO₂-ベンゼン環、CO₂-CH₃基、CO₂-OH基のポテンシャルパラメータを決定できれば、CH₃基およびOH基を含むすべての芳香族化合物の溶解度を計算できることになる。また、溶質を構成するグループが全く同じ異性体の場合でも、それぞれのグループの座標が異なるため、異なったポテンシャルエネルギーを得ることができるので、異性体の溶解度識別が可能になると考えられる。多サイトモデルを適用した溶質分子の構造

および各サイトの座標を第4図に示す。また計算に使用した二酸化炭素-各サイト間のポテンシャルパラメータを第1表に示す。CO₂-ベンゼン環のポテンシャルパラメータは、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、ピレンの溶解度を再現するように決定した。CO₂-OH基に関してはフェノールの溶解度を、CO₂-CH₃基に関してはキシレノールの溶解度を再現するように決めた。他の計算手順は単サイトモデルと同様である。

第4図 芳香族化合物の構造とサイトの位置

● : CH₃基 ○ : OH基 ◻ : ベンゼン環



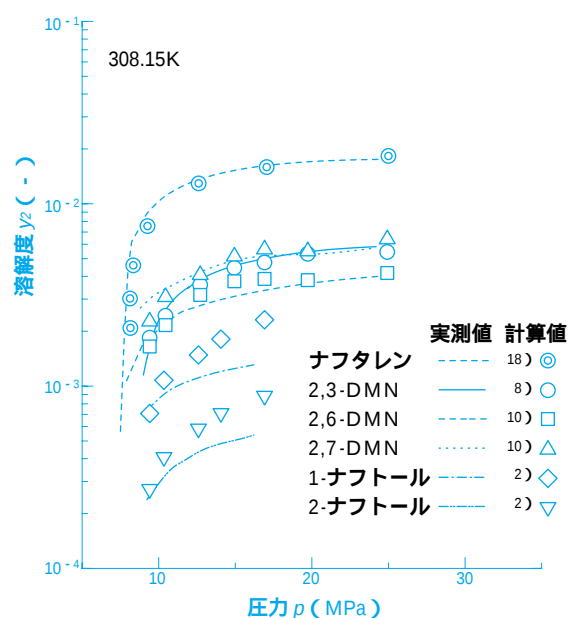
第1表 多サイトモデルのポテンシャルパラメータ

サイト(i)-サイト(j)	ϵ_{ij}/k (K)	σ_{ij} (nm)
CO ₂ -ベンゼン環 ¹⁷⁾	式(6)	0.4707
CO ₂ -OH ^{15,16)}	263.8	0.3491
CO ₂ -CH ₃ ^{15,16)}	116.5	0.3843

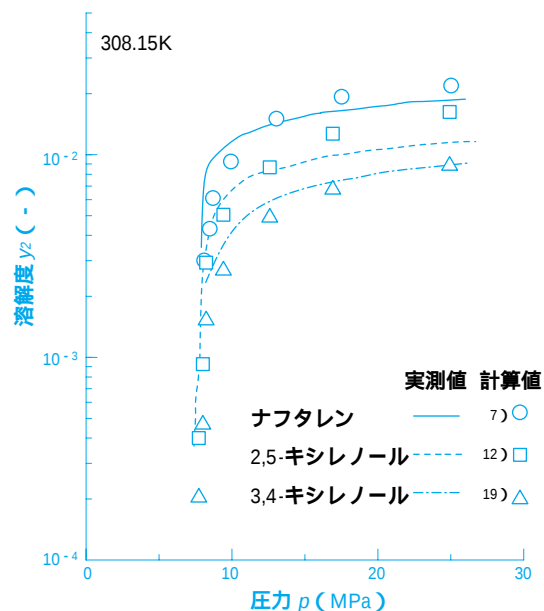
2. 溶解度計算結果

12種の溶質に関して溶解度計算を行った結果を第5図～第7図に示す。共通のポテンシャルパラメータを使用したにも関わらず、対象にした溶質すべてについて良好な結果を得た。特にジメチルナフタレン異性体に関しては、推算結果であるにもかかわらず溶解度の微妙な圧力依存性までも再現できたことが興味深い。これはシミュレーションが置換基の位置の違いによる溶媒分子との相互作用の差を良好に識別したためと考えられる。

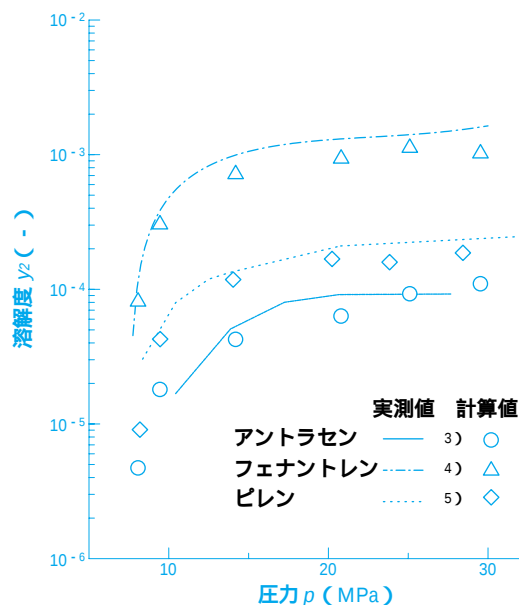
第5図 超臨界二酸化炭素に対するナフタレン、ジメチルナフタレン異性体、ナフトール異性体の溶解度



第6図 超臨界二酸化炭素に対するフェノール、キシレノール異性体の溶解度

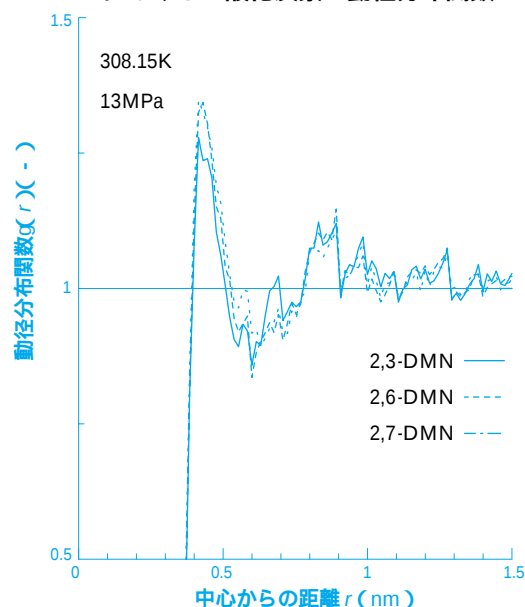


第7図 超臨界二酸化炭素に対するアントラン、フェナントレン、ピレンの溶解度



この効果を定量的に確かめるために、ジメチルナフタレン異性体の CH_3 基に対する二酸化炭素分子の動径分布関数を計算した。動径分布関数とは、ある点を中心とした距離 r の球殻の中に存在する粒子数を表すものである。結果を第8図に示す。構造が比較的似通っている2,6-ジメチルナフタレンと2,7-ジメチルナフタレンの動径分布関数はほぼ同一のカーブを示すのに対して、2つの CH_3 基が隣り合わせに存在する2,3-ジメチルナフタレンのピークはやや小さい。このような差が分子間ポテンシャル計算結果および残余化学ポテンシャル計算結果に反映され、さらには溶解度計算結果を改善したと考えられる。

第8図 ジメチルナフタレン異性体の CH_3 基周囲における二酸化炭素の動径分布関数



3. ベンゼン環のポテンシャルパラメータ

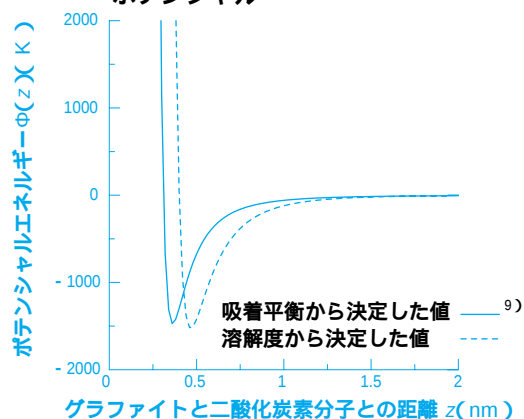
今回溶解度計算を試みた芳香族化合物は1～4個のベンゼン環を含む多環芳香族化合物である。このベンゼン環は他のベンゼン環によって縮合した炭素を含むため、サイズはベンゼン分子と同じでも、縮合炭素が多いベンゼン環ほど他分子との分子間相互作用力は小さくなると考えられる。そこで次式のような線形関数を用いて縮合炭素の数に応じてベンゼン環のエネルギーパラメータを調整することにした¹⁷⁾。

$$\epsilon_{\text{CO}_2 - \text{Benzene}} / k = 47.5 mc_1 + 21.8 mc_2 + 13.0 mc_3 \quad (6)$$

ここで、 mc_1 はベンゼン環中の水素原子を含む炭素数、 mc_2 は2個のベンゼン環で共有されている炭素数、 mc_3 は3個のベンゼン環で共有されている炭素数であり、 mc_1 、 mc_2 、 mc_3 の合計は6である。右辺の各係数は、二酸化炭素とベンゼンの高圧気液平衡に関するモンテカルロ計算⁹⁾、および本研究における多環芳香族化合物の溶解度計算結果から決定した。

式(6)の適用性を調べるため、1個の二酸化炭素分子と、無数のベンゼン環から構成されているグラファイトとのポテンシャル⁹⁾を計算し、吸着平衡データに基づいて決定されたポテンシャルと比較した。結果を第9図に示す。本研究が示したポテンシャルカーブは、簡便なLennard-Jones(12-6)式と、気液平衡データおよび溶解度データに基づいて求められたエネルギーパラメータ式(6)によるものであるが、吸着エネルギーに相当するポテンシャルカーブの極小値は吸着平衡に基づいて決められたものとほぼ一致している。この事実は、多サイトモデルがグループ寄与法として幅広く使えることを示している。

第9図 グラファイトと二酸化炭素分子間のポテンシャル



4. 従来のグループ寄与法による異性体識別

本研究で得られた成果を用いれば、通常異性体識別ができない一般的なグループ寄与法でも、計算精度が改善される¹⁴⁾。

ここではグループ寄与法であるUNIFACを状態方程

式の混合則に組み込んだPredictive-Soave-Redlich-Kwong (PSRK) 式を用いて、超臨界二酸化炭素に対する芳香族異性体の溶解度を計算した結果を示す。先に、多サイトモデルのモンテカルロ法で求めた動径分布関数の一例を示した。同様の手法で着目グループ周辺に存在する二酸化炭素分子の動径分布関数を計算し、この動径分布関数を着目グループ中心から距離 r で積分すると、二酸化炭素分子の配位数が得られる。前述したように異性体毎に動径分布関数の形は異なるので、得られる配位数にも若干の差異を生じる。対象物質と基準物質との配位数の差 Δz を用いればUNIFAC のグループ間相互作用パラメータの修正が可能となり異性体の溶解度を操作できる。計算結果を第2表に示す。いずれの系においても、配位数差 Δz を用いてパラメータを修正した方が、オリジナルUNIFAC よりも計算精度が向上した。

第2表 PSRK 式による芳香族異性体の溶解度計算結果¹⁴⁾

溶質	着目グループ	Δz	計算誤差 (%)	
			Original UNIFAC	Modified UNIFAC
3,4-キシレノール	-	-	11	-
2,5-キシレノール	OH	- 0.498	44	28
2,6-DMN	-	-	8	-
2,3-DMN	CH ₃	- 0.216	14	7
2,7-DMN	CH ₃	0	11	11
2-ナフトール	-	-	15	-
1-ナフトール	OH	- 0.279	22	17
アントラセン	-	-	37	-
フェナントレン	ベンゼン環	- 0.343	29	18

おわりに

超臨界流体に対する芳香族化合物とその異性体の溶解度推算法として、多サイトモデルモンテカルロ法を提案しその効果を検討した。本法を用いれば、グループごとに決めた共通のパラメータを用いて溶解度を計算でき、さらに異性体の識別も容易に可能になることが示された。また2つ以上のベンゼン環で縮合した炭素を含むベンゼン環のエネルギーパラメータは、簡単な線形関数で表すことができ、これを用いてベンゼンからグラファイトまでのポテンシャルを幅広く表現できることが示された。さらに本モデルで計算される配位数を用いれば、一般的なグループ寄与法であるUNIFAC でもグループ間相互作用パラメータの修正によって、異性体の溶解度計算結果が改善されることが示された。

本報で得られた結果は、分子シミュレーションが超臨界二酸化炭素を含む系の平衡状態を推算するための

有力な手段になるだけでなく超臨界状態のように測定が難しい系や安全面で問題ある系の模擬実験として利用できることを示唆するものである。今回得られた成果を今後の超臨界流体関係のテーマに役立てていきたい。

最後に本研究を遂行するにあたりご指導頂いた九州大学大学院の荒井康彦教授、岩井芳夫助教授に謝意を表す。

引用文献

- 1) B., J. Widom : *Chem. Phys.*, 39, 2808 (1963)
- 2) C. S. Tan J. Y. Weng : *Fluid Phase Equilib.*, 34, 37 (1987)
- 3) E. Kosal, G. D. Holder: *J. Chem. Eng. Data*, 32, 148 (1987)
- 4) J. M. Dobbs, J. M. Wong, K. P. Johnston : *J. Chem. Eng. Data*, 31, 303 (1986)
- 5) K. P. Johnston, D. H. Ziger, C. H. Eckert : *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 21, 191 (1982)
- 6) N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E., J. Teller : *Chem. Phys.*, 21, 1087 (1953)
- 7) R. A. Van Leer, M. E. Paulaitis : *J. Chem. Eng. Data*, 25, 257 (1980)
- 8) R. T. Kurnik, S. J. Holla, R. C. Reid : *J. Chem. Eng. Data*, 26, 47 (1981)
- 9) T. Nitta, J. Yoneya : *J. Chem. Eng. Jpn.*, 28, 31 (1995)
- 10) Y. Iwai, Y. Mori, N. Hosotani, H. Higashi, T. Furuya, Y. Arai K. Yamamoto, Y. Mito : *J. Chem. Eng. Data*, 38, 509 (1993)
- 11) Y. Iwai, Y. Mori, Y. Koga, Y. Arai, H. Eya : *J. Chem. Eng. Jpn.*, 27, 334 (1994)
- 12) Y. Iwai, H. Yamamoto, Y. Tanaka, Y. Arai : *J. Chem. Eng. Data*, 35, 174 (1990)
- 13) Y. Iwai, H. Uchida, Y. Arai, Y. Mori : *Fluid Phase Equilib.*, 144, 233 (1998)
- 14) Y. Iwai, H. Uchida, Y. Arai, Y. Mori : *Fluid Phase Equilib.*, 158 - 160, 357 (1999)
- 15) Y. Iwai, H. Uchida, Y. Koga, Y. Arai, Y. Mori : *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35, 3787 (1996)
- 16) Y. Iwai, H. Uchida, Y. Koga, Y. Mori, Y. Arai : *Fluid Phase Equilib.*, 111, 1 (1995)
- 17) Y. Iwai, Y. Mori, Y. Arai : *Fluid Phase Equilib.*, 167, 33 (2000)
- 18) Y. L. Tsekhanskaya, M. B. Iomtev, E. V. Mushkina : *Russ. J. Phys. Chem.*, 38, 1173 (1964)
- 19) Y. Mori, T. Shimizu, Y. Iwai, Y. Arai : *J. Chem. Eng. Data*, 37, 317 (1992)

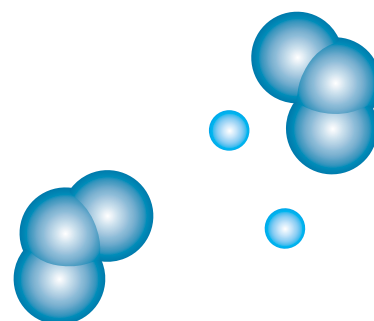
PROFILE



森 康彦

Yasuhiko MORI

住友化学工業株式会社
生産技術センター
主任研究員



発達神経毒性研究

- 現状と課題 -

住友化学工業(株) 生物環境科学研究所
吉 岡 孝 文
小 林 久美子
串 田 昌 彦
池 田 真 矢
佐々木 まどか
辻 良 三

Developmental Neurotoxicity Study — Current and Problems —

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Environmental Health Science Laboratory
Takafumi YOSHIOKA
Kumiko KOBAYASHI
Masahiko KUSHIDA
Maya IKEDA
Madoka SASAKI
Ryozo TSUJI

Developmental neurotoxicity (DNT) is an adverse effect of xenobiotics on morphology and neurobehavioral functions of the developing nervous system before or after birth. In 1991, U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) first issued a standard protocol for evaluation of DNT in human health risk assessment. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) has been now refining the new guideline for DNT testing. Last decade, there are increasing social concerns about the effect of environmental chemicals on children health, including the reproductive and neurobehavioral functions. Evaluation of the developmental neurotoxicity of chemicals will be close up as an important issue for human health risk assessment. It is, however, evident that the developmental neurotoxicity study is still now immature and growing with progress of neuroscience study. In these conditions, we make up our test procedures for the guideline study and try to establish more reliable assessment of chemical effects for children health with a current scientific level of neuroscience.

はじめに

発達神経毒性(Developmental Neurotoxicity)は、重金属や化学物質などの曝露による胎児期あるいは生後発達期の神経系の構造および機能に対する有害作用である。妊娠および授乳期の母体が毒性物質に曝露された場合、胎盤や母乳を介して間接的に胎児や乳児の神経系、特に脳の発達に影響されることがある。脳は、行動や学習、記憶などの神経精神機能の中核であり、発達期の脳に対する影響は児の成長とその結果の成人としての存在に重大な影響を及ぼすことが考えられる。

わが国では、メチル水銀による水俣病が歴史的な公害問題としてよく知られており、メチル水銀に汚染された魚介類を摂取した母親から生まれた子供たちに重篤な神経機能障害(胎児性水俣病)が認められた。より身近な問題としては、妊娠中の母親の飲酒

による胎児性アルコール症候群が知られている。胎盤を通して胎児に到達したエタノールは、脳の神経細胞の発達を障害して、生まれてきた子供の行動異常を惹起することがある。米国では、妊娠中の母親の麻薬中毒に起因する子供の神経行動の障害が大きな社会問題として長く注目されつづけている。1997年のコルボーン博士らの著書「Our Stolen Future」の出版は、化学物質によるヒトの生殖機能を含む次世代、即ち子供の健康への影響に対する社会的関心を世界的に高める結果となった¹⁾。このような社会環境の中で、私たちの日常生活で種々多様に用いられている数多くの化学物質のヒト健康影響に関する安全性、特に子供の脳や心の発達に対する影響に関心が高まっている。

化学物質のヒト健康影響に対する安全性の評価は、農薬、医薬品、一般化学物質などのカテゴリーの中で、それぞれ各国の行政当局の様々な規制のもとに

置かれている。化学物質、特に農薬および一般化学物質の発達神経毒性の評価は、先行してこれを実施してきた米国に続いて、経済開発協力機構(OECD)における発達神経毒性試験ガイドラインの制定を目前に控えている。子供の健康に対する影響が注目される社会的情勢の中で、化学物質の発達神経毒性研究は、当局のより厳格な規制のもとに、より精度の高い評価を求められている。

私たちは、2000年度以降、化学物質に関する発達神経毒性ガイドライン試験法の確立と発達神経毒性評価の基盤研究に取り組んでいる。本稿では、農薬や一般化学物質を中心とした化学物質の発達神経毒性試験ガイドラインの実際と発達神経毒性研究への私たちの取り組みについて紹介する。

発達神経毒性のポテンシャル

1. 脳の発達におけるポテンシャル

脳は、胎児期の初期から出生後にかけて長い期間を通して形態学および機能的に発達する。一般に、胚初期発生の器官形成期に脳原基(神経管)の形成が障害されたり、細胞分裂阻害剤などによって神経細胞の増殖や移動が障害されると、無脳症、単脳症、小頭症などの奇形と呼ばれる外形的な形態異常が生じることが多く、機能にも重篤な障害を生じ易い。これに対して、脳発達のより後期の神経細胞の分化・成熟期は、神経細胞が神経伝達情報を送り出す神経軸索を伸長させ、一方では樹状突起と呼ばれる神経伝達情報の受け手となる神経突起を大きく発達させている時期である。これらの神経軸索と樹状突起の間には神経細胞間の情報伝達の間となるシナプスと呼ばれる特殊な構造が形成される。この分化・成熟期には、シナプスが著しく増加するとともに、神経伝達を効率的に行う構造として神経軸索を包む髄鞘(ミエリン鞘)が神経グリア細胞の1つである稀突起膠細胞によって形成される。このような神経細胞の構造と機能、神経回路の発達する時期には、非常に複雑かつ多様な細胞の反応や生理が関係しており、脳の発達障害を生じさせる可能性のある多くの作用点が存在することになる。従って、短期間の特定の障害作用により、形態学的な異常は比較的軽微あるいは形態学的には確認できない程度のものであるにも関わらず、行動や学習・記憶などのような脳の機能的な障害を生じる場合がある。また、それらの影響はその個体が成長したのちに初めて顕在化するような場合も生じてくる。

また、脳は、構造と機能に関して非常に部位特異性が顕著な器官であり、関連し合う脳部位の神経連絡が機能的な発達の重要な要素となっている。脳の各部位における神経細胞の増殖・移動と分化・成熟期

は時間軸において必ずしも同調しているわけではない。脳の中でも、呼吸や血液循環などの生命機能の基礎となる自律的な神経機能に関係する脳幹(中脳、橋および延髄)は比較的早い時期に発達する。一方、行動や学習・記憶に関係する大脳の各部位や運動の調節機能に関係する小脳はより遅い時期に発達する。このことは、ある特定の時期の外的要因が、非常に特異的な脳部位の構造や機能を障害することに関係している。

2. 子供の生理学的および行動的特性によるポテンシャル

「子供は小さな大人ではない」と言われる。子供は、体内に入った外来の物質に対して成人とは異なった代謝や透過性の特性を有しており、成人と比較して、子供(胎児および乳児を含む)は化学物質などのある種の外的要因に対して感受性が高く、脳の構造や機能が障害されやすい場合がある²⁾。子供では、脳と同様に、その他の器官についてもその発達が未成熟である。ある種の神経毒性物質が子供の体内に摂取された場合、肝臓における化合物の代謝が未成熟であることから、より長期間にわたって神経毒性物質に曝露される可能性がある。また、成人の脳は、よく発達した血液-脳関門によって、体内を循環する多くの神経毒性物質から比較的よく隔離・保護されているのに対して、子供、特に胎児の脳では血液-脳関門の発達が未成熟である³⁾。これらの結果、ある種の神経毒性物質は、成人では神経毒性が発現しない量の曝露によって、子供では脳の構造と機能に対する影響が発現する場合がある。

また、子供は、屋内外での活動の中で、物や自らの手を口の中に入れる行動が多いかもしれない。また、食生活では、好物などを多量に摂取するなどの特定の食物に偏重があるかもしれない。このような子供の特有の行動や嗜好に起因して、成人と比較してより高いレベルで神経毒性物質に曝露される可能性が指摘されている²⁾。

第1表は、ヒトおよび実験動物モデルにおいて発達神経毒性物質として知られている化学物質の例である⁴⁾。

第1表 ヒトおよび実験動物モデルで発達神経毒性を引き起こすことが知られている化学物質例(WHO, 2001)

化合物の分類	化合物名
アルコール類	メタノール、エタノール
金属類	鉛、メチル水銀、カドミウム
一般化学物質	PCB類、PBB類
殺虫剤	DDT、クロルデコン(chlordecone)
医薬品	バルプロン酸、フェニトイン(抗けいれん剤) アゾシチジン(azocytidine細胞分裂阻害剤)

これらの多くの場合において、児の神経学的機能に対する影響は、奇形などのようなその他の発達毒性指標が明らかに発現するより低い用量、あるいは成体に対する毒性影響を惹起する最低用量以下のレベルで認められている。

発達神経毒性ガイドライン試験

1. 発達神経毒性評価の規制動向

第2表は、神経毒性および発達神経毒性評価に関する世界の規制動向を示したものである。

米国は、農業および一般化学物質などの環境要因から子供の健康を保護することに最も先進的である。米国環境保護局(EPA)は1985年の有害物質管理法(TSCA)の神経毒性試験法の制定に引き続いて、1991年には連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法(FIFRA)において初めて発達神経毒性試験ガイドラインを制定した。こののち、National Research Councilの子供の健康影響に関する研究報告²⁾を受けて、1998年には、新しい食物安全管理法(Food Quality Protection Act, FQPA)のもとに発達神経毒性試験を含む体系的な新毒性ガイドラインを発表している。EPAは試験法ガイドラインの制定にとどまらず、1995年および1998年には神経毒性評価のための指針を発表し、このリスク評価の方針についても公表している。

第2表 神経毒性および発達神経毒性評価の規制動向

米国	1985	EPA TSCA神経毒性試験ガイドライン制定
	1991	EPA FIFRA神経毒性試験ガイドライン制定 発達神経毒性試験ガイドライン制定
	1995	EPA 神経毒性評価ガイドライン
	(1996)	(EPA Food Quality Protection Act, FQPA)
	1998	EPA OPPTS新毒性ガイドライン改定 神経毒性試験ガイドライン試験 発達神経毒性試験ガイドライン試験 (OPPTS 870.6300)
OECD (EU)	1998	EPA 神経毒性評価ガイドライン改定
	1995	28日間毒性試験ガイドライン
	(TG407)	に神経毒性検査項目追加
	1997	亜急性神経毒性試験ガイドライン(TG424)制定
日本	1998	発達神経毒性試験ガイドライン案公表
	2000	新農業ガイドラインに神経毒性試験を追加 化審法28日間毒性試験に神経毒性検査項目を追加予定

一方、OECDでは、1995年に化学物質の毒性スクリーニング的性格の強い28日間毒性試験ガイドライン(TG407)に詳細な神経毒性検査項目を追加改定したのち、1997年には亜急性神経毒性試験ガイドライン(TG424)を制定している。現在、1998年にドラ

フトとして公表された発達神経毒性試験ガイドライン(TG426)が制定の最終段階にあると言われている。日本では、2000年農業ガイドラインが見直され、新たに神経毒性試験ガイドラインが追加された。

2. 米国EPAの発達神経毒性ガイドライン試験 (OPPTS870.6300)

上述したように、OECDでもその制定が準備されているが、現時点ではEPAの発達神経毒性試験ガイドラインが発効されている唯一のものである。私たちは、まず、当局規制試験ガイドラインのもとに、化学物質の発達神経毒性評価のための試験法の確立を行った。ここでは、EPAの発達神経毒性ガイドライン試験プロトコルの概要とともに、陽性対照物質を用いて実施した私たちの検査手技の検証データを示して、重要な神経行動検査法の事例を解説する。

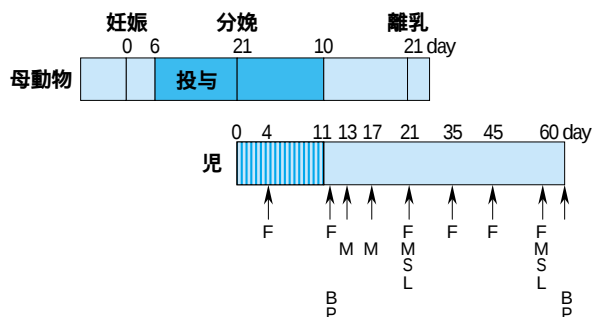
(1) 試験スケジュールと神経毒性検査項目

第1図は、EPAの発達神経毒性ガイドライン試験の試験スケジュールを示したものである。

本試験では、少なくとも投与群3群と対照群の4群の設定が求められ、動物数で見ると試験規模は母動物80匹以上(20匹以上/群)、検査対象となる児動物(生後4日目に原則として1腹雌雄各4匹に間引き)は640匹とかなり大規模試験となる。被験物質の投与は、妊娠6日から分娩後10日までの母動物に対して、基本的に経口投与が選択される。第3表に児動物の検査項目を示すとともに、神経毒性検査の実施日の例を第1図に表記している。

第1図 EPA神経毒性ガイドライン試験の試験スケジュール

神経毒性検査の実施時期：詳細な機能観察(FOB(F))、自発運動量(M)、聴覚性驚愕反応(S)、学習・記憶(L)、脳重量(B)、神経病理検査(P)



(2) Functional Observation Battery (FOB)

FOBは詳細な行動学的、生理的、神経学的変化を観察するもので、これらの観察の結果は各項目について定義づけられたスコアとして採点される。この

第3表 児動物の観察および検査

検査項目	検査法	観察頻度あるいは時期
死亡・毒性徴候	-	1日2回以上、週1回詳細な観察
体重	-	出生時、生後4、11、17、21日、離乳後は週1回、その後2週に1回
性成熟	包皮開裂(雄)、膈開口(雌)など	適当な時期
反射	生得反射	離乳前に2回
FOB(詳細な観察)	ケージ内の観察、手にもつての観察、アリーナ内での観察	(毒性徴候の観察として週1回)
自発運動量測定	自動記録測定装置による測定	生後13、17、21日および60±2日(試験終了時)
聴覚性驚愕反応	自動記録測定装置による測定	離乳時および試験終了時
学習・記憶	E型水迷路、明暗弁別学習	離乳時および試験終了時

観察では、経験を積んだ観察者による盲検的な実施が望まれている。これにより、影響として観察される毒性徴候は、より客観的にかつ定量的に評価される。

(3) 自発運動量測定

この検査は、自動行動記録装置を用いて、一定時間内における動物の運動性を測定するものである。装置には近赤外線センサーが一定の高さで一定間隔に組み込まれており、動物の動きはセンサーを横切ると自動的にカウントされる仕組みである。1試行60分間を10分間6ブロックに分け、その単位時間(ブロック)内での水平方向の動物の運動量(Locomotion)や立ちあがり行動(Rearing)が測定される。この検査では、動物の全般的な運動性ととも、置かれた環境や事態における動物の慣れ(馴化)や情動性を評価することができる。神経毒性評価では非常に有効なエンドポイントの一つとして推奨されている⁵⁾。しかしながら、運動活性は動物の全ての動きであり、神経系への影響のみならず、体重減少や全身性の毒性発現など他の多くの要因によって変化し得るものである。運動量および試行内での変化の様式を判別し、総合的な観点からの評価が必要である。

第2図は生後17日齢のラットに抗うつ薬ベモリンあるいは抗不安薬ジアゼパムを投与した場合の自発運動量(Locomotion)の変化を示している。対照群に比較して、ベモリン投与群では、測定した時間内を通して非常に運動性が上昇しており、馴化は認められていない。一方、ジアゼパム投与群では、自発運動量が減少していることがわかる。

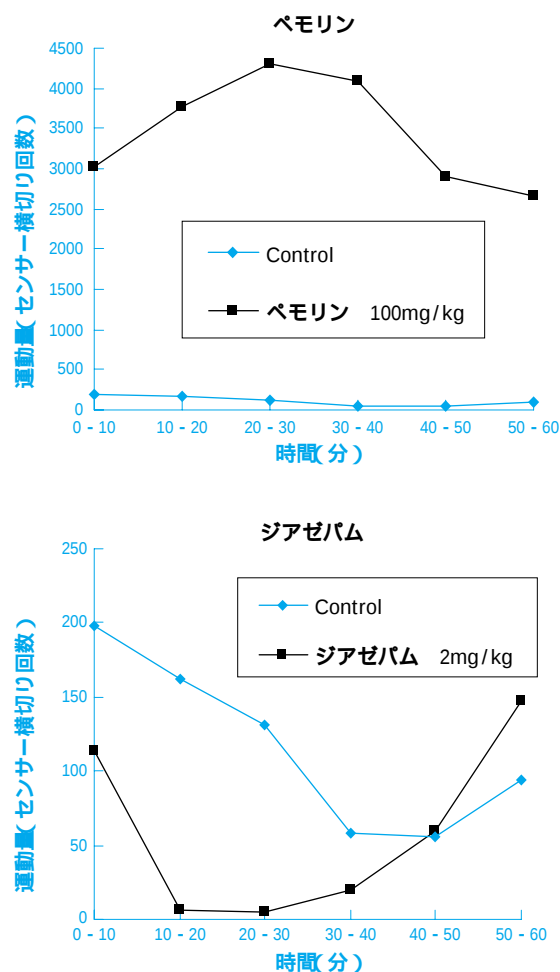
(4) 聴覚性驚愕反応検査

聴覚性驚愕反応とは、視覚的な手掛かりなしに、突然、動物に大きな音を提示した時のその音に対する動物の驚愕反応(Startle reflex)のことである。動物を防音箱の中の動物収容ホルダーに入れ、一定の音圧(120dB)の音刺激を8秒間隔で50試行提示する。その時の動物の驚愕反応(驚愕による体の動き)

の強さをピエゾセンサ(圧電素子)を用いて自動的に測定し、10試行ずつの5ブロックに分け、反応の強さの程度と経時的な変化を解析する。この検査は、音刺激に対する反応を指標とした聴覚の簡易的な測定法であるとともに、繰り返しの刺激に対する馴化をみることにより、最も単純な学習の評価法としても有用である。

第2図 自発運動量測定

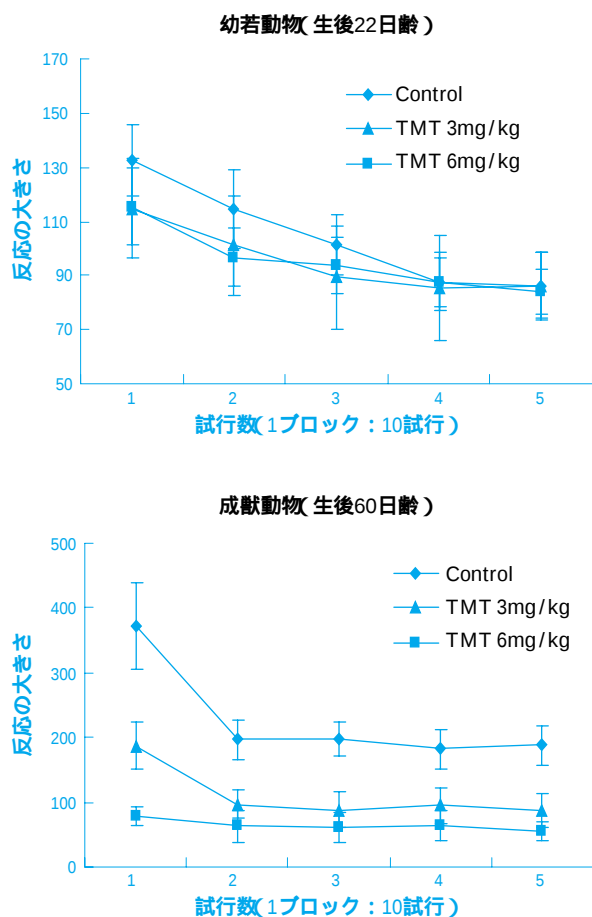
生後17日齢の幼若ラットにベモリン(抗うつ薬)あるいはジアゼパム(抗不安薬)を投与した場合の自発運動量の変化。



第3図は、生後17日齢および成獣ラットにトリメチルスズを投与したのち、5日後に聴覚性驚愕反応を測定した結果である。幼若動物(22日齢)では、音刺激に対する反応はTMTの用量に相関して低下しているが、ブロック毎の反応の強さは減弱していることから、音刺激に対する学習による馴化が認められると判断することができる。一方、成獣ラットの高用量投与では、音刺激に対する反応性は顕著に低く、ブロック毎の変化が認められないことから、むしろ聴覚障害が強く疑われる。

第3図 聴覚性驚愕反応検査

生後17日齢の幼若ラットおよび成獣ラットにTMTを単回投与し5日後における音刺激に対する驚愕反応。



(5) 学習記憶検査

当所ではE型水迷路および弁別学習を標準とするとともに、より高次の空間認知によるMorris型水迷路についても、学習(習得)と記憶(参照記憶)の検査法として確立した。

第4図は、生後21日齢のラットについて、抗ムスカリン薬であるスコポラミン投与のE型水迷路における学習を見たものである。これは、水を満たしたE字型の迷路の一端にプールからあがることのできる逃避

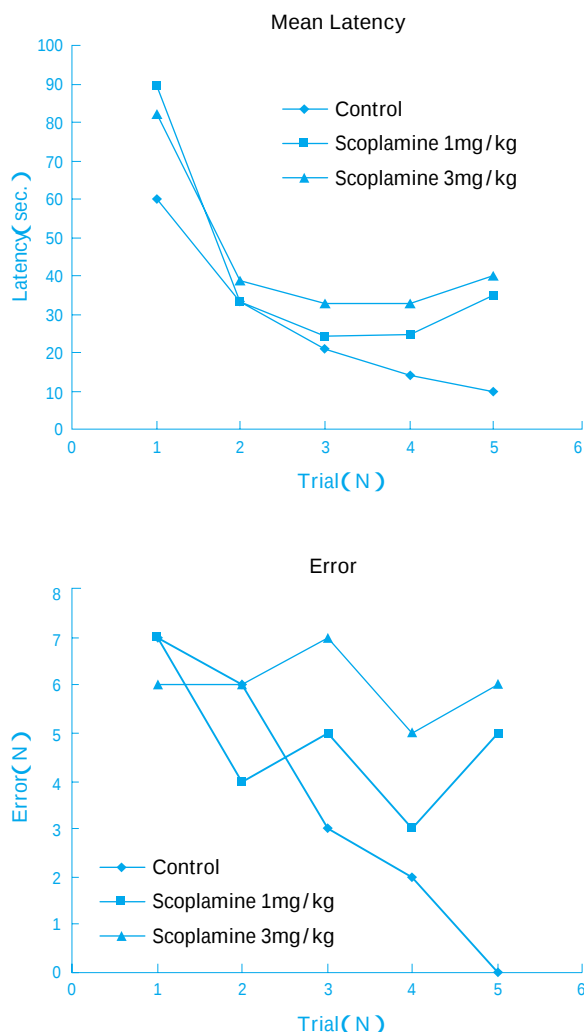
口(ゴール)を設定しておき、動物はE字の中央線から泳ぎ始め、左右のどちらかの一端にある逃避口を学習する検査である。1日5トライアルを実施し、ゴールまでの到達時間(Latency)およびエラー回数を測定している。対照群では、到達時間およびエラー回数ともトライアル毎に減少して学習していることが認められる。一方、スコポラミン投与群では、トライアル3回目以降では到達時間およびエラー回数ともに減少が見られない。これらは、抗ムスカリン作用の発現に伴った学習障害を示している。

(6) 神経病理学的検査

生後11日齢および試験終了時に各群雌雄6匹が神経病理学的検査に供される。神経病理学的検査は定性的な分析とともに、簡易形態計測による脳の特定部位の定量的分析が要求されている。

第4図 E型水迷路を用いた学習・記憶検査

生後21日齢ラットにスコポラミン(抗ムスカリン薬)を投与した場合の1日5試行におけるゴールまでの到達時間(Latency、左)およびエラーの回数(右)を示している。

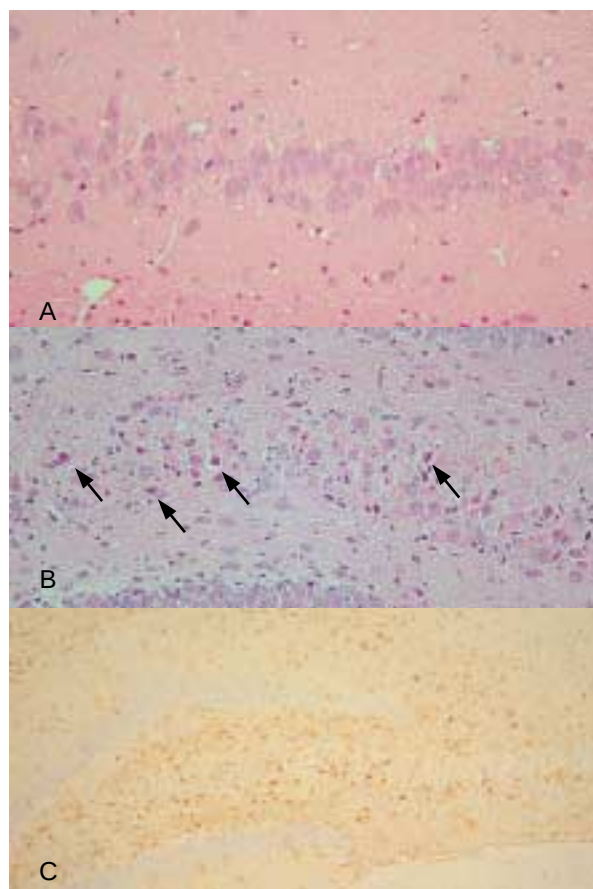


定性的分析は、大脳(嗅球、大脳皮質、海馬、大脳基底核、視床、視床下部)、中脳(中脳蓋、被蓋、大脳脚)、脳幹および小脳の主要な脳部位の詳細な組織学的観察である。このような詳細な検査部位の指定は、脳の構造と機能の部位特異性が考慮されているためである。この観察で高用量群において神経病理学的変化が認められた場合には、用量相関性を評価する目的で全投与群について盲検的な観察が求められている。定量的分析では、少なくとも大脳皮質、海馬および小脳の主要な部位について、その厚さの計測が要求されている。当所で開発した病理標本画像解析装置(IPAP)を用いて、脳の外表および病理組織切片における形態計測の検討を進めている。

第5図は、成獣ラットおよび生後17日齢の幼若ラットに6mg/kgのトリメチルスズを単回投与したときの脳の病理組織学的変化(定性的分析)を示したものである。成獣ラットでは脳に対する器質的な変化はほとんど認められなかったが、幼若動物では脳の特定部位(大脳の海馬や梨状葉皮質)の神経細胞が傷害さ

第5図 神経病理学的検査

TMT 6mg/kgを単回投与した場合の大脳海馬の神経細胞に対する影響。成獣では海馬神経細胞への影響は非常に軽微であるが(A)、投与3日後の幼若動物(20日齢)では海馬神経細胞に細胞死(矢印)が観察され(B)、損傷に反応した星状膠細胞の増生を示めす特異的な蛋白質(GFAP)の増加が見られる(C)。



れ、壊死が生じていた。このような神経細胞の損傷に反応して、神経グリア細胞の一種である星状膠細胞が増生していることが、特異的な蛋白質(グリア線維酸性蛋白、GFAP)の免疫組織化学染色でみることができる。このような幼若動物では、迷路学習の成績が低下傾向を示し、器質的な傷害部位である海馬に関連した記憶や学習の機能障害が示唆された。この結果は、発達期の特定部位の神経細胞は成体のそれとは異なる感受性をもつことを示している。

3. OECD 発達神経毒性試験ガイドラインとのハーモナイゼーション

1998年にOECD 発達神経毒性試験ガイドライン(TG426)第一案が公表されたが、EPA 試験ガイドラインのと間でいくつかの重要な試験項目で相違が明らかであった。私達は、OECD 試験ガイドライン案に対するパブリックコメントに対応して2つの試験ガイドラインのハーモナイゼーションを強く求めてきた。2000年11月にはOECD およびEPAの専門家によるハーモナイゼーションのための会議が開催された。投与期間は妊娠6日から分娩後21日とすること、病理組織検査は生後21/22日齢と試験終了時に実施し、形態計測による定量的分析は第一義には要求されないなどの主要な点については一定の合意が成されるとともに、発達神経毒性試験は関連を疑わせる毒性情報や、使用や曝露において影響が認められた場合に要求されることなどが合意されている。

発達神経毒性試験の方法および評価の課題

1. 脳の発達に対する二次的な影響要因

脳の発達は必ずしも自律的で固有なものではない。試験の環境や操作はそのような脳の発達に影響を及ぼすことが知られている。環境温度は、神経細胞の蛋白質合成などの代謝に影響することから、児動物の低体温は脳の発達を遅延させる可能性がある⁶⁾。出生後の児動物を母動物から短時間隔離することでも、種々のストレスや体温低下を生じさせ、児動物の行動発達にも影響を及ぼす可能性があることが報告されている⁷⁾。出生時に体温調節能が発達しているヒト新生児と異なり、ラットやマウスの新生児は生後発達期の体温調節能が未熟であり⁸⁾、環境温度の影響を受けやすいと考えられる。このような環境要因による児動物の生理的变化が曝露された化学物質とどのような相互関係を示すものかは明らかではないが、ラットやマウスを用いた発達神経毒性試験において注意を要する点である。例えば、被験物質を児動物に経口投与することは、母動物から児動物を引き離すことになり、ストレスや体温低下を生じさせる可能性が

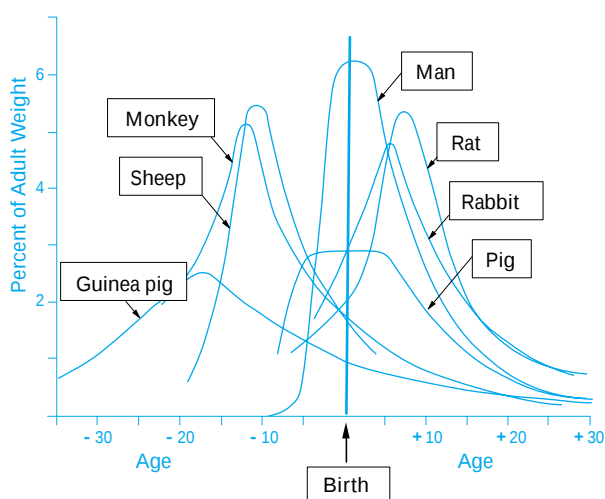
考えられる。このような問題点は、試験の方法とともに、ヒトのリスク評価への外挿において動物種差を考慮することが重要であることを示唆している。

また、脳の神経細胞の発達には甲状腺ホルモンが重要に関わっている⁹⁾。一般毒性試験では、種々の化学物質が肝臓における薬物代謝酵素の誘導によって、ラットやマウスにおける血液中の甲状腺ホルモンレベルを変化させることがよく知られている。母動物あるいは胎盤や母乳を介した胎児や児動物に対するこのような化学物質による二次的な脳の発達障害もまた留意されるべきである。

2. 脳発達の動物種差

第6図は、各種の動物における脳重量の増加率を示したものである¹⁰⁾。脳重量の増加は、個々の神経細胞と神経回路の成熟、神経膠細胞の増生、髄鞘形成などによる神経組織の増大を反映している。ヒトでは、脳重量の増加率は出生時の前後に高く、脳重量は胎児期後半から生後4ヶ月にかけて急速に増加し、10才ではほぼ成人の脳重量に達する¹¹⁾。また、大脳皮質の厚さは胎児期から生後6ヵ月齢まで速やかに増加したのち、10才には成人のレベルになる。一方、ラットでは、脳重量の急速な増加は出生後から生後3週に認められる。脳重量増加のピークはヒトでは出生時、ラットやマウスでは生後10日頃にある。この時期がbrain growth spurtに相当しており、環境要因などに対して特に感受性が高いといわれる。このような脳の発達の動物種差は、動物試験における評価をヒトに外挿することを難しくしている。化学物質の発達神経毒性のリスク評価を実施する上で、曝露時期や曝露経路の妥当性が十分に検討されることが重要である。

第6図 脳重量増加率の動物種差(Dobbing and Sands, 1981)



分子生物学的指標を用いた発達神経毒性研究への取り組み

現時点の発達神経毒性研究は、化学物質のヒト健康影響評価のための応用科学の側面とともに、発達神経生物学の理解のための研究手段としての基礎科学の色彩が強く表れている¹²⁾。このことは、この研究分野が毒性学としては今だ発展途上にあることを示している。今日の神経科学研究の進歩に伴って、行動、学習、記憶などの脳機能の分子生物学的基礎やヒト固有の高次の神経機能に関する新しい知見が発達神経毒性の観点から議論される事態が容易に推測でき、神経化学や分子生物学分野における先進的なエンドポイントが提案されることが予想される。また、ラットやマウスにおける神経行動学的検査が、ヒトの神経行動やより高次の神経機能に対する影響を適切に評価し得るかという問題も考えられる。これまでの神経毒性学的评价では、知覚や運動機能あるいは学習や記憶を中心とした神経行動学的検査について比較的充実しているが、個体間の相互関係のような社会的行動、より高度のヒト神経機能の評価は必ずしも十分でないことも指摘されている¹³⁾。今後提案されるであろう新しいエンドポイントについては、それらの毒性学的意義を含めて、ヒトのリスク評価に対する妥当性が十分に吟味される必要がある。

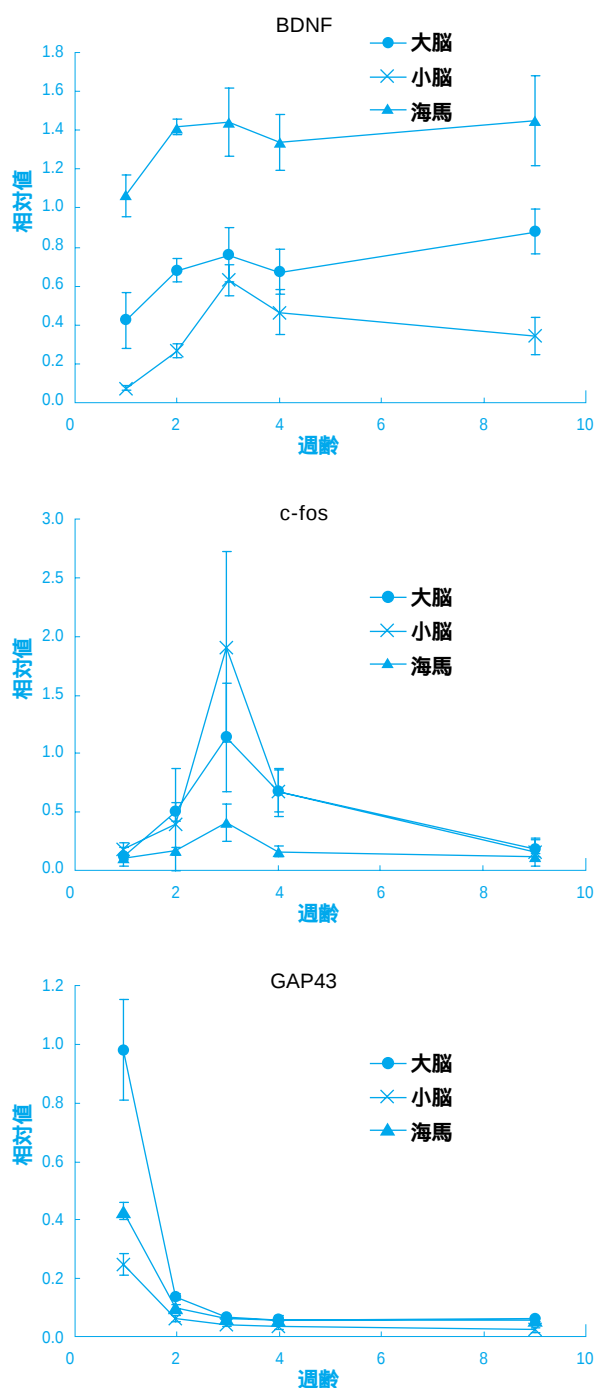
また、上述した発達神経毒性ガイドライン試験は、化学物質の安全性評価において時間とコストの両面で多大な経済的負担となるものである。毒性評価の感度と精度の高い効率的なスクリーニング系の開発も重要な課題の一つである。

このような観点から、私たちは、発達神経毒性ガイドライン試験法の確立と並ぶもう一つのテーマとして、脳発達の分子生物学的指標を用いた発達神経毒性評価に取り組んでいる。第4表は、生後発達期のマウス脳を用いて検討した分子生物学的指標としての調節因子を示している。いずれも神経細胞の成長や神経細胞間の連絡の指標となる蛋白質である。私たちは、これまでに主要な脳部位におけるこれらの蛋白質合成の指標となる messenger RNA (mRNA) の発現量の発達挙動を検証してきた。

第4表 脳発達の分子生物学的指標

調節因子	特徴
脳由来神経栄養因子(BDNF)	・神経細胞の分化や可塑性
Growth-associated protein 43(GAP43)	・神経軸索の生長・成熟
Synaptophysin	・前シナプスの指標
Postsynaptic density(PSD) 95	・後シナプスの指標(糖蛋白)
c-fos	・遺伝子発現の調節因子

第7図 マウス(雄)の脳におけるBDNF、c-fos
およびGAP43のmRNA発現の生後発達



第7図は、マウスの大脳皮質、海馬および小脳におけるBDNF、GAP43およびc-fosのmRNAの発現量に関する生後発達期の変化を示している。神経細胞の可塑性に関して神経突起の成長に関係すると言われるBDNFは、いずれの部位でも生後3週まで増加し、おおそ成獣レベルに達している。一方、神経軸索の伸長に関するGAP43のmRNAの発現量は生後3週には減少して成獣レベルに達している。マウスにおける出生後3週間はbrain growth spurtと呼ばれる脳の最も活発な発達期に相当している。小脳に

におけるBDNFのmRNA発現量の変化が生後にシャープに立ちあがっていることは、小脳の組織発生が他の部位より遅くに始まり、生後の比較的短期間に完結することを示している。小脳の形態学的発達には化学物質の発達神経毒性評価における鋭敏なターゲットになり得ることが示唆されている¹⁴⁾。BDNFおよびGAP43と異なり、種々の遺伝子発現に関する初動の調節因子であるc-fosのmRNAの発現は、生後3週をピークとする挙動を示している。このようなc-fosのmRNAの発現様式が、発達期のどのような遺伝子発現を調節しているのかはよく知られていない。これらの調節因子の遺伝子発現が発達神経毒性を評価する上で重要なbrain growth spurtの時期に鋭敏な変化を示すことは、これらが神経細胞の発達の異常や遅延の有用な指標となり得ることを示している。このような調節因子の変動が、どのような神経行動学的な機能の影響に関連するものであるか、また、化学物質を含むどのような環境因子によって影響されるかを検証することが新しい課題である。

おわりに

はじめにも述べたように、化学物質がヒト、特に子供の発達に対して影響を及ぼす可能性に対する社会的な懸念が強まっている。米国EPAに続いて、OECDにおいて発達神経毒性試験ガイドラインが制定されることに伴い、この問題に対する各国当局のより一層の厳格な規制が予想される。しかしながら、これらのガイドライン試験法およびその結果の評価法については、ヒトに対するリスク評価を実施する上で確立しているとは必ずしも言い難いのが現状である¹⁵⁾。また、試験結果の評価およびリスク評価についても、各国の国際的なハーモナイゼーションは進んでいない。このような情勢の中で、私たちは当所におけるEPAおよびOECD発達神経毒性ガイドライン試験に基づいた評価法を確立し、世界水準でのリスク評価体制を構築している。また、神経科学研究の進展に伴って、新しい様々な視点からの発達神経毒性評価が求められることも予想されることから、今日的な神経科学水準でのより精度の高いヒトのリスク評価に有効な発達神経毒性評価法の開発に取り組んでいる。

引用文献

- 1) Colborn, T et al. : Our Stolen Future. New York, Plume(1997)
- 2) National Research Council : Pesticides in the Diets of Infants and Children. Washington : National Academy Press(1993)

- 3) Rodier, PM : Environ Health Perspect 103 (suppl 6) 73 - 76(1995)
- 4) WHO : Environmental Health Criteria 223, World Health Organization, Geneva(2001)
- 5) MacPhail, RC et al. : J Am Coll Toxicol 8, 117 - 125(1989)
- 6) Lajtha, A and Dinlop, D : Life Science 29, 755 - 767(1981)
- 7) Hofer, MA : Psychosom Med 37, 245 - 264 (1975)
- 8) Alexander, G : Br Med Bull 31, 62 - 68(1975)
- 9) Koibuchi, N and Chin, WW : TEM 11, 123 - 128(2000)
- 10) Dobbing, J and Sands, J : "Scientific Founda-

- tion of Pediatrics", Davis, JA and Dobbing, J (eds), William Heinemann Medical Books, London, pp744 - 756(1981)
- 11) Rabinowicz, Th et al. : "Brain Fetal and Infant, Current Research on Normal and Abnormal Development", Berenberg, SR(ed), Martinus Nijhoff, Hague, pp28 - 53(1977)
- 12) Milesen, BE and Ferenc, SA : Environ Health Perspect, 109, 77 - 78(2001)
- 13) Cory-Slechta DA et al. : Environ Health Perspect 109, 79 - 91(2001)
- 14) Walker, RF et al. : Neurotoxicol Teratol 11, 251 - 255(1989)
- 15) 辻 良三ほか : J Toxicol Sci 23, 63 - 68(1998)

PROFILE



吉岡 孝文
Takafumi YOSHIOKA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員, 医学博士



池田 真矢
Maya IKEDA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所



小林久美子
Kumiko KOBAYASHI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所



佐々木まどか
Madoka SASAKI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



串田 昌彦
Masahiko KUSHIDA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
獣医師



辻 良三
Ryozo TSUJI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員, 獣医師, 獣医学博士

2-アミノ-6-クロロプリン(ACP)の製法開発

住化ファインケム(株) 総合研究所
林 健 人

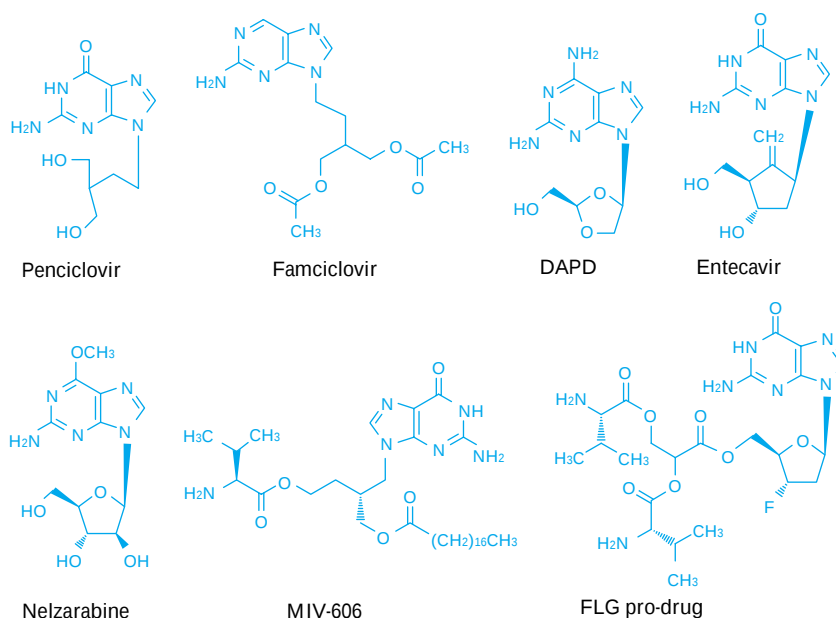
はじめに

欧米をはじめとして世界中の製薬会社で、抗ウイルス剤や抗がん剤をターゲットとしてプリン骨格を持つ薬剤が開発されている(第1図)。

これらの化合物を合成する上でACPは、プリン環の9位の選択的なアルキル化や6位の求核置換反応において、高い選択性と反応性があり、他の類似化合物よりも格段に優れた有用な合成中間体として用いられている(第2図)。

当社で開発したACPの新規製法と、その優れた反応性、およびACPからの誘導体展開について紹介する。

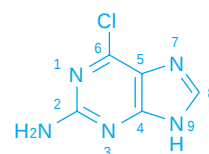
第1図 プリン骨格を持つ薬剤



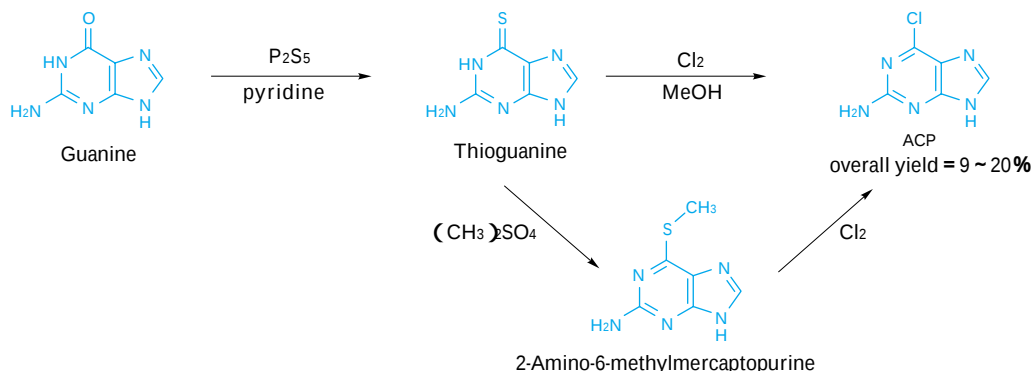
1. ACPの従来製法について

ACPの従来製法は工業的な大量生産に適さない方法であり、多くの問題点を抱えていた。例えば、代表的な製法の一つは、グアニンに五硫化燐を反応させてチオグアニンを得て、次に塩素を作用させてACPを得る方法である。この方法では悪臭のある硫黄化合物が副生し、更に強い毒性を有するチオグアニンを經由することになり、収率も低い(第3図)¹⁻⁴。

第2図 ACPの構造式

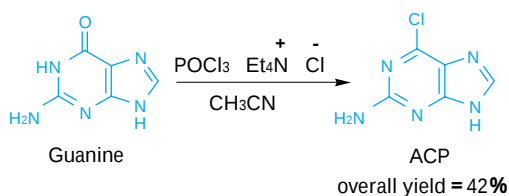


第3図 ACPの従来製法(チオグアニン経由法)

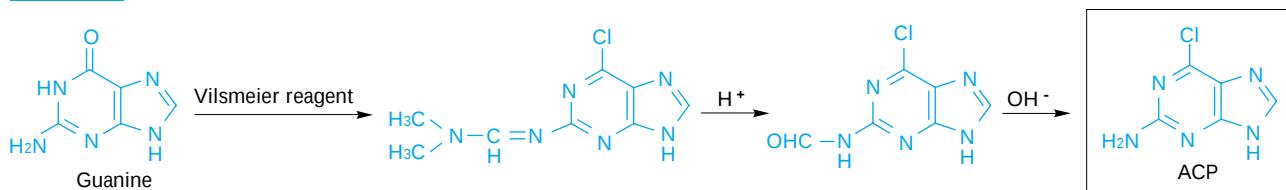


また、改良された方法として、四級アンモニウム塩の存在下でグアニンにオキシ塩化磷を作用させてACPを得る方法がある。この方法は反応率が約40%と低いことと、触媒として高価な四級アンモニウム塩を大量に使用するため、コストが高くなるという欠点がある。また、得られた目的化合物の純度が低く、精製に煩雑な操作が必要である点も問題であった(第4図)⁵⁾。このため、より効率的な合成法の開発が望まれていた。

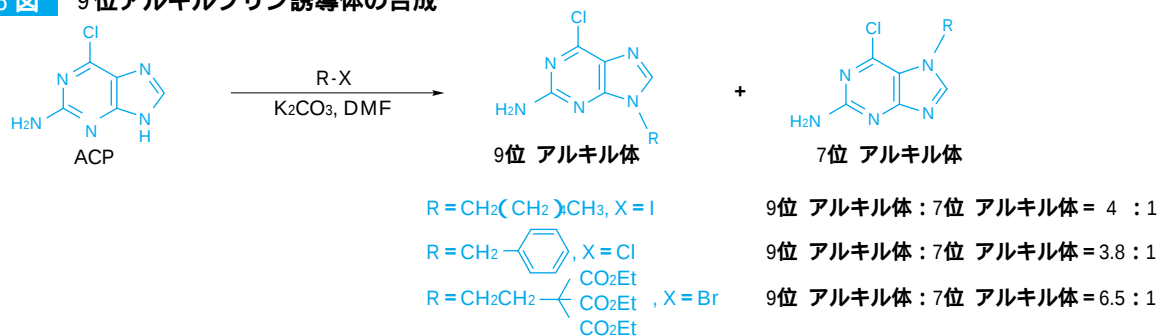
第4図 ACPの従来製法
(四級アンモニウム塩触媒法)



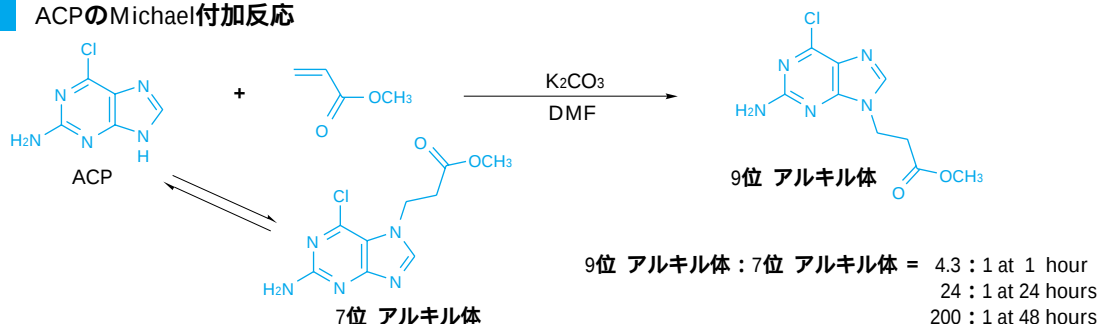
第5図 ACPの新規製法



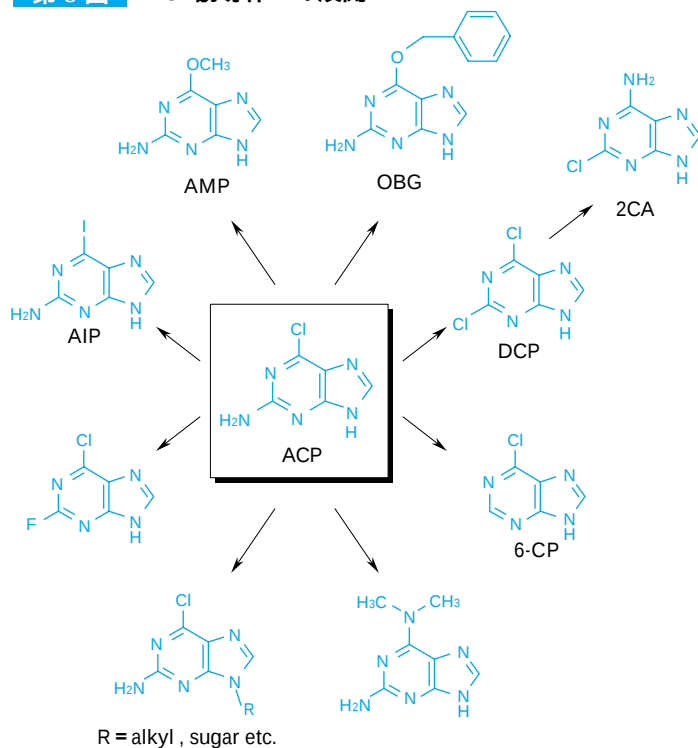
第6図 9位アルキルプリン誘導体の合成



第7図 ACPのMichael付加反応



第8図 ACP誘導体への展開



第9図 岡山工場



4. ACP 誘導体への展開

この国際競争力のあるACP から誘導できる化合物についても製法開発を行っており、これらの化合物は世界中の製薬会社の医薬品開発に役立っている(第8図)¹⁰⁻¹⁵⁾。

おわりに

以上、当社が開発したACPの新規合成プロセスとその有用性、あわせて当社で取り組んでいるACPの誘導体展開についても紹介した。ACPは当社岡山工場で大量に生産されており、欧米の製薬会社を中心に医薬品中間体として使用されている。

近年医薬品の構造が一層複雑化し、新規な構造を持った核酸誘導体も増加してきている。今回紹介した合成技術以外にもヌクレオシド製造技術等でも技術開発を進め、得意分野の拡大に努めていきたい。

引用文献

- 1) Elion, G. B. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1676
- 2) Balsiger, R. W. et al. : *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1573
- 3) Montgomery, J. A. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 2185
- 4) Davis, G. D. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2633
- 5) EP 0203685(住化ファインケム)
- 6) EP 0543095(住化ファインケム)
- 7) Kjellberg, J. et al. : *Nucleoside & Nucleotides*, 1989, 8 (2), 225
- 8) Choudary, B. M. et al. : *Nucleoside & Nucleotides*, 1996, 15(5), 981
- 9) Geen, G. R. et al. : *Tetrahedron Letters*, 1992, Vol. 33, No. 32, 4609
- 10) 特開平 10-218880(住化ファインケム)
- 11) 特開平 11-060575(住化ファインケム)
- 12) 特開平 11-180983(住化ファインケム)
- 13) EP 0861841(住化ファインケム)
- 14) EP 0967213(住化ファインケム)
- 15) EP 0916674(住化ファインケム)

基礎化学

塩酸酸化の新プロセスの技術供与を開始

当社は独自に開発した酸化触媒を使用する塩酸から塩素を回収する塩酸酸化技術を完成させ、このたび10万トン規模の塩酸回収装置を国内の化学メーカーにライセンスしました。

当社の開発した酸化触媒は、比較的低温でも高い活性を有しているため、これまでより安価なコストで塩素を回収することが可能になりました。

ウレタン原料のイソシアネート類やエピクロルヒドリン等の各種塩化物の合成工程で副生する塩酸は、通常35%塩酸として販売されたり、塩ビモノマーの原料として有効活用されたりしています。しかしウレタンと塩ビモノマーの需要構造の変化等により副生塩酸の処理が問題となることがあります。副生塩酸を効率良く塩素に転換することは、この問題を解決するとともに、塩素の輸送量の削減など、資源の有効活用をもたらします。当社は本技術を、環境負荷の少ないグリーンケミストリー技術として、積極的に全世界に技術ライセンスを推進して参ります。



塩酸酸化の試験製造設備

石油化学

プロピレンオキシドの新製法による製造設備を起工

当社は、米国ライオンデルケミカル社との合併会社である日本オキシラン株式会社で、ポリウレタンの原料などに使われるプロピレンオキシド(PO)を、スチレンモノマーとの併産法により製造・販売してありますが、POの旺盛な需要に応えるため、新製法を開発し、年産20万トンの製造設備の建設に着手しました。完成は2002年末の予定です。

新製法は、自社開発の高性能新触媒を使用するコンパクトで、スチレンモノマーなどを併産しない単産法の製法であり、従来の製法と比べ、経済面や環境面で際立った優位性を有しています。当社は今後、本技術に基づく事業を世界展開していく予定です。



米倉社長(左)ライオンデルケミカル社の
ゲルプ上席副社長

精密化学

愛媛工場でゴム用老化防止剤製造設備を増強

当社は、関係会社である住化ファインケム株式会社にてゴム用老化防止剤「アンチゲン®6C」を製造しておりましたが、昨年度当社愛媛工場内に一貫製造設備を新設し、プロセスの抜本的な合理化と生産能力の向上を図りました。

ゴム用老化防止剤事業は、原料価格の上昇に対し、製品市況の低落という厳しい事業環境下にあります。今回の一貫製造設備の新設により、量産効果を発揮し、今後とも国内最大の供給メーカーとして、マーケットにおける競争力確保に努めてまいります。



ゴム用老化防止剤「アンチゲン®6C」製造設備

厚肉大型導光板成形技術(SLG 成形技術)

LCD モニターのバックライトにはアクリル製大型導光板が使用されています。
SLG(Sumitomo Light Guide)成形技術は従来、射出成形が困難とされていた
厚肉大面積の導光板を High quality Low cost で成形することを可能にしました。

SLG 成形技術の特長

- (1) 低圧、低速成形
成形設備のダウンサイジング 製品の寸法安定性向上
- (2) 金型技術
金型転写性の向上により輝度アップ
- (3) コストダウン
既存設備の改造が可能 成形サイクルの短縮



コンタクト先：メタアクリル事業部 アクリル材料部 導光体チーム
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5494 FAX 03-5543-5942

エチレンとメチルメタクリレートの共重合樹脂 (EMMA)

「アクリフト」

『住友化学のEMMA樹脂「アクリフト」は、当社が独自の技術で開発し、世界で初めて商業生産・販売している、エチレンとメチルメタクリレートの共重合樹脂(EMMA)です。「アクリフト」は柔軟性、透明性、及び高周波融着性に優れるため、レーザー、壁紙等を中心に軟質シートの広い分野で使用されております。また、「アクリフト」はその良好な耐熱安定性を有するため、リサイクル性にも優れており、環境にやさしいポリオレフィン樹脂として一層の拡販が期待されます。』



コンタクト先：ポリオレフィン機能樹脂事業部 コポリマーチーム
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5435 FAX 03-5543-5219

工場・研究所紹介

更なる発展を目指す

“事業部門研究所”として

農業化学品研究所

〒665-8555 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号

TEL (0797)74-2000

FAX (0797)74-2127

農業化学部門はアグリ事業分野で、農薬・肥料・飼料添加物など、農業の省力化や生産性向上に不可欠な資材の開発・販売を進めてきています。また、家庭用殺虫剤や防疫用薬剤などの事業を通して、日本や世界の生活環境の向上にも貢献しています。農業化学品研究所は、そのような事業の研究開発の拠点として、よりすぐれた新規農薬・家庭防疫薬の創製や新技術の確立等の役割を担っており、事業戦略と研究戦略の一体化、研究テーマの選択と集中を基本方針にして早期研究成果の達成を目指しています。

研究所の歴史

第二次大戦後の復興とともに大阪製造所では新分野の農薬部門への進出を企て、昭和30年には同製造所研究部に、農業化学品研究所の前身となる農薬課が発足しました。昭和37年には農薬研究部となり、昭和46年に現所在地の宝塚市に移転し、農薬事業部研究部となりました。その後研究組織の変更を経て、宝塚総合研究所農業科学研究所から、平成6年に農業化学部門の研究所として現在の研究所名に改称されました。

尚、研究施設の拡充の一環として、昭和56年に兵庫県加西市に圃場試験用の加西試験農場を新設し、大阪府交野市の交野試験農場(昭和36年開設)を閉鎖・移転しました。また、昭和63年には肥料の製剤

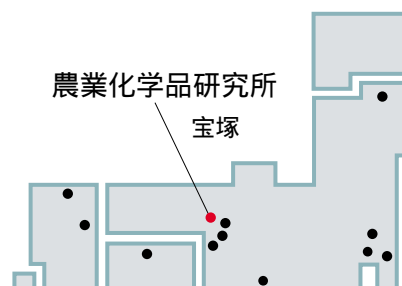
研究を愛媛工場より引継ぎ、機能性肥料の研究も行うようになりました。平成12年10月のバイオ研究組織改編の折には、旧生命工学研究所からのアグリバイオ技術と、従来からの応用生物研究機能とを一体化させることにより、事業化に向けた製品開発のスピードアップを図りました。

事業に貢献する研究成果

昭和28年にピレスロイド系殺虫剤「ピナミン」の合成に成功し、蚊取り線香用に試験販売が開始されました。これが当社農薬事業の始まりです。昭和36年には、世界に誇る有機リン系殺虫剤「スミチオン」が生み出されました。その後、独創的なピレスロイド剤の「ネオピナミン」、「スミサイジン」、「スミアルファ」、「ペーパースリン」、「プラルト」、昆虫成長制御剤「ラノー」、果樹・蔬菜用殺菌剤「スミレックス」、水稻いもち病剤「デラウス」、大豆用除草剤「リソース」、「スミソーヤ」等々、数多くの農業用及び家庭防疫用殺虫剤、殺菌剤、除草剤、植物生長調節剤などが研究開発されてきています。また合成薬剤のみならず、天敵を利用した生物農薬「オリスターA」が開発されました。加えて、長年培った栽培や製剤に関する技術を駆使して、被覆肥料「スーパーSRコート」や水稻倒伏軽減剤入り肥料「スミショート」などの高機能性肥料が開発されています。

一層のグローバル化に向けて

世界的な事業戦略、事業展開に歩調を合わせながら、研究開発のグローバル化を図り、今後とも社内他研究所、国内関係会社に加え米国、フランス、マレーシア等の海外関係会社との密接な研究協力のもと、効率的な研究を推進していきます。



外部表彰受賞紹介

平成13年度 日本油化学会 工業技術賞

住友化学工業(株)有機合成研究所
(現職: GSC 技研)

鈴鴨 剛夫

住友化学工業(株)有機合成研究所
(現職: ピアス(株))

濱田 和彦

住友化学工業(株)有機合成研究所
(現職: 住化テクノサ - ビス(株))

吉原 博



Gohfu SUZUKAMO



Kazuhiko HAMADA



Hiroshi YOSHIHARA

業績

「界面活性剤の特性を活用するフラン誘導体の効率的新合成法の開発と工業化」

界面活性剤の触媒作用、最適な反応場の構築という特性を活用し、従来不可能とされていた糖類からフラン誘導体の新規な効率的新合成法の開発にはじめて成功し、その工業化を達成した。この成果は界面活性剤の有機合成への工業的応用面を拡大させるとともに、多くの生理活性化合物の開発につながり、独創的新技术として当該分野の発展に大きく貢献した。また、本技術はグリーンケミストリーの主要課題の一つであるバイオマスの有機合成原料としての利用についても先駆的な役割を果たした。

(1)日本農薬学会論文賞 (2)望月喜多司記念論文賞

生物環境科学研究所
環境科学(残留動態)G

都築 学



Manabu TSUZUKI

業績

「Thermodynamic Estimation of Vapor Pressure
for Carbamate Pesticides」

机上で迅速に化合物の構造情報のみから蒸気圧を予測できるならば、熟練を要する技術的に難しい測定や化合物の合成などが不要であるため時間・経費・労力を大幅に削減でき非常に有益である。そこでClausius-Clapeyron式を基にしたModified Watson法を用いた熱力学的方法の定数の規定・最適化、さらにファンデルワールス力より結合力の強い水素結合力を加味した水素結合部位数(NW)の導入により、従来の予測法では不可能であったカーバメートおよびチオカーバメート系農薬の蒸気圧を化合物の化学構造のみから精度良く予測する方法を開発した。

第36回(平成13年度) 情報科学技術研究集会 優秀発表論文賞

有機合成研究所

岡 紀子

医薬情報ネット21(PINET21)
メンバー18名



Noriko OKA

業績

「インターネット無料情報源の有効活用について」

昨今のインターネットの普及には目をみはるものがある。無料で入手できるインターネット情報源に着目した。有用なサイトを収集、編集しVirtual Libraryを構築、次に無料のインターネット情報源を積極的に活用するための自動巡回ロボットの検討、さらに無料情報を活用する際の留意すべき著作権上の問題点をまとめた。その結果、インターネット上の無料情報源には有用なものがあり、ますます利用が拡大するにちがいないことを確認した。企業内の情報担当者は情報収集力に加えて情報の解析力をも備えるべきであると提言し、そのためにはPINET21のような人的ネットワークが重要な手段となることを強調した。

主な投稿論文・口頭発表

(2001年7月1日～2001年12月31日)

高分子材料

Supercritical CO₂-Induced Stereocomplex Formation of Highly Isotactic Poly(methyl methacrylate) and Syndiotactic Poly(methyl methacrylate) Blends: Effect of Molecular Weight on Crystalline Structure

水本 智裕, 杉村 紀夫, 森谷 雅彦, 安田 源*, 佐藤 善之*, 舩岡 弘勝*(基礎化学品研究所, *広島大学工学部)

Macromolecules, 34(15) 5200 - 5204(2001)

**ポリプロピレン/ポリフェニレンエーテルのリアクティブ
プロセスによる構造制御とその物性**

森富 悟, 眞田 隆(石油化学品研究所)

第50回高分子討論会(早稲田大学) 2001年9月
12 - 14日

ブロー成形性に優れるポリプロピレンの開発

城本 征治, 永松 龍弘, 林田 晴雄, 小山 清人*(樹脂
開発センター, *山形大学工学部)

プラスチック成形加工学会第9回秋季大会(山形
大学) 2001年9月27 - 28日

CAO手法を用いた耐衝撃構造体の最適設計技術の開発
広田 知生, 東川 芳晃(樹脂開発センター)

プラスチック成形加工学会第9回秋季大会(山形
大学) 2001年9月27 - 28日

**Crystallization Behavior and Morphology of
Novel TPO with New Elastomer**

穂積 英威, 常法寺 博文, 西山 忠明, 今井 昭夫(石
油化学品研究所)

*ICAPP 2001 YONEZAWA(International Confer-
ence on Advanced Polymers and Processing)*
(山形県) 2001年10月30日 - 11月2日

**固体²H-NMRによる芳香族ポリエステルのダイナ
ミクス解析**

大友 新治(情報電子化学品研究所)

高分子若手会(茨城県) 2001年11月1日

高速溶媒抽出法による耐熱性樹脂からのオリゴマー

成分の抽出

滝川 宏司, 藤原 豊, 岡田 明彦, 佐々木 俊夫(筑波
研究所)

第6回高分子分析討論会(工学院大学) 2001年11月
5 - 6日

高分子ブレンド系の一軸伸長粘度

城本 征治, 宮澤 太郎, 永松 龍弘, 林田 晴雄, 小山
清人*(樹脂開発センター, *山形大学工学部)

第13回高分子加工技術討論会(名古屋) 2001年11
月5 - 6日

**高温 Triple Detector-SECによる高分子の構造解析(2)
PEの長鎖分岐解析**

佐藤 勇夫, 水沼 考二, 藤井 丈志(石油化学品研
究所)

日本分析化学会第50年会(熊本大学) 2001年11月
23 - 25日

無機・金属材料

The Electronic Structure of a Gold Nanowire

長谷川 彰, 吉澤 一成*, 平尾 一之*(筑波研究所,
*京都大学)

Chemical Physics Letters, 345, 367 - 371(2001)

金ナノワイヤーの電子構造

長谷川 彰, 吉澤 一成*, 平尾 一之*(筑波研究所,
*京都大学)

2001分子構造総合討論会(札幌市) 2001年9月24
- 27日

**Air and Water Permeation Resistance across
Dust Cake on Filters - Effects of Particle
Polydispersity and Shape Factor -**

遠藤 禎行(生産技術センター)

*6th World Congress of Chemical Engineering(メ
ルボルン)* 2001年9月23 - 27日

アルミナ単結晶粒子の開発および特性

内田 義男(筑波研究所)

筑波微粒子・界面研究会学術講演会(つくば) 2001
年11月28日

A New N-Type Transparent Conductive Oxide Films : Sn or Hf Indium Antimonate

嶋田 佑介*, 宋 豊根*, 重里 有三*, 服部 武司, 石田 雅也, 三枝 邦夫(筑波研究所, *青山学院大学)
2nd International Symposium on Transparent Oxide Thin Films for Electronics and Optics(早稲田大学) 2001年11月8 - 9日

A New N-Type Transparent Conductive Oxide Films with High Temperature Durability : In SbO₄ Films Deposited by Magnetron Sputtering

宋 豊根*, 嶋田 佑介*, 重里 有三*, 服部 武司, 石田 雅也, 三枝 邦夫(筑波研究所, *青山学院大学)
AVS 48th International Symposium(アメリカ) 2001年10月28日 - 11月2日

精密化学関連製品

酸化防止剤の基礎と配合技術

児島 史利(精密化学品研究所)
第21回高分子の劣化と安定化 基礎と応用講座(工学院大学) 2001年7月3日

高付加価値生産を可能にする環境調和型反応染料による染色加工

山本 陽介(住化ケムテックス株)
繊維技術講習会(愛知県) 2001年8月24日

染料の基礎と動向

今田 邦彦(住化ケムテックス株)
平成13年度染色加工高度化セミナー(愛知県) 2001年10月23日

フェノール・リンハイブリッド型加工安定剤 Sumi-lizer GP

福田 加奈子, 三宅 邦仁(有機合成研究所)
2001年度高分子の崩壊と安定化研究討論会(工学院大学) 2001年12月5日

農業化学関連製品

第30回農薬のFAO規格に関するインフォーマルミーティング

古田 リツ子(生物環境科学研究所)
日本農薬学会誌, 26(3) 335(2001)

Vapor Pressures of Carboxylic Acid Esters Including Pyrethroids : Measurement and Estimation from Molecular Structure

都築 学(生物環境科学研究所)
Chemosphere, 45(6 - 7) 729 - 736(2001)

Partition of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Derivatives in Phosphatidylcholine Multi-lamellar Vesicles

片木 敏行(生物環境科学研究所)
Journal of Pesticide Science, 26(4) 333 - 360 (2001)

Synthetic Pyrethroids Containing a C-C Triple Bond & 1,1,2-Trifluorobutadiene : a Convenient C₄ Intermediate

松尾 憲忠(農業化学品研究所)
学術振興会第155委員会(京都大学) 2001年8月2日

光ストレス誘導型転写因子RHL41による強光耐性の付与 - 組換え植物における強光耐性機構の解析 -

飯田 朝子, 白石 年範, 大江田 憲治, 小川 育三(農業化学品研究所)
第19回バイオテクノロジーシンポジウム(東京), 2001年10月31日

ピリプロキシフェンを含有するテープ製剤(第3報)

井上 雅夫, 中村 知史(農業化学品研究所)
第21回農薬製剤・施用法シンポジウム(箱根) 2001年11月1 - 2日

Comparison of Biotin Production by Recombinant Sphingomonas sp. under Various Agitation Conditions

河辺 智康, 斎藤 郁男**, 本多 裕之**, 棕本 藤夫*, 清水 将年, 小林 猛** (有機合成研究所, *農業化学品研究所, **名古屋大学)

Fourth conference on Recent Advances in Fermentation Technology(The Society for Industrial Microbiology) (アメリカ) 2001年11月10 - 13日

家庭用殺虫剤の水性化に関する研究

松永 忠功(農業化学品研究所)

日本環境動物昆虫学会第13回年次大会(大阪府立大学) 2001年11月16 - 17日

蚊取り線香ピレスロイド分析方法

松永 忠功(農業化学品研究所)

日本環境動物昆虫学会第13回年次大会(大阪府立大学) 2001年11月16 - 17日

天然精油のコイガに対する生物活性

菅野 雅代, 渡辺 敬介, 庄野 美德(農業化学品研究所)

日本環境動物昆虫学会第13回年次大会(大阪府立大学) 2001年11月16 - 17日

半 導 体 関 連 製 品

Fabrication and Optical Characterization of Facet-Controlled ELO(FACELO)GaN Grown by LP-MOVPE

三宅 秀人*, 生川 満久*, 平松 和政*, 直井 弘之*, 家近 泰, 前田 尚良(筑波研究所, *三重大学)
Physica Status Solidi(a), 188(2), 725(2001)

RCA 洗浄プロセスと次世代洗浄技術

高島 正之(精密化学品研究所)

ファインケミカル, 30(12), 26 - 35(2001)

Progress in Epitaxial Lateral Overgrowth of GaN

本多 祥晃, 家近 泰, 前田 尚良, 三宅 秀人*, 平松 和政*, 山田 陽一**, 田口 常正** (筑波研究所, *三重大学, **山口大学)

Progress in Electromagnetics Research Symposium(大阪) 2001年7月18 - 22日

Fabrication and Optical Characterization of Facet-Controlled ELO(FACELO)GaN Grown by LP-MOVPE

三宅 秀人*, 水谷 弘光*, 生川 満久*, 平松 和政*, 家近 泰, 前田 尚良(筑波研究所, *三重大学)

International Conference on Nitride Semiconductors(アメリカ) 2001年7月19日

Carrier-Gas Dependence of ELO GaN Grown by Hydride VPE

家近 泰, 前田 尚良, 坊山 晋也*, 福井 稯*, 三宅 秀人*, 平松 和政*(筑波研究所, *三重大学)

第13回結晶成長国際会議(同志社大学) 2001年7月30日 - 8月4日

HVPE法による選択横方向成長GaNのファセット制御

家近 泰, 前田 尚良, 坊山 晋也*, 古川 兼司*, 直井 弘之*, 三宅 秀人*, 平松 和政*(筑波研究所, *三重大学)

Time-Resolved Nonlinear Spectroscopy of Excitonic Luminescence from Gallium Nitride

家近 泰, 前田 尚良, 山田 陽一*, 吉田 洋平*, 釘宮 秀之*, 田口 常正*(筑波研究所, *山口大学)

International Workshop on Physics of Light-Matter Coupling in Nitrides(ローマ) 2001年9月28日

CD Measurement of ArF Resist by Using KLA-Tencor CD SEM 8250/8450

塙 良太郎(情報電子化学品研究所)

第9回ケーエルエー・テンコールイールド・マネジメント・セミナー(千葉) 2001年12月6日

ArF フォトリソグレイブ : 最近の動向

枝松 邦茂(情報電子化学品研究所)

第55回ニューフロンティア材料部会 新技術・新製品紹介(大阪市) 2001年12月13日

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

ヘテロ原子を有する高機能光学材料の開発

南井 正好, 銅金 巖*(有機合成研究所, *(株)住化技術情報センター)

日本学術振興会第116委員会 ヘテロ原子の特性を利用する高機能物質の創製と効率的合成法の開拓, 23 - 26(2001)

パターン照明を用いたフィルム表面凹凸欠陥の検出(第二報)

廣瀬 修(生産技術センター)

精密工学会誌, 67(7) 1135 - 1139(2001)

画像処理を用いた分液界面の計測

廣瀬 修(生産技術センター)

精密工学会誌, 67(8) 1266 - 1270(2001)

画像処理によるフィルム表面の凹凸欠陥検査

廣瀬 修(生産技術センター)

非破壊検査協会誌, 50(10) 642 - 646(2001)

Synthesis and Properties of High Birefringence Liquid Crystals: Thiophenylacetylene and Benzothiazolylacetylene Derivatives

関根 千津, 藤沢 幸一, 紺矢 直人*, 南井 正好* (筑波研究所, *有機合成研究所)

Liquid Crystals, 28(9) 1361 - 1367(2001)

Synthesis and Properties of Some Novel High Birefringence Phenylacetylene Liquid Crystal Materials with Lateral Substituents

関根 千津, 藤沢 幸一, 岩倉 和憲*, 紺矢 直人*, 南井 正好* (筑波研究所, *有機合成研究所)

Liquid Crystals, 28(9) 1375 - 1387(2001)

Synthesis and Physical Properties of High Birefringence New Phenylacetylene Liquid Crystals with a Cyclohexyl Group

関根 千津, 藤沢 幸一, 紺矢 直人*, 南井 正好* (筑波研究所, *有機合成研究所)

Liquid Crystals, 28(10) 1495 - 1503(2001)

High Birefringence Photopolymerizable Phenylacetylene Liquid Crystals

関根 千津, 藤沢 幸一, 岩倉 和憲*, 南井 正好* (筑波研究所, *有機合成研究所)

Liquid Crystals, 28(10) 1505 - 1512(2001)

A 21-in. Field Sequential High-Resolution CRT Using Liquid Crystal Color Shutter

白松 直樹*, 岩崎 直子*, 山川 正樹*, 岩田 修司*, 熊 均**, 長瀬 隆光**, 林 成年(基礎化学品研究所, *三菱電機株, **出光興産株)

IEICE TRANS. ELECTRON., E84-C(9) 1247(2001)

Depolarized Rayleigh 散乱によるネマティック液晶

横田 和弘*, 高西 陽一*, 石川 謙*, 竹添 秀男*, 関根 千津(筑波研究所, *東京工業大学工学部)

2001 年日本液晶学会討論会(埼玉) 2001 年9月25 - 27 日

誘電性高分子の展開 - 賦形成向上とエレクトロニクスへの応用

大西 敏博(筑波研究所)

第10 回ポリマー材料フォーラム(名古屋市) 2001 年11月29 - 30 日

医薬・医療関連製品

オンライン濃縮マイクロ LC/ESI-TOFMS システムの開発と応用

山下 和子, 岡本 昌彦, 中井 清(生物環境科学研究所) 第12 回クロマトグラフィー会議(京都工芸繊維大学) 2001 年9月10 - 11 日

Development of On-line Sample Enrichment System Coupled to ESI-TOFMS and Its Application

山下 和子, 岡本 昌彦, 中井 清(生物環境科学研究所) *HPLC Kyoto*(京都工芸繊維大学) 2001 年9月11 - 14 日

新規抗癌剤塩酸アムルピシン(SM-5887)のヒトにおける *in vitro* 代謝 - 代謝酵素の固定およびシスプラチンによる影響 -

谷 直子, 矢吹 昌司, 小室 勢津子, 金丸 博(生物環境科学研究所)

第16 回日本薬物動態学会年会(神戸) 2001 年10月17 日

抗精神病薬ペロスピロンの有色ラットにおけるメラニンへの分布

水野 佳子, 小室 勢津子, 金丸 博(生物環境科学研究所)

第16 回日本薬物動態学会年会(神戸) 2001 年10月17 - 19 日

環境ビジネス関連製品

Ah レセプターを利用したダイオキシン類簡易測定
松永 治之, 中澤 裕之* (生物環境科学研究所, *星薬科大学)
資源環境対策, 37(9), 963 - 966(2001)

硝化細菌の高密度培養による排水処理技術開発
中村 洋介(生産技術センター)
ICETT NEWS LETTER, 9, 9 - 10(2001)

知的推論モデルを用いた活性汚泥浮上の原因の推定と対策
平石 康晃, 中村 洋介(生産技術センター)
日本生物工学会平成13年度大会(山梨県), 2001年9月26 - 28日

熱分析装置用オープンスプリッター及びその利用
上田 洋一(生物環境科学研究所)
第37回熱測定討論会(仙台), 2001年11月20 - 22日

有機合成

セルロース及びアミロース誘導体による菊酸誘導体の光学分割
神谷 勇一郎*, 山本 智代*, 岡本 佳男*, 顕谷 忠俊
(技術・経営企画室, *名古屋大学)
第50回高分子討論会(早稲田大学), 2001年9月12 - 14日

超臨界メタノールを用いたメチルエステルの製造方法
後藤 文郷, 鈴木 智之, 舘野 辰男*, 佐々木 俊夫(筑波研究所, *愛媛工場)
日本化学会第80秋季年会(千葉大学), 2001年9月20 - 23日

光学分割データベースの構築と活用 - 化学構造から適切な分割剤を予測する -
橋爪 新太, 岡 紀子, 法宗 布美子(有機合成研究所)
第38回情報科学技術研究集会(東京), 2001年10月18 - 19日

Green Chemistry in Sumitomo

岩倉 和憲(有機合成研究所)
First NIAF-MeRinOS Joint Meeting(ベルギー)
2000年9月28日 - 10月2日

マイクロリアクタがおもしろいところはどこか
岡本 秀穂(有機合成研究所)
高分子学会関西支部地区講演会(和歌山大学), 2001年10月5日

エステル化・アミド化反応の開発
岩倉 和憲(有機合成研究所)
近畿化学協会有機金属部会平成13年度第3回例会(大阪), 2001年11月30日

触 媒

New Developments in the Production of Methyl Methacrylate
永井 功一(基礎化学品研究所)
Applied Catalysis A: General, 221(1 - 2) 367 - 377 (2001)

The Development of New Heterogeneous Catalytic Processes for the Production of ϵ -Caprolactam
市橋 宏, 佐藤 洋(基礎化学品研究所)
Applied Catalysis A: General, 221(1 - 2) 359 - 366(2001)

Lewis Acid Catalysis in a Supercritical Carbon Dioxide(scCO₂)Poly(Ethylene Glycol)Derivatives(PEGs)System: Remarkable Effect of PEGs as Additives on Reactivity of Ln(OTf)₃-Catalyzed Mannich and Aldol Reactivity of Ln(OTf)₃-Catalyzed Mannich and Aldol Reactions in scCO₂
河本 一郎, 小林 修*(有機合成研究所, *東京大学)
Chemical Communication, 18, 1842 - 1843(2001)

Stability of Iron in the Keggin Anion of Heteropolyacid Catalysts for Selective Oxidation of Isobutane
カルロス クナッパ, 宇井 利明, 永井 功一, 水野 哲孝*

(基礎化学品研究所, *東京大学工学部)
Catalysis Today, 71(1 - 2) 111 - 119(2001)

気相ベックマン転位触媒の開発

市橋 宏(基礎化学品研究所)
 触媒, 43(7) 555 - 558(2001)

Investigation of Visible Light Responsive TiO₂ Photocatalyst

酒谷 能彰, 奥迫 顕仙, 安東 博幸, 小池 宏信(基礎化学品研究所)

First International Conference on Semiconductor Photochemistry (イギリス) 2001年7月23 - 25日

Catalytic Asymmetric Synthesis of Cyclopropanecarboxylates. Application to Fine Chemicals Production

顯谷 忠俊(技術・経営企画室)

11th International symposium of fine chemistry and functional polymers(中国) 2001年7月28 - 31日

Oxidative Dehydrogenation of Isobutane over Various Metal Pyrophosphate Catalysts

三浦 直輝(基礎化学品研究所)

4th World Congress on Oxidation Catalysis(ドイツ) 2001年9月16 - 21日

メタンの脱水素芳香族化反応(37) In-situ XAFS による Re/HZSM-5 触媒の連続的構造キャラクタリゼーション

磯尾 公太郎, 朝倉 清高*, 大西 隆一郎*, 市川 勝* (筑波研究所, *北海道大学)

第88回触媒学会(別府市) 2001年10月9 - 12日

イソブタン法メタクリル酸合成

カルロス クナップ(基礎化学品研究所)

International Catalysis Workshop for Young Scientists-2001(ICWYS-2001)(北京) 2001年9月23 - 27日

可視光線応答型酸化チタン光触媒の開発

酒谷 能彰, 奥迫 顕仙, 小池 宏信, 安東 博幸(基礎化学品研究所)

第8回シンポジウム 光触媒反応の最近の展開(東京大学) 2001年11月21日

A Green Catalytic Process for the Production of ϵ -Caprolactam Based on the Ammoxidation and the Vapor Phase Beckmann Rearrangement

市橋 宏(基礎化学品研究所)

3rd International Conference on Environmental Catalysis(東京) 2001年12月10 - 13日

化 学 工 学

Physical Meaning of Specific Cake Resistance and Effects of Cake Properties in Compressible Cake Filtration

遠藤 禎行(生産技術センター)

Filtration & Separation, 38(7) 43 - 46(2001)

粉体ハンドリング技術 - 科学的なアプローチを目指して -

遠藤 禎行(生産技術センター)

化学工学会関西支部企画セミナー(大阪) 2001年7月6日

粒子充填層の流体透過抵抗に関するモデル

遠藤 禎行(生産技術センター)

化学工学会秋季大会(北海道大学) 2001年9月28 - 30日

工業化における粉体ハンドリング技術 - 科学的な取扱いを目指して -

遠藤 禎行(生産技術センター)

化学工学会関西支部企画セミナー(和歌山県) 2001年11月14日

遠心分離機における脱液操作のスケールアップ

塩尻 進, 岡橋 良徳, 高橋 邦壽, 岩田 政司*(生産技術センター, *鈴鹿工業高等専門学校)

世界濾過工学会日本会濾過分離シンポジウム(東京) 2001年11月28 - 29日

Geldart-A 粒子の流動層内流動挙動のDEM 解析

児林 智成, 辻 裕*, 田中 敏嗣*, 川口 寿裕*(愛媛工場, *大阪大学工学部)

第7回流動層シンポジウム(淡路) 2001年12月4 - 5日

高 分 子 合 成

マイクロリアクタ - 高分子合成反応への新たな期待 -
岡本 秀穂(有機合成研究所)

第39回高分子材料自由討論会(宮城県) 2001年7月8 - 11日

Novel Olefin Polymerization Catalyzed by Heterobimetallic Bridging Dinitrogen Complexes Containing Group 4 and Group 6 Transition Metals

石野 博重*, 竹本 真*, 平田 健治**, 干鯛 眞信**, 並河 正明, 関 吉伯, 宮竹 達也(石油化学品研究所, *東京大学, **東京理科大学)

第48回有機金属化学討論会(横浜国立大学) 2001年9月18日

2,6-ジメチルフェノールの酸化カップリング機構

東村 秀之, 藤澤 清史*¹, 志賀 昭信*², 窪田 雅明, 諸岡 良彦*³, 宇山 浩*⁴, 小林 四郎*⁴(筑波研究所, *¹筑波大学, *²技術・経営企画室, *³埼玉工業大学, *⁴京都大学)

第34回酸化反応討論会(名古屋市) 2001年11月1 - 2日

新規なフェノキシチタニウム錯体を用いた高分子量アタクチックポリプロピレンの合成

矢田 健一郎, 辻 光慈, 常法寺 博文, 細田 覚(石油化学品研究所)

石油学会第31回石油・石油化学討論会(函館市) 2001年11月1 - 3日

エチレン系およびプロピレン系共重合体の結晶構造 - コモノマーの結晶中への取り込み

細田 覚, 堀 英明, 矢田 健一郎, 中原 伸也, 辻 光慈(石油化学品研究所)

石油学会第31回石油・石油化学討論会(函館市) 2001年11月1 - 3日

高 分 子 成 形 加 工

"Sumitomo TPE" and "Espolex": Olefinic Thermoplastic Elastomer for Injection Molding, Extruding and Slush Molding(Automotive Application)

大山 博(石油化学品研究所)

SPE Automotive TPO Global Conference(アメリカ) 2001年10月1 - 3日

新規収束光顕微鏡を用いたPEインフレーションフィルム形態解析

内海 晋也, 美濃部 正夫, 藤井 丈志(石油化学品研究所)

第9回プラスチック成形加工学会秋季大会(山形大学) 2001年9月27 - 28日

高分子量成分を添加したPMMA溶融物の一軸伸長流動と熱成形性

小倉 公司, 高橋 雅興*(基礎化学品研究所, *京都工芸繊維大学)

第49回レオロジー討論会(神戸大学) 2001年10月24 - 26日

EPDMの特性と配合及び加工

小柴 淳一(石油化学品研究所)

日本ゴム協会第65回配合技術研究分科会(東京) 2001年11月21日

生 物 環 境 安 全 性 評 価

Unique Renal Tubule Changes Induced in Rats and Mice by Peroxisome Proliferators 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid(2,4-D) and WY-14643

尾崎 圭介, Mahler JF, Haseman JK*, Nyska A*(生物環境科学研究所, *米国国立環境科学研究所) *Toxicologic Pathology*, 29(4) 44 - 450(2001)

Assessment of Preferential Th1 or Th2 Induction by Low Molecular Weight Compounds Using a RT-PCR Method-Comparison of Two Mouse Strains, C57BL/6 and BALB/c-

林 まき子, 東 清史, 加藤 日路士, 金子 秀雄(生物

環境科学研究所)

Toxicology and Applied Pharmacology, 177, 38 - 45(2001)

Molecular Cloning and Characterization of Reptilian Estrogen Receptor cDNAs

住田 佳代, 大江 師久, 斎藤 幸一, 金子 秀雄, 中塚 巖(生物環境科学研究所)

Molecular and Cellular Endocrinology, 183, 33 - 39(2001)

ホルマリン固定標本の凍結切片作製における氷晶防止方法

吉岡 千恵, 田中 景子, 前田 圭子, 山口 真希, 田畑 由美子(生物環境科学研究所)

実験病理組織技術研究会第3回病理技術研修会(大阪) 2001年7月13日

Effects of Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, 4-t-Pentylphenol, 17 β -Estradiol, Methyltestosterone and Flutamide on Sex-reversal in S-rR Strain Medaka(*Oryzias Latipes*)

萩野 哲, 籠島 通夫, 芦田 昭二(生物環境科学研究所)
Environmental Sciences, 8(1) 75 - 87(2001)

The Salmonella/human S9 Mutagenicity Test : Assay of 53 Chemicals(Collaborative Study by JEMS/BMS)

北本 幸子, 羽倉 昌志^{*1}, 島田 弘康^{*2}, 中嶋 圓^{*3}, 須井 哉^{*4}, 鈴木 聡, 佐藤 哲男^{*5}(生物環境科学研究所, ^{*1}エーザイ, ^{*2}第一製薬, ^{*3}安評センター, ^{*4}食薬センター, ^{*5}HAB協議会)

第8回国際環境変異原学会(静岡) 2001年10月21 - 26日

ラット脳膜細胞におけるリボカリン型プロスタグランジンD合成酵素遺伝子の転写調節機構

藤森 功, 藤谷 靖志^{*}, 熊ノ郷 晴子^{*}, 裏出 良博^{*}(生物環境科学研究所, ^{*}大阪バイオサイエンス研究所)
第74回日本生化学会大会(京都) 2001年10月25 - 28日

Medaka Sex-reversal Assay for Screening of

Endocrine Disrupting Chemicals Using S-rR Strain

萩野 哲(生物環境科学研究所)

SETAC/AP2001(金沢市) 2001年11月1 - 2日

Cloning and Characterization of Wildlife Estrogen Receptors

住田 佳代, 斎藤 幸一, 金子 秀雄(生物環境科学研究所)

SETAC/AP2001 Committee(金沢市) 2001年11月1 - 2日

Rat Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase Gene Expression is Regulated by Notch-Hes Signaling in Leptomeningeal Cells

藤森 功, 藤谷 靖志^{*}, 熊ノ郷 晴子^{*}, 裏出 良博^{*}(生物環境科学研究所, ^{*}大阪バイオサイエンス研究所)

Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting (アメリカ) 2001年11月10 - 15日

環境生物のエストロゲンレセプター

斎藤 幸一(生物環境科学研究所)

第9回日本ステロイドホルモン学会(東京) 2001年11月17日

リボカリン型プロスタグランジンD合成酵素の構造と機能の進化

藤森 功, 乾 隆^{*}, 熊ノ郷 晴子^{*}, 裏出 良博^{*}(生物環境科学研究所, ^{*}大阪バイオサイエンス研究所)

第24回日本分子生物学会年会(横浜市) 2001年12月9 - 12日

S-rR系メダカを用いた性転換試験とELS試験における内分泌攪乱影響の比較

萩野 哲, 籠島 通夫, 芦田 昭二(生物環境科学研究所)
第4回環境ホルモン学会研究発表会(つくば市) 2001年12月14 - 15日

ラットを用いた10日間投与によるHershberger assayにおけるFlutamideの抗雄性ホルモン様作用の検出: ホルマリン固定後の副生殖器官重量測定法の検証

角南 整, 山田 智也, 国松 武史, 川村 聡, 関 高樹, 奥野 泰由, 中塚 巖, 松尾 昌季(生物環境科学研究所)

第4回環境ホルモン学会研究発表会(つくば市) 2001
年12月14 - 15日

安 全 工 学

ハロゲン環境下でのSCC発生と電位ノイズ測定
越野 一也(生産技術センター)
腐食防食協会135回腐食防食シンポジウム(中央大
学) 2001年11月16日

ミスト爆発の危険性評価
太田 潔, 田中 則章(生産技術センター)
第34回安全工学研究発表会(京都) 2001年11月
26 - 27日

新設プラント設計時におけるダイナミックシミュレ
ーションの有効性
平石 康晃(生産技術センター)
ハイプロテック・HTFS ユーザミーティング2001(東
京) 2001年11月26 - 27日

住友化学工業における静電気事故・トラブル防止の取
り組み
田中 則章(生産技術センター)
INCHEM TOKYO 2001 化学プラント技術セミナー
(東京) 2001年11月28 - 29日

設 備 材 料 工 学

熱交換器管端部の非破壊検査方法の検討
末次 秀彦(生産技術センター)

検査技術, 6(12) 126 - 132(2001)

化学プラントのメンテナンスと情報ネットワーク(メン
テナンスの動向)

石丸 裕(生産技術センター)
日本能率協会 2001 計装制御技術チュートリアルセミ
ナー(東京) 2001年7月18日

日本の化学装置産業とメンテナンス - 課題と役割 -
石丸 裕(生産技術センター)
潤滑学会 新世紀のメンテナンス技術シンポジウム
(香川大学) 2001年9月20日

化学プラントの設備管理とRBI
石丸 裕(生産技術センター)
日本化学会 リスク管理セミナー(東京) 2001年9月
26日

超音波法による転がり軸受の損傷評価
竹内 彰敏*, 石丸 裕, 森 久和(生産技術センター,
*高知工科大学)
日本トライボロジー学会 トライボロジー会議2001 秋
(宇都宮) 2001年11月6 - 7日

SUS304 鋼 FCAW 試験片の溶接技能者評価試験での
破断事例とその対策
森 久和(生産技術センター)
日本溶接協会化学機械溶接研究委員会(東京) 2001
年12月13日

ご愛読者アンケート

ご愛読ありがとうございます。今後の企画・編集資料といたしますので
ご意見、住所・部署等変更あるいはご不要の場合がございましたら、
お送りくださいますよう、お願いいたします。

お名前

ご住所

お電話

1. 本号をお読みになって、関心、興味、参考になった記事をご記入下さい。

2. 記事の構成・内容等についてお聞かせ下さい。

	記事構成について			記事のボリューム			今回のテーマについて		
	よく読む	普通	ほとんど 読まない	多い	適当	少ない	興味あり	普通	なし
随 想									
総 説・解 説									
ト ピ ッ ク ス									
製 品 紹 介									
工場・研究所紹介									
外部表彰受賞									
外部発表紹介									

3. 本号についてのご感想等なんでもご記入ください。

4. 今後の企画、掲載記事について、ご興味・関心のある分野や、ご要望をご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

FAXにて下記までご返送下さい。

ご送付先 FAX 06 - 6220 - 3494
住友化学誌発行 事務局
(住友化学工業株式会社 技術・経営企画室)



ナノ材料、IT材料の表面・微小領域分析に威力を発揮する
FE-オービタル電子分光装置

住友化学 2002-1 発刊にあたって

住友化学2002-1をお届けいたします。

本誌は住友化学グループが常々お世話いただいている方々へ、最近の新製品、新技術を紹介申し上げ、より一層のご理解とご協力をいただくよう編集したものであります。

本誌の内容につきましては、さらに充実するよう努めたいと考えますが、なにとぞご批判賜わりたく、今後ともよろしくご指導下さるよう、お願いいたします。

2002年5月

(無断転載を禁ず)

住友化学 2002-1

発行 平成14年5月31日 印刷 平成14年5月29日

発行所 住友化学工業株式会社・編集兼発行人 高橋 正俊

住友化学

住友化学工業株式会社

技術・経営企画室

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

東京住友ツインビル(東館)

Phone:(03)5543-5271 Fax:(03)5543-5908

Telex:222-4751 SUMIKA J

〒541-8550 大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル

Phone:(06)6220-3396 Fax:(06)6220-3497

URL <http://www.sumitomo-chem.co.jp>

