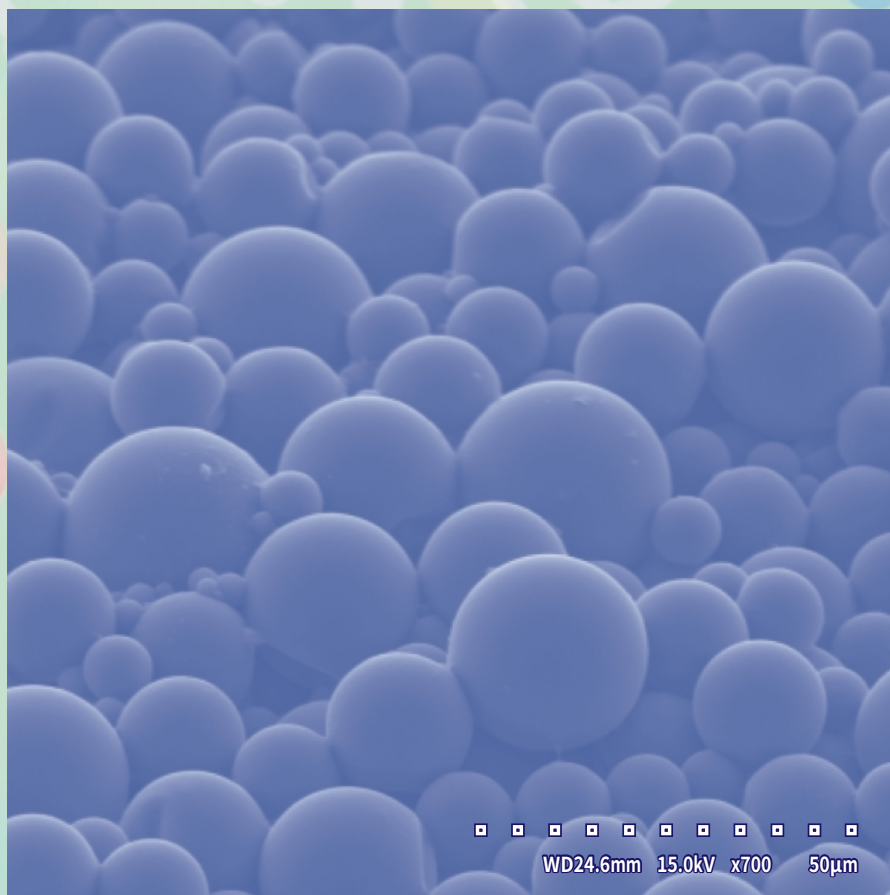


住友化学

2008-Ⅱ 技術誌



農業用殺虫剤マイクロカプセル粒子



住友化学

目次

2008-II

随 想

北京オリンピックから学ぶこと 住友化学株式会社 常務執行役員 羽多野 憲一	2
--	---

総説・解説

新規農薬製剤プルート®MCの開発 ー茶の難防除害虫クワシロカイガラムシへの適用拡大ー	4
有機分子触媒による直接的交差アルドール反応 ー抗エイズ薬共通中間体の実用的製造法の開発ー	14
遷移金属錯体触媒で制御された芳香族ポリマーの精密合成	23
粉末X線回折法を用いたBicalutamide結晶多形の構造解析 ー密度汎関数理論計算とリートベルト解析を用いた構造モデルの検討ー	39
SEC/ESIMSによる合成高分子の構造解析	48
体感教育による安全確保への取り組み	57

●技術紹介

残留農薬分析の新しいシステムとその方法	64
---------------------	----

外部表彰受賞紹介

2007年度 日本プロセス化学会 優秀賞 (JSPC Award for Excellence 2007)	67
--	----

製品紹介

スーパーエンジニアリングプラスチック スミカスーパー®LCP, スミカエクセル®PES	68
微生物殺虫剤 ゴッツA®	68
先進物流をデザインする RFID (ICタグ)を活用した新しい物流管理ソリューション	69
NBRラテックス サイアテックス®	69

トピックス

「デバイス開発センター」を設置	70
「FPD International 2008」に出展	70
「TAKE ACTION! 2008」キャンペーンに協賛 ～コンゴ民主共和国でオリセット®ネットを無償配布～	71
「国際光触媒展2008」に出展	71

工場・研究所紹介

基礎化学品研究所	72
農業化学品研究所	73

外部発表紹介

	74
--	----



住友化学 抄録

■新規農薬製剤ブルーート®MCの開発

ー茶の難防除害虫クワシロカイガラムシへの適用拡大ー

諫山 真二、津田 尚己 4~13

住友化学(株)が開発したブルーート®MCは、冬期散布処理(1月~3月)で茶のクワシロカイガラムシ防除を可能にするという新しいコンセプトの殺虫剤である。本剤は散布におけるドリフト問題を軽減するため、9%のピリプロキシフェンを含有するマイクロカプセル製剤となっている。

本剤の施用時期と効果の関係を種々検討した結果、冬期散布処理で長期にわたる高い防除効果を示すと同時に、蚕毒リスクを大幅に軽減することを実現した。本剤はIPM(総合病害虫防除管理)プログラムに適応する性能を有しているだけでなく、更に茶栽培者の労力を大幅に軽減することも実現している。

本稿ではブルーート®MCについて、そのカイガラムシに対する基本性能、製剤設計、および施用時期と効力の関係について報告する。

■有機分子触媒による直接的交差アルドール反応

ー抗エイズ薬共通中間体の実用的製造法の開発ー

池本 哲哉、渡邊 要介 14~22

我々は、重金属を含まない環境調和型触媒である有機分子触媒に着目し、医薬化学品の効率的な合成法へ応用展開を図っている。今回、安価で環境にもやさしいL-プロリンを有機分子触媒として用いた直接的交差アルドール反応を鍵反応に利用することにより、抗エイズ薬の共通中間体(3R,3aS,6aR)-ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-オール(略称:BFOL)の実用的な製造法を開発したので紹介する。

■遷移金属錯体触媒で制御された芳香族ポリマーの精密合成

東村 秀之、窪田 雅明、大内 一栄

福島 大介、田中 健太 23~38

遷移金属錯体触媒で制御された芳香族ポリマーの精密合成として、フェノール性モノマーの酸化重合と非対称官能化モノマーのクロスカップリング重合について、著者らの研究を主に紹介する。

酸化重合はクリーンな合成法として見直され、フェノール類のラジカル制御酸化重合やナフトール類の不斉酸化カップリング重合が見出され、位置選択性や立体選択性が制御可能になった。熊田・玉尾型や鈴木・宮浦型のクロスカップリング重合については、Head-to-Tail選択性が制御されるだけでなく、触媒移動重合により逐次型から連鎖型に変換できるようになった。

■粉末X線回折法を用いたBicalutamide結晶多形の構造解析

ー密度汎関数理論計算とリートベルト解析を用いた構造モデルの検討ー

乾 昌路、上田 正史 39~47

粉末法X線回折データから結晶構造解析する研究が盛んになり、結晶学にとどまらず材料関連の雑誌にも多数報告されるようになってきた。しかし、粉末X線回折法による結晶構造解析は、単結晶X線回折法と比較して本質的に反射が重なるために結晶構造の決定は難しい。本稿では粉末X線回折法によるBicalutamideの結晶多形form-Iとform-IIの結晶構造解析において、リートベルト法と密度汎関数法(DFT法)による構造最適化を併用した構造モデルの検討を紹介する。

■SEC/ESIMSによる合成高分子の構造解析

土田 好進、山本 恵子、山田 公美 48~56

一般的に合成高分子は分子量分布が広く、そのまま質量分析法で解析する事は困難である。しかし、試料中に存在する低分子量成分(~1万程度)に着目し解析すれば、繰り返し構造等の情報を得ることもできるはずである。本稿では、汎用の四重極型質量分析計を用いたSEC/ESIMS法による解析方法、解析事例、問題点について述べる。

■体感教育による安全確保への取り組み

丸野 忍 57~63

住友化学(株)では、体感教育の一コースとして2007年1月から新たにFE体感研修を開講した。この研修は、工場の安全・安定操業および研究開発業務での安全確保を達成する為に、各部門の核となる技術者の保安防災に関する知識および感受性の向上を目的としている。カリキュラムに体感実習を組み込んだ集合研修を通して、受講者は、危険性を体感する経験に裏打ちされた確実かつ実践的な保安防災に関する知識を体得することが可能となる。

本稿では、当社での体感教育による安全確保への取り組みについて紹介する。

北京オリンピックから学ぶこと

住友化学株式会社
常務執行役員
羽多野 憲一

Kenichi HATANO



真夏の北京オリンピックが終わり3カ月、季節は足早に冬を迎えつつある。今回の大会には204の国・地域が参加し、世界のトップアスリート達がメダル獲得を目指して熱い戦いを繰り広げた。今回も数々のドラマが生まれ、世界中の人々が興奮と感動を覚えた大会であったと思う。同時に、スポーツとはこれほど感動を与えるものなのか改めて感じた人も多かったのではないと思う。

経済面では、グローバル化が加速しているなかでのオリンピックであったが、そうした目で振り返ってみると、興味深く何かと考えさせられることの多かった大会でもあったと思う。

金メダルの獲得数は、開催国中国がトップであったが、87カ国の選手がメダルを手にした。世界のいろんな国が着実に力をつけ、スポーツの世界の地図も塗り替わりつつあるを感じさせる大会であったと思う。

日本も、25個のメダルを獲得したが、なかでも日本中が熱狂・感動したのは、水泳北島選手のアテネに続く2冠達成、女子ソフトボールの悲願の金メダル獲得、そして、トラック男子で史上初のメダルに輝いた400mリレーではなかったかと思う。

北島選手は、アテネ後怪我や不調が続き、2年前はどん底の状態だった北島の時代は終わったと言われていた。しかし、北島選手はそういう自分ともう一度向き合い、新たな努力を重ね、そして、本番までにきちんと仕上げて見事に2冠に輝いたのである。レース後のインタビューに「アテネの時より気持ちいい、もう一度この舞台に立ちたいという思いで頑張ってきた、自分ひとりではここまで来れなかった、支えてくれた皆に感謝したい」と応えていた。4年間の苦勞を1ストローク、1ストロークに込めての金メダル、それがレース直後の涙に凝縮されていたと思う。その姿に深い感動を覚えたところである。

ビジネスの世界においても、スランプに陥る時もある。その時の気持ちの持ち方、対処の仕方、その後の努力の方向で、先行きや結果が大きく異なってくるように思う。北島選手のように、強い気持ちを持って不断の努力を重ねることが何より大切なことであるように思う。

また、男子400mリレー決勝では、日本チームが男子トラック史上初めての銅メダルを獲得した。予選では、アメリカやイギリス等の強豪国がバトンを繋ぐことができず敗退した。それでメダルを獲得できたとの声もあったが、それは違うと思う。いくら個々人の力が優れていてもバトンリレーに失敗すれ

ばそこで終わる。それが、リレーの怖さ、面白さである。その点、日本チームのリレーは見事であった。メンバー4人が、それぞれの持分をしっかりと走り、うまくバトンを繋いで悲願のメダルを獲得した。レース後の4人のはじけるような喜び、笑顔に全ての関係者の思いが込められているようであった。そして、それは組織のあり方を示唆しているようでもあった。

研究開発においても、多くの技術の融合が必要になっている。一人ひとりが自らの役割をしっかりと果たしながら、うまく連携プレーを発揮してこそ成果に繋がっていくのだと思う。連携プレーという面ではまだまだ課題が多いように思うのだけれどうだろうか。

そして、大会で、最も注目を浴びたのは何と言ってもジャマイカのボルト選手であったと思う。100mの決勝では、後半流しながら9秒69の世界新記録で優勝、また200m決勝でも、100年は破られないと言われていたアメリカのマイケル・ジョンソン選手の記録19秒32を0.02秒上回る世界新記録で優勝した。その圧倒的なスピード、強さに世界中の人々が驚嘆し熱狂した。また、それまで止まっていた時計が突然新たなステージに向けて、急速に動き始めたことを感じさせる出来事でもあったと思う。

ビジネスの世界でも、グローバルな競争が激しさを増し、よりスピードが問われる時代になっている。ボルト選手ほどのスピードとまでは言わなくても、せめて決勝ラインに立てる位のスピードは必要であると思う。そのスピードをもって努力を尽くし成果を出していくことができてこそ、厳しいグローバル競争を勝ち残っていけるのだと思う。

その他、水泳で史上初の8冠を達成したアメリカのフェルプス選手、男子マラソンで炎天下のなか、高速レースに挑み2時間6分32秒の驚異的な記録で優勝

したケニアのワンジル選手など、拔きん出た力をみせてくれた選手が多かった。

こうした超一流の選手達、また、芸術や科学の世界で天才と言われるような人達はどのように形成されたのか、それを調査したものがある。分子生物学者の福岡 伸一教授（青山学院大学）が、あるDNA研究者の調査結果として紹介している。その調査によると、「DNAのなかには、ピアニストの遺伝子など特別な遺伝子は存在していない。ただ、プロフェッショナルの多くが皆、ある特殊な時間を共有している。それは1万時間、いずれの世界でも幼少時を起点として少なくとも1万時間、例外なくそのことだけに専心努力している。一日3時間とすると約10年間、休まず努力を継続する、その上に初めてプロフェッショナルが成り立つ、つまり、親はDNAではなく環境を与えている」というのである。もとより、1万時間を費やし努力したからと言って、全ての人がその域に達するというのではないが、ある分野を極めるには相応の時間と努力が必要であるということだと思う。

研究開発においても、より深い専門知識をもつ人材が求められている。そうした人材をどう育成していくのかも大きな課題であると思う。

最後になるが、グローバルな開発競争が一段と激化している。こうした厳しい競争を勝ち抜き、企業が発展成長していくための源泉は研究開発である。また、新しい製品の開発により、人々の暮らしや社会が大きく変わっていく。今、世界で注目を浴びている当社のオリセット[®]ネットはまさにそのような製品のひとつである。マラリアから多くの子供達の尊い命を守り、アフリカの人々の暮らしを変えつつある。このように、研究開発は限りない可能性を秘めた夢の宝庫でもあると思う。常に若々しい感性とエネルギーを持って、夢を追いかけてほしいと思う。

新規農薬製剤プルート®MCの開発 ー 茶の難防除害虫クワシロ カイガラムシへの適用拡大 ー

住友化学(株) 農業化学品研究所
諫 山 真 二
津 田 尚 己

Development of a Novel Formulation: Pluto® MC to Control Mulberry Scale on Tea

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Shinji ISAYAMA
Naoki TSUDA

Pluto® MC is a new concept insecticide which was developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd to control mulberry scale on tea during winter dormancy (from January to March). This formulation is a self-burst type of micro capsule formulation containing 9% of pyriproxyfen to reduce the risk of drift when it is sprayed in the tea field.

Dormant spray of this formulation can show good control efficacy against the mulberry scale for a long-term period and can greatly reduce the risk of toxicity to the silkworm at the same time. Also, it is promising for farmers as a new labor-saving technique. Moreover, this insecticide is suitable for integrated pest management (IPM) programs.

In this report, the development of Pluto® MC is described focusing on its basic performance against the mulberry scale, formulation design, optimum application timing and efficacies.

はじめに

プルート®MCは、当社が開発した昆虫成長制御剤(IGR)ピリプロキシフェンを有効成分として含む新規農薬製剤である。ピリプロキシフェンは海外では1988年以来、中近東を始めとする世界各国でKnack®、Admiral®、Esteem®などの商標で、コナジラミ類、カイガラムシ類、アザミウマ類の防除薬剤として登録、販売され、実績を積んできた化合物である¹⁾。特にコナジラミ類とカイガラムシ類に対しては、非常に高い活性を有し、優れた防除効果を示すため、各国の農業現場で高く評価されてきた。

ピリプロキシフェンはカイコに対して強い影響があるため、養蚕業への配慮が必要な国内では開発が遅れていたが、1997年に施設野菜のアザミウマ・コナジラミ類を対象にラノー®乳剤、同じくコナジラミ類を対象にラノー®テープが開発上市された²⁾。特にラノー®テープは、散布の手間を省く非散布型施用という全く新しい画期的な施用技術確立したことにより、蚕毒リスクの懸念を払拭するとともに、近年、

現場から高まりを見せる省力的な病害虫防除技術への要望にタイムリーに合致した。その結果、ラノー®テープは施設栽培におけるコナジラミ防除対策剤として現場に広く浸透し、IPM防除技術の基幹防除資材としての役割を担っている。

今回、国内におけるピリプロキシフェンによる省力防除技術の第二弾として、茶の難防除害虫クワシロカイガラムシ(*Pseudaulacapsis pentagona*)を対象に新規製剤プルート®MCを開発した。本稿では、その開発の背景と経緯、作用機作と製剤設計、実用効果、天敵・有用昆虫に対する影響等について紹介する。

開発の背景

近年、国内でもカイガラムシ類の発生と被害は拡大傾向にあり、特に茶におけるクワシロカイガラムシの問題は深刻化している³⁾(Fig. 1)。本害虫は、年間3~4世代発生し、茶樹の枝に寄生、吸汁する。多発すると茶の芽伸びが悪くなるだけでなく、最悪の場合には茶樹が枯死する重篤な被害を発生させる。本害

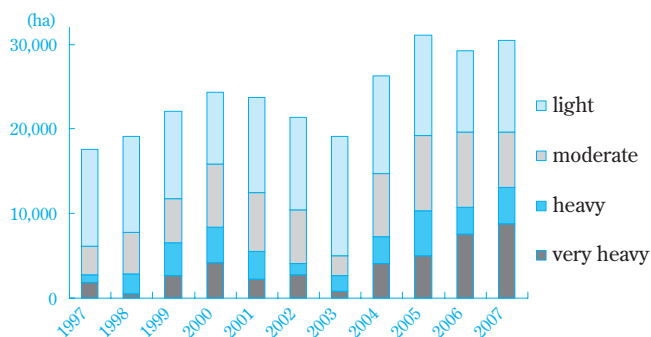


Fig. 1 Changes in the occurrence area of mulberry scale in the tea fields in Japan.
[Data from reference 3)]

虫は茶害虫の中でも非常に防除困難な害虫の一つであり、その要因としては以下が挙げられる。①卵や成虫が蠟物質によって覆われているため、薬剤を散布してもこの被覆物質によって遮断され薬液が虫体にかかりにくい。②既存薬剤の防除適期は幼虫が孵化してからカイガラを形成する前の数日間に限られるが、孵化時期は同一の茶園内でも諸条件により斉一ではないため必ずしも最適防除とはなりにくい。③茶樹冠内の枝に寄生しているため、防除適期には厚い葉層により薬剤が十分に到達しにくい。④防除剤に限られるなか、近年、一部地域にて既存薬剤への感受性低下が報告されている⁴⁾。

更に上記③の状況に対処するため、十分な防除効果を得るためには1000L/10aといった大量の散布水量が必要で、この処理には多大な作業時間と労力を要する。加えて第1世代の防除適期は1番茶摘採の繁忙期、第2世代は7月真夏の猛暑と重なり、茶栽培者への負担は甚大なものとなっている。

そこで、海外でカイガラムシ防除薬剤として実績のあるピリプロキシフェン剤がクワシロカイガラムシに対しても十分な活性を示すかについての初期検討を行い、その結果から省力的な防除技術の開発可能性を検討することとした。これに加え、本剤は国内においては、養蚕業への悪影響に対する強い懸念から蚕への不慮の事故を回避するための新たな防除技術の構築が必要と考えられた。

クワシロカイガラムシに対する冬期散布処理による防除の可能性

ピリプロキシフェン剤の蚕毒事故を回避する最良の方策は、桑の葉に薬剤を飛散させないことである。蚕の餌である桑は落葉樹であるため冬期は越冬休眠状態であり、展開葉は無い。つまり、想定外のドリフトによる桑樹への被爆事故があっても冬期散布処

理であれば蚕毒事故発生の可能性を大幅に軽減できる可能性が高いと考えられた。更に、茶栽培において農閑期にあたる冬期であれば茶栽培者の負担を大幅に軽減することも実現できると考えられた (Fig. 2)。ただその場合に課題として大きく浮かび上がったのは、ピリプロキシフェン剤が冬期散布処理によってその後の夏期シーズンにわたり、本対象害虫を十分に防除し得るだけの性能を保有しているかどうか、ということであった。

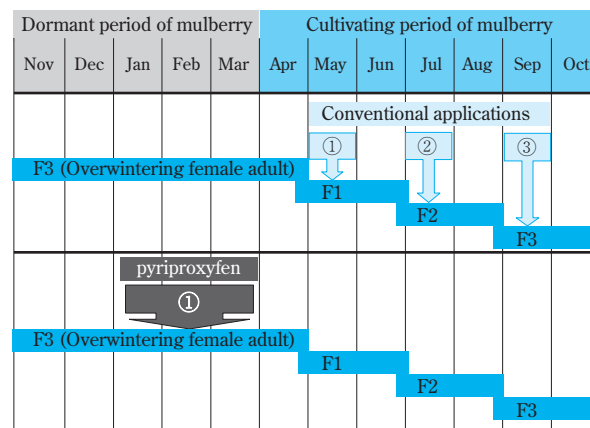


Fig. 2 Optimum spray timing for chemical control of mulberry scale

1. クワシロカイガラムシに対する齢期別活性

まずは、ピリプロキシフェン剤のクワシロカイガラムシに対する成育ステージ別の活性評価を行った。その結果、卵に対して浸漬処理では高い殺卵活性を示した (Table 1)。また、処理樹への卵接種試験では、初齢から2齢幼虫に脱皮する時期で主に致死していることが明らかになった (Table 2)。死亡虫は、そのほとんどが蠟物質を僅かに背面から放出した状態で生育が停止し、その後は茶褐色となり致死していた。また、成育が停止する時期に虫体が膨張する症状を示す場合も認められた (Fig. 3)。しかし、雌2齢幼虫から成虫への成育阻害活性は認められなかった (Table 3)。更に、茶樹に寄生している越冬雌成虫に対し冬期 (3月) に薬剤処理した場合、抱卵数は無処理と比較してやや減少したものの、処理区と無処理区での孵化率はほぼ同等であった (Table 4)。処理区で孵化率が低下しなかった理由は、卵が雌のカイガラで保護されていたことにより、活性成分が卵に到達しなかったためと推察された。

以上の結果から、ピリプロキシフェン剤を冬期散布処理した場合には、越冬雌成虫には効果が無く、その後孵化してくる幼虫が樹上に残存するピリプロキシフェンと接触することにより防除効果が発現する必要があると考えられた。

Table 1 Ovicidal activity of pyriproxyfen against mulberry scale

Chemicals	Conc. (ppm)	9DAT*	
		# of settled 1 st nymphae	Control efficacy
pyriproxyfen	90	3.7	99%
	9	32.3	91%
untreated	—	372.5	0%

Treatment methods : Egg immersion (5 sec.)

* : Days After Treatment

Table 2 Molt inhibiting activity of pyriproxyfen against 1st nymphae of mulberry scale

Chemicals	Conc. (ppm)	Molt inhibiting rate	Control efficacy
pyriproxyfen	90	99%	98%
	9	84%	82%
untreated	—	6%	—

Treatment method : Foliar spray. Eggs wrapped with KIMWIPES were hanged on the treated branches to allow newly hatched nymphs to move to the branches.

Table 3 Activity of pyriproxyfen against 2nd instar female nymphae of mulberry scale

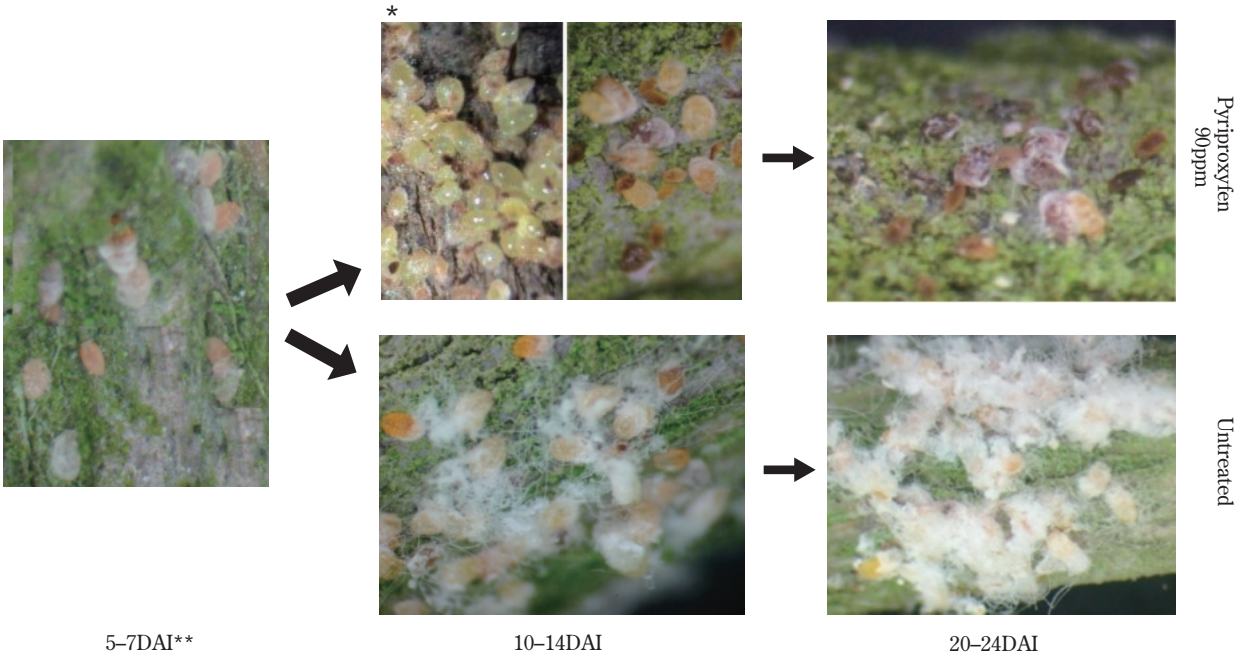
Chemicals	Conc. (ppm)	Growth inhibition rate to adult
pyriproxyfen	90	0%
untreated		10%

Treatment method : Pumpkin fruit immersion (5 sec.)

Table 4 Activity of pyriproxyfen against young female adult of mulberry scale

Chemicals	Conc. (ppm)	Rate of oviposition female adult	Mean # of eggs per female adult ±SE	Growth rate from egg to 2 nd instar larva ±SE
pyriproxyfen	90	90%	49.3 ± 10.0	28.4% ± 7.05
untreated	—	100%	61.2 ± 10.0	24.5% ± 6.33

Treatment methods : Mulberry scale infested fruit immersion (5 sec.)



* : Mie Prefecture Agricultural Research Institute

** : Days After egg Inoculation

Fig. 3 Symptoms of pyriproxyfen on nymphae of mulberry scale

2. クワシロカイガラムシに対する残効性

上述の結果から、ピリプロキシフェン剤の冬期散布処理でクワシロカイガラムシに対する防除効果を示すには残効性をどのくらいの期間にわたって発現できるか確認が必要である。そこで、ポット植えの

茶樹に散布処理し、露地条件に放置して定期的に卵を接種して評価を行った。その結果、処理100～150日後の長期にわたって高い密度抑制効果を持続することが確認された (Fig. 4)。

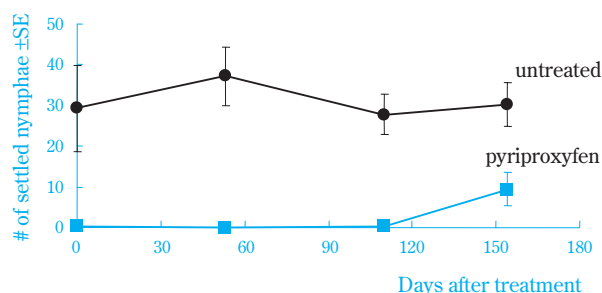


Fig. 4 Residual activity of pyriproxyfen against mulberry scale

3. 既存薬剤感受性低下系統クワシロカイガラムシに対する活性

近年、一部地域で既存薬剤に対するクワシロカイガラムシの感受性低下が報告されている⁴⁾。そこで、静岡県内の茶園から採集された個体群を用いて、ピリプロキシフェンの感受性調査を実施した。具体的には、茶の切枝に所定濃度の本剤を散布処理し、風乾後に卵を接種し、接種14日後における幼虫寄生状況を確認するという試験方法によって実施した。その結果、ピリプロキシフェンはDMTP乳剤に対する感受性が低下した榛原、菊川の各系統に対しても薬剤感受性系統と同様の高い殺虫活性を示し、既存薬剤との交差抵抗性は極めて低いものと判断された (Fig. 5)。

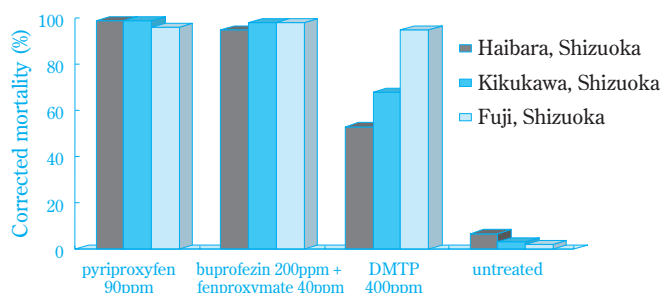


Fig. 5 Activity of pyriproxyfen to wild mulberry scales

以上の結果から、ピリプロキシフェンは冬期1回処理によるクワシロカイガラムシ防除における実用的な防除効果が期待できるものと判断された。

MC製剤の基礎検討

1. 飛散（ドリフト）しにくい製剤

一般に液剤散布は水で製剤を希釈し、噴霧機などで霧状にして散布することからドリフトが起り易い。ドリフトは散布薬液のロスになるだけでなく、

防除対象である圃場以外の場所に農薬が到達した場合、適用外作物への残留や被害が起こる恐れがある⁵⁾。前項までに記したように本剤に関しては冬期散布というドリフト対策を行うものの、機能性製剤としてさらなるドリフト対策を行えないかと考え、ドリフトしにくい製剤を第1の開発目標とした。

一般的に散布液をドリフトしにくくするためには、その散布液滴径を大きくして気中沈降性を高めることが良いと言われている⁵⁾。そこでまず、散布液滴径に関わる主要因について考察を行った (Fig. 6)⁶⁾。Fig. 6の式中で、Dを大きくすることができる因子は表面張力と粘度である。本剤は使用時に多量の水で希釈するため、製剤を希釈した後は製剤間で粘度差はほとんどないと考え、表面張力に着目した。

$$D = 47 \frac{D_N}{V} \left(\frac{\sigma}{\gamma} \right)^{0.25} \left(\frac{\gamma}{\gamma_a} \right)^{0.25} \sqrt{\frac{\mu}{\gamma \cdot D_N}} \left(1 + 3.31 \frac{\mu}{\gamma \cdot D_N} \right)$$

D_N ; Diameter of the nozzle, σ ; Surface tension, μ ; Viscosity g; Gravity acceleration, V ; Spray speed, γ_a ; Specific gravity of the air, γ ; Specific gravity of the liquid

Fig. 6 Diameter (D) of the droplet after spraying

ここで当社が販売する代表的な乳剤 (EC) とマイクロカプセル (MC) 製剤間の希釈液滴の物性を比較した (Table 5)。MC希釈液は一般にEC希釈液よりも表面張力が大きいため、Fig. 6の式より散布後の液滴粒径が大きくなり、よりドリフトしにくい剤型であると考えられた (Fig. 7)。

以上の考察を実証するため、希釈製剤を散布した後の気中に残存するピリプロキシフェン濃度について次のとおり実験を行った。

Table 5 Physicochemical properties of emulsifiable concentrate (EC) and microcapsule (MC)

Formulations	EC	MC
Surface tension of the diluted formulation	Low	High
Diameter of the droplet after spraying	Small	Big

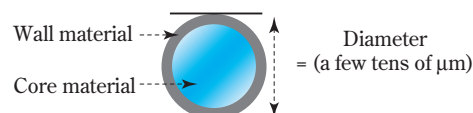


Fig. 7 The structure of MC

Peet-Grady Chamber ($1.8\text{m} \times 1.8\text{m} \times 1.8\text{m} = 5.8\text{m}^3$)内でピリプロキシフェンを含有するMC希釈液とEC希釈液を散布し、所定時間後のピリプロキシフェン気中の濃度を比較した (Fig. 8)。MC散布区ではEC散布区に比べて、速やかに気中濃度が減少し、上記の考察が支持された。

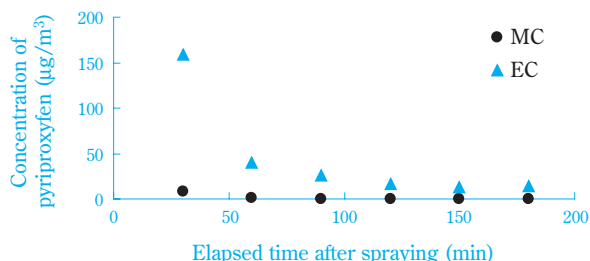
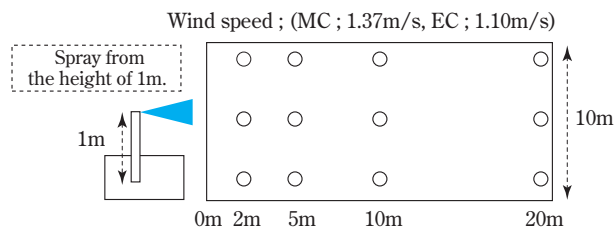


Fig. 8 Concentration of pyriproxyfen in the Peet-Grady chamber

次にピリプロキシフェンを含有するMC希釈液とEC希釈液を屋外（住友化学(株) 加西試験農場）で散布し、散布2時間後に各地点（図中の○の地点）におけるピリプロキシフェン濃度を比較した (Fig. 9)。本結果より屋外試験での気中沈降性においてもMCが優れていることが示唆された。

以上の実証実験より、ドリフトしにくい剤型としてMCを選抜することとした。



Nozzle type : Compact nozzle 2 heads
Pressure : $15\text{kg}/\text{cm}^2$
Dilution ratio : 1000times
Spray volume : 20L

Distance from the spray place (m)	2	5	10	20
MC (ppm)	56.6	2.5	0.7	No detection
EC (ppm)	69.4	12.2	1.9	No detection

Fig. 9 Test method and the result of the drift study

2. 自己崩壊型 (Self-burst型) MCの開発

前述したとおり、ピリプロキシフェンは冬期散布においてもクワシロカイガラムシに対して卓越した効力を発現する可能性が示唆された (Table 1～4,

Fig. 3)。つまり製剤を散布後に、ピリプロキシフェン原体を茶樹へ付着させれば4～5ヶ月間以上の効果を持続できると考えられた。しかし、今回選抜したMC製剤は農薬が膜物質で覆われているため、ピリプロキシフェン原体自体は茶樹に付着していない。そこで、本機能性製剤の第2の開発目標は、MC製剤の膜物質が崩壊してピリプロキシフェンを茶樹に確実に付着させる、という新規機能の付与であった。

以上の2つの開発目標から、「散布中はMCの形態を保持し、茶枝面にMCが付着後、速やかに膜物質が崩壊し、芯物質が茶樹へ付着する。」、すなわちSelf-burstの機能を持つ製剤という新しいコンセプトのMC剤の開発が必要となった (Fig. 10)。

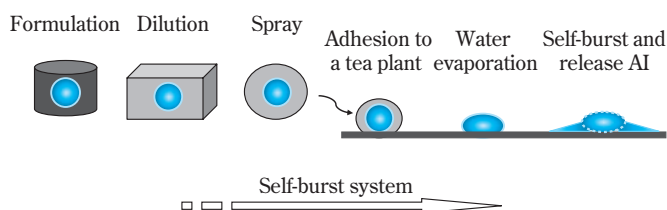


Fig. 10 Concept of the Self-burst MC

当社ではこれまでに数多くのMC製剤を研究開発・販売していることから⁷⁾、それらの知見を活用し、MC製剤においてもさらにドリフトしにくく、且つ効力を最大限発揮させるために、Fig. 11に示される粒径、膜厚、ならびに膜物質の注意深い選択とその硬度、弾性をあらわすパラメーターを最適化する必要があった。この考えに基づき最適化したブルート®MCは、水に希釈、散布後、樹上で希釈水が蒸発すると膜物質が崩壊し有効成分がリリースされた。その顕微鏡観察による写真を示す (Fig. 12)。一方、

Developmental Target

- 1) Decrease Drift Factor; D
- 2) Good Efficacy Factor; WT, WM, D

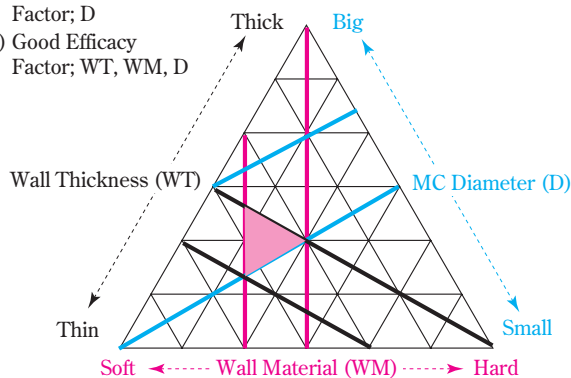


Fig. 11 Formulation design

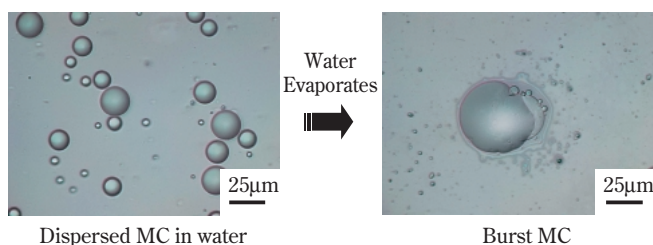


Fig. 12 Self-burst process of Pluto® MC

Table 6 Pyriproxyfen content outside of MC in a dilute solution* (w/w%)

Conditions	Content (w/w%)
Initial	0.0002
After 24h	0.0002

* Dilute 1 g of Pluto® MC with 999 mL of deionized water.

その希釈液中においては有効成分がリリースされることはなく、MCとして安定に存在していることも、その膜外の有効成分量が希釈前後に変化しないことより確認できている (Table 6)。

また、本製剤は低粘度で、泡立ちが少ないため、取り扱い性にも優れた製剤設計となっており、貯蔵安定性も極めて良好である。

これら検討結果により①ドリフトしにくく、②速放性を有し、③物理安定性にも優れたSelf-burst型である新しいコンセプトのMC製剤、プルート®MCの完成に至った。

MC製剤での実用性検討

桑樹が落葉している越冬休眠期は、11月から翌3月までの期間である。この期間の処理で、7月第2世代までの発生を抑制するには、ポット試験による残効性評価の結果 (Fig. 4) から約100～150日前にあたる2～3月に処理することが必要と推察された。しかし、使用者の使い勝手向上を目的に1月散布での使用時期拡大の可能性も含め、各処理時期における防除効果の持続期間を圃場ベースで検討した。

その結果、1月、2月、3月のいずれの処理時期でも、本剤は圃場において第2世代に留まらず、第3世代までの雄繭発生を高く抑制しており (Table 7)、ポット植え茶樹での残効性試験結果よりも長期にわたる密度抑制効果を維持することが明らかとなった。第3世代までの防除効果の評価においては、天敵類によると推測される密度低下が処理区、無処理区ともに起こりやすく、その正確な評価が困難となる試験事例が多い。そこで、クワシロカイガラムシの主要な天敵である寄生蜂の発生を黄色粘着トラップでモニタリングし、適時にピレスロイド剤を散布してその発生を抑制する条件下で評価を行った。その場合でも、本剤は第3世代まで十分な防除効果を示した (Table 8)。また、秋期に向けてカイガラムシの発生が増加していく条件下でも、第3世代までの高い防除効果を示す事例が得られている (Table 9)。

ただ試験結果を詳細に解析すると、本剤の効果だけによりカイガラムシが長期間にわたり完全に防除されている訳ではないことが分かる。寄生蜂の発生

Table 7 Control efficacy of pyriproxyfen (Pluto® MC) to mulberry scale by dormant spray

1 Fukuoka Agricultural Research Center (2005, Yame, Fukuoka)

Samples	Conc. (ppm)	Spray Volume	Appl. Date	Infestation index [†]		
				1 st G [#] (6/15) [†]	2 nd G(8/11)	3 rd G(10/6)
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	1/28	0.49	0.02	0.00
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	3/14	0.48	0.02	0.00
buprofezin + fenpyroximate FL	200 + 40	1000L/10a	5/20	0.29	0.38	1.17
untreated				1.18	0.62	1.30

2 Nagasaki Agriculture and Forestry Experiment Station (2005, Higashisonogi, Nagasaki)

Samples	Conc. (ppm)	Spray Volume	Appl. Date	Infestation index		
				1 st G(6/17)	2 nd G(8/19)	3 rd G(10/13)
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	2/6	0.97	0.10	0.13
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	3/14	0.11	0.27	0.30
DMTP EC	400	1000L/10a	5/27	0.43	0.03	0.23
untreated				2.10	1.57	1.43

[†]: The infestation index was calculated as an average of male cocoons infestations scores for 10 places per plot.

No infestation was scored as 0, slightly as 1, light as 2, moderate as 3, heavy as 4. (3 reps)

: G; generation in a year. † : Observation date.

Table 8 Control efficacy of pyriproxyfen (Pluto® MC) to mulberry scale under natural enemies elimination*

Mie Prefecture Agricultural Research Institute (2006, Kameyama, Mie)

Samples	Conc. (ppm)	Spray Volume	Appl. Date	Infestation index [‡]		
				1 st G [#] (6/15) [†]	2 nd G(8/11)	3 rd G(10/6)
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	3/9	0.33	0.37	0.47
buprofezin + fenpyroximate FL	200 + 40	1000L/10a	5/31, 7/31	0.27	0.17	0.53
untreated				1.67	1.10	1.53

* : Permethrin EC (5/24, 7/26, 9/20) and cypermethrin WP (7/6) were applied to eliminate parasitic wasps in the test field.

‡ : The infestation index was calculated as an average of male cocoons infestations scores for 10 places per plot.

No infestation was scored as 0, light as 1, moderate as 2, heavy as 3. (3 reps)

: G; generation in a year. † : Observation date.

Table 9 Control efficacy of pyriproxyfen (Pluto® MC) to mulberry scale under heavy infestation

National Institute of Vegetable and Tea Science Kanaya Tea Research Station (2006, Shimada, Shizuoka)

Samples	Conc. (ppm)	Spray Volume	Appl. Date	Infestation index [‡]		
				1 st G [#] (6/15) [†]	2 nd G(8/11)	3 rd G(10/6)
pyriproxyfen MC	90	1000L/10a	3/24	0.45	0.28	0.18
DMTPEC	400	1000L/10a	5/29	0.40	2.45	2.30
untreated				1.25	2.57	2.45

‡ : The infestation index was calculated as an average of male cocoons infestations scores for 10 places per plot.

No infestation was scored as 0, light as 1, moderate as 2, heavy as 3. (3 reps)

: G; generation in a year. † : Observation date.

を抑制した圃場試験事例において本剤処理区の第3世代は無処理と比べて低い密度に抑制されているものの、第2世代から密度回復の傾向が認められている (Table 8)。この原因としては、①丁寧に散布処理してもある程度の散布ムラは避けられないこと、②4月以降は茶樹の生長も著しく、薬剤が付着していない枝が徐々に増加すること、③残効性試験の結果から処理150日後以降にカイガラムシに対する防除効果が低下すると推察されること (Fig. 4)、などが考えられ、第3世代に対する防除効果は、本剤による第2世代までの密度抑制効果に、天敵類による密度抑制効果が加わった結果であると推察される。

また、秋期に本虫の寄生密度が高かった場合には、室内殺虫活性試験の結果 (Table 2, 4, Fig. 3) から、本剤を冬期に処理しても5月第1世代孵化幼虫の発生と一番茶への吸汁被害を軽減できない可能性が考えられる。よって秋期には、発生状況に応じて第3世代に対して他剤による補完防除を実施する必要があると考えられる。

以上の結果から、本剤は1～3月の冬期1回処理にて7月第2世代までは確実に、更に9月第3世代に対しても条件次第ではクワシロカイガラムシへの長期密度抑制効果ができると判断された。

なお、本剤は浸透移行性がないため、より安定した防除効果を得るにはムラ無く散布することが重要

なポイントとなる。そのためには散布器具はクワシロカイガラムシ専用ノズル等の適切な散布器具を用いて、適切な散布処理水量にて処理するのが肝要である⁸⁾。散布水量については登録内容の通り1000L/10aが最適であり、これより少なすぎると散布ムラが生じやすく、多すぎてもムダになることが報告されている⁹⁾。

また、プルート®MCはSelf-burst型のマイクロカプセル製剤を採用していることから、その膜構造に影響を与える可能性がある他薬剤や機能性展着剤等との混用は避ける必要がある。展着剤の加用を行わなくても十分な防除効果が得られることは (社) 日本植物防疫協会での公開委託試験でも確認済みである。

安全性

プルート®MCの有効成分であるピリプロキシフェンは昆虫の成長制御に関与する物質 (IGR) のアナログで、ジュベノイドに分類される殺虫剤である。本化合物は数種の分類群に属する昆虫だけに作用し、その作用性から環境生物に対する影響の範囲は限定的であり、魚や藻類および無脊椎動物に対する影響は低く¹⁰⁾、哺乳動物への影響も低い¹⁾。プルート®MCについても、哺乳動物や水生生物に対する悪影響は極めて少ないことが明らかになっている (Table 10)。更に茶分野での実使用において懸念される有用昆虫

Table 10 Toxicological and ecotoxicological information of Pluto® MC

Animal toxicity			
Acute oral toxicity	Rat ♀	LD ₅₀	>2000 mg/kg
Acute dermal toxicity	Rat ♂♀	LD ₅₀	>2000 mg/kg
Eye irritation	Rabbit		Minimally irritating
Skin irritation	Rabbit		Mildly irritating
Skin sensitization	Guinea pig		Not sensitizing
Aquatic organism toxicity			
Fish toxicity	Carp	LC ₅₀ (96hr)	48 mg/L
<i>Daphnia</i> toxicity	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48hr)	31 mg/L
Toxicity to algae	Algae	EbC ₅₀ (0–72hr)	9.6 mg/L

に対する影響および茶への薬害については、以下の通り検討を実施している。

1. カイコに対する影響

プルート®MCの有効成分であるピリプロキシフェンは、極めて微量でもカイコの繭形成率を低下させることが知られており¹⁾、販売にあたっては十分な蚕毒事故防止策をとることが必要である。散布時のドリフト対策としては、これまで述べたように使用時期を冬期に限定することと、MC製剤を採用することで対応することとした。しかし、この他にも、空容器を不適切な条件で焼却することにより有効成分が加熱蒸散する懸念がある。加熱蒸散した有効成分によって実際にカイコの繭形成が阻害されることはラノー®テープ剤の焼却実験で確認されており²⁾、本剤の空容器も野焼きなどの不完全燃焼を生じやすい条件において処分されると、蒸散した有効成分が想定外の遠方まで飛散する恐れがある。

そこで、空容器の不適切な取り扱いによる蚕毒事故を未然に防ぐために、本剤については徹底した販売、回収管理を実施している。具体的には、会員登録された茶栽培者のみが特定の期間にのみ予約購入・使用でき、使用後の空容器はすべて速やかに回収され有効成分を完全に燃焼分解することが可能な高性能高温焼却炉（炉内温度800℃以上）で焼却処分される。また、販売地域については各都道府県指導の産業廃棄物処理方法に準じた回収システムを構築できた都道府県において、養蚕地域から所定の安全距離を確保できる地域に限定したうえで、販売を段階的に開始している。このように本剤は技術面だけでなく、流通面からも蚕毒事故回避のための諸施策を徹底している。

2. 天敵寄生蜂に対する影響

天敵寄生蜂類の寄生を受けていると推察される薬剤無処理のクワシロカイガラムシ寄生枝を茶園より7月に採取し、これを各薬剤に浸漬処理し、天敵寄生蜂類に対する羽化阻害活性を確認した。その結果、サルメンツヤコバチ (*Pteroptrix orientalis*)、マダラツヤコバチ (*Marietta carnesi*) などの寄生蜂の羽化は無処理区と同等程度認められた。このことから寄生蜂への悪影響は少ないものと判断された (Table 11)。

3. ハレヤヒメテントウムシに対する影響

クワシロカイガラムシの捕食性天敵として重要であるハレヤヒメテントウ (*Pseudoscymnus hareja*) への影響を調査した。3月に薬剤処理した茶園から処理枝を6月に採取し、これにハレヤヒメテントウ老齢幼虫を放飼して、その後の蛹化率と羽化率を調査した。

Table 11 Influence of pyriproxyfen (Pluto® MC) to the parasitic wasps emergence

Chemicals	Conc. (ppm)	# of emerged wasps from female adult scale at 10 days after treatment			
		<i>Pteroptrix orientalis</i>	<i>Marietta carnesi</i>	<i>Aphytis diaspidis</i>	Total
pyriproxyfen MC	90	23	11	0	34
	900	17	12	3	32
DMTP EC	400	0	0	0	0
untreated		21	17	2	40

Table 12 Influence of pyriproxyfen (Pluto® MC) to predatory coccinellid (*Pseudoscymnus hareja*)

Shizuoka Prefecture Research Institute of Agriculture & Forestry Tea Research Center (2005, Kikukawa, Shizuoka)						
Chemicals	Conc. (ppm)	Application date	Releasing* date	# of test old larvae	Pupation rate	Emergence rate
pyriproxyfen MC	90	9 th , May	12 th , June	49	91.8%	4.4%
DMTP EC	400	29 th , May	12 th , June	59	94.9%	83.9%
untreated		—	12 th , June	62	98.4%	86.9%

* : Full-grown larvae of *P. hareja* were released onto treated tea.

その結果、蛹化率は無処理と同等であったが、羽化率は4.4%と羽化阻害を示し悪影響が認められた (Table 12)。

4. 圃場での天敵類の発生活長への影響

プルート®MCを使用した圃場における寄生蜂類成虫、タマバエ成虫、ハレヤヒメテントウ成虫、クモ類の発生活長を樹内に設置した黄色粘着トラップにて定期的に調査した (Table 13)。その結果、カイガラムシ第1世代発生期のチビトビコバチ発生量が慣行防除区と比較してプルート®処理区では多かった。タマバエ成虫、ハレヤヒメテントウ成虫、クモ類の発生については試験期間を通じて慣行区とほぼ同等であり、各天敵類に対する明らかな悪影響は認められなかった。

ハレヤヒメテントウについては室内で強い羽化阻害活性が認められていたが (Table 12)、本昆虫は広食性の天敵で茶園以外にも広く生息していることから、茶園外からの移入の影響もあり、圃場レベルでは本虫に対する明らかな悪影響は認められなかったものと推察される。また、各天敵の発生量は薬剤による影響だけでなく、餌や宿主となる昆虫の発生量

にも依存するため、その発生量だけで単純に影響の有無を判断することはできないと考えられる。

現在のところ、プルート®MC処理区にて各種害虫のリサージェンス現象等は確認されていないことから、天敵類に対する圃場レベルでの悪影響は少ないものと推察される。本件については、今後の研究にて解明されていくことを期待したい。

5. 茶樹に対する薬害

プルート®MCの茶樹に対する薬害の有無を主要な品種について調査した。その結果、やぶきた (10例)、やまのいぶき (1例)、かなやみどり (1例)、こまかげ (1例)、おくみどり (1例)、あさつゆ (1例) の各品種において薬害は認められなかった。

おわりに

近年、国内の茶栽培におけるクワシロカイガラムシの問題は拡大する傾向にあり、また高齢化が進む茶栽培者にとって、その防除は甚大な時間と労力を要することが問題の深刻化に拍車を掛けている。ピリプロキシフェンの優れたカイガラムシに対する防

Table 13 Seasonal prevalence of occurrence of natural enemies on mulberry scale in the tea field applied with pyriproxyfen (Pluto® MC)

Sumitomo Chemical Co., Ltd. (2007, Makinohara, Shizuoka)

Natural enemies	Treatment block	# of catches insects / yellow sticky trap [†]			
		1 st G [#] (4/27-7/7)	2 nd G (7/8-9/2)	3 rd G (9/3-10/29)	Total
Parasitic wasps [†]	Pluto control *	347	173	29	549
	Conventional control **	262	102	96	460
<i>Triclistus</i> sp.	Pluto control	13	25	4	42
	Conventional control	12	24	14	50
<i>Pseudoscymnus hareja</i>	Pluto control	16	2	0	18
	Conventional control	14	6	1	21
Spiders	Pluto control	9	17	6	32
	Conventional control	11	5	7	23

* : Pyriproxyfen MC (90ppm, 1000L/10a) was applied on 3rd, May.

** : Buprofezin and fenproximate FL (200ppm and 40ppm, 1000L/10a) was applied on 21st, May and DMTP EC (400ppm, 1000L/10a) was applied on 23rd, July.

† : Trap size : 10cm × 10cm. (2 reps)

: G; generation in a year.

† : The dominant species was *Arrhenophagus albitibiae*.

Table 14 Domestic registration of Pluto® MC

Target crops	Target pests	Dilution rate	Spray volume	Application timing	Times*
Tea	Mulberry scale	fx1000	1000L/10a	Winter dormant period of female adult (Until 45 days before first pluck and before tea germination)	1

* : Maximum application times in any given season

除効果を、養蚕業への悪影響を極力回避しながら導入するため、基礎知見や特殊製剤化技術などの鋭意検討をした結果、長期にわたる高い密度抑制効果を持ちながら、現場で安全・安心に使用できかつ重労働を大幅に軽減する省力化技術としてプルートMCは開発され、各関係指導機関のご指導のもと、2007年12月に農薬登録を取得し（Table 14）、商品化へと結実した。

クワシロカイガラムシの防除は、地域により最大年3回6成分もの薬剤を使用して防除を行う場合もあるが、本剤を使用することにより年間1回1成分と大幅に農薬使用回数を軽減することも可能で、労力だけでなく近年、高騰する散布機器の燃料代節約にも貢献することが期待できる。また、人畜に対する高い安全性を持つ本剤を一番茶芽が萌芽する以前の冬期に使用することで、一般消費者の安全・安心に対するニーズの高まりにも応えられると考えている。

今後、プルート®MCが省力的かつ高性能で安全性の高い農業資材として、茶の生産現場で広く使用され、生産者ならびに一般消費者の方々の要望に応える革新的な技術となっていくことを願いたい。

引用文献

- 1) 波多腰 信, 岸田 博, 川田 均, 大内 晴, 磯部 直彦, 萩野 哲, 住友化学, 1997-I, 4 (1997).
- 2) 井上 雅夫, 中村 知史, 住友化学, 1999-I, 16 (1999).
- 3) JPP-NET, <http://www.jpnpn.ne.jp/>
- 4) 小澤 朗人, “第49回日本応用動物昆虫学会大会講演要旨集” (2005), p.119.
- 5) 東 恵一, 安藤 由紀子, 尾関 猛, 川幡 寛, 藤田 俊一, 松本 礼史, 宮原 佳彦, 湯浅 一康, 横山 昌雄, “社団法人 日本植物防除協会 地上防除ドリフト対策マニュアル” (2005), p.1, p.5.
- 6) 大井上 博, 佐次 国三, 棚沢 泰, 吉田 毅, 藤平 右近, “ディーゼル機関 I” (1956), p.95.
- 7) 辻 孝三, 新庄 五郎, 伊藤 高明, 津田 重典, 高橋 尚裕, 住友化学, 1989-I, 4 (1989).
- 8) 小澤 朗人, 茶, 61 (5), 6 (2008).
- 9) 片井 祐介, 今月の農業, 50 (8), 64 (2006).
- 10) 宮本 貢, 田中 仁詞, 片木 敏行, 住友化学, 2008-I, 26 (2008).

PROFILE



諫山 真二

Shinji ISAYAMA

住友化学株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



津田 尚己

Naoki TSUDA

住友化学株式会社
農業化学品研究所
研究員

有機分子触媒による 直接的交差アルドール反応 —抗エイズ薬共通中間体の 実用的製造法の開発—

住友化学(株) 精密化学品研究所
池 本 哲 哉
渡 邊 要 介

Process Development of a Key Building Block for Anti-AIDS Drugs by Organocatalyzed Enantioselective Direct Cross-Aldol Reaction

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Fine Chemicals Research Laboratory
Tetsuya IKEMOTO
Yosuke WATANABE

We have been trying to apply environmentally benign organocatalysts to the synthesis of various kinds of pharmaceutical compounds. We herein report a practical synthesis of (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (BFOL), a key building block for HIV protease inhibitors. The route is based on an enantioselective proline catalyzed direct cross-aldol reaction between aldehydes.

はじめに

2000年、List、Barbasらによって、プロリンを用いる分子間の直接的不斉アルドール反応が報告されて以来¹⁾、金属を含まない有機分子触媒が注目を集めるようになってきている^{2)–6)}。我々は、当初よりこの有機分子触媒に着目し、医薬化学品の効率的な合成法へ応用展開を図ってきた^{7), 8)}。今回、安価で環境にもやさしいL-プロリンを有機分子触媒として用いた直接的不斉交差アルドール反応を鍵反応に利用することにより、抗エイズ薬の共通中間体 (3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-オール (略称：BFOL) (Fig. 1) の実用的な製造法を開発した⁹⁾ので紹介する。

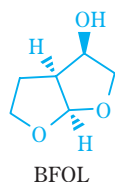


Fig. 1 Chemical Structure of BFOL

抗エイズ薬中間体「(3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-オール (BFOL)」の合成研究

1. 開発の経緯

(3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-イル基は、2000年ごろから、次世代型HIVプロテアーゼインヒビター中の部分骨格に、しばしば見られるようになり^{10)–14)}、その特徴的な骨格に対して興味を覚えた。本中間体は3つの不斉中心を有し、合成は容易ではないことが予想されたが、調査してみると、やはり当時知られていた合成法は、工業的な製造法とは言い難いものであった。そこで、工業的に安価に製造することができれば、大きなビジネスチャンスが生まれると考え、研究に着手することにした。

2. 既知合成法の紹介

研究開始時には、(1)、(2)、(5)の方法が知られているのみであったが、その後、様々な合成法が報告されているので、これまで学術文献に報告された合成法を、最近の報告も含めて以下に紹介する。

(1) Ghosh らの方法 (i)¹⁵⁾ (Fig. 2)

酵素による速度論的光学分割法である。ラセミ体の合成は、比較的短工程であり、少量の合成としては優れた方法であるが、ラジカル環化、オゾン酸化などを含み、大量合成には適さない。

(2) Ghosh らの方法 (ii)¹⁶⁾ (Fig. 3)

非天然のD-リンゴ酸エチルを出発物質にするキラルプール法である。工程が長い上、LDA, LiAlH₄など、高価な試剤を使用している。オゾン酸化も含まれる。

(3) Ghosh らの方法 (iii)¹⁷⁾ (Fig. 4)

酵素による速度論的光学分割法で得られる (S)-1-(ベンジルオキシ)-3-ブテン-2-オールを原料にして、Grubbs 触媒によるオレフィンメタセシスや、光ラジカル付加反応を経て合成する方法である。学術的には興味ある製法である。

(4) Ghosh らの方法 (iv)¹⁸⁾ (Fig. 5)

不斉補助基を利用した、ジアステレオ選択的なチタンアルドール反応を鍵反応とする方法である。Swern 酸化、オゾン酸化を含み、量論的に必要な不斉補助基も高価である。

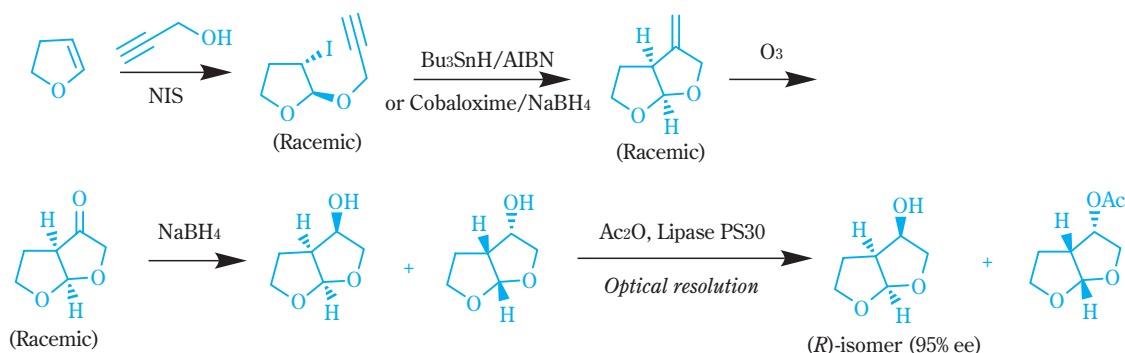


Fig. 2 Synthetic method by Ghosh's group (i)

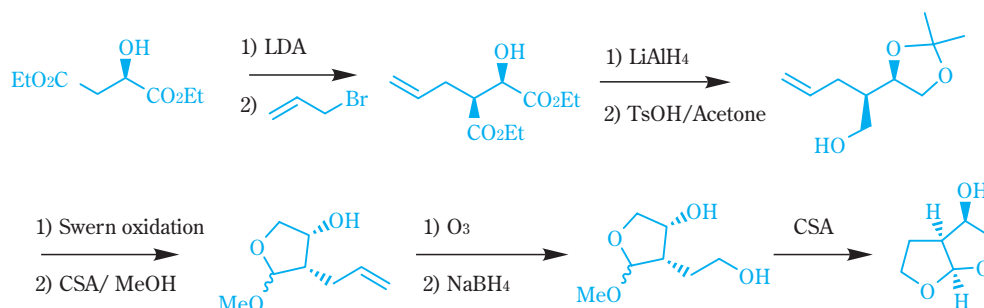


Fig. 3 Synthetic method by Ghosh's group (ii)

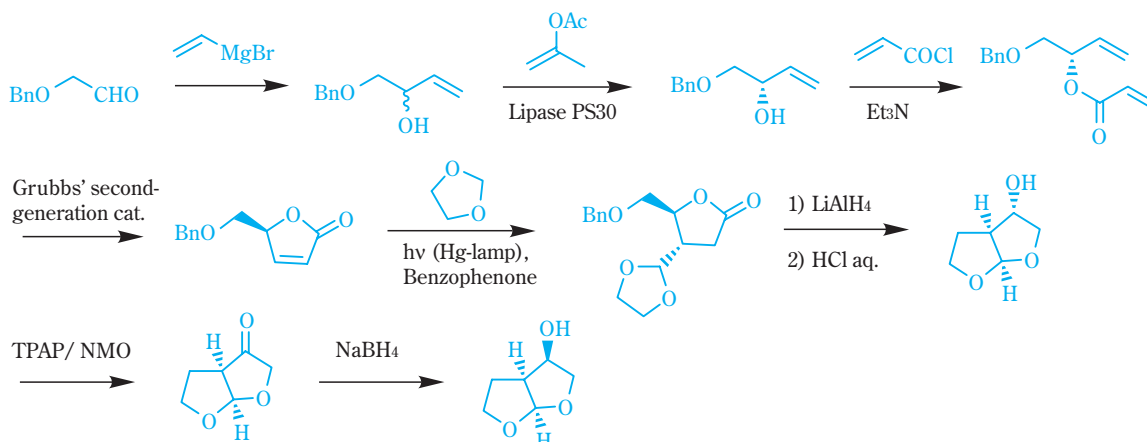


Fig. 4 Synthetic method by Ghosh's group (iii)

(5) Uchiyama らの方法¹⁹⁾ (Fig. 6)

学術的に興味ある反応であるが、有機セレン化合物を使用しており、工業製法としては適さない。

(6) Quaedflieg らの方法²⁰⁾ (Fig. 7)

L-アスコルビン酸から誘導できる (S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルバルデヒドを出発原料とするキラルプール法である。魅力的な製法であるが、工

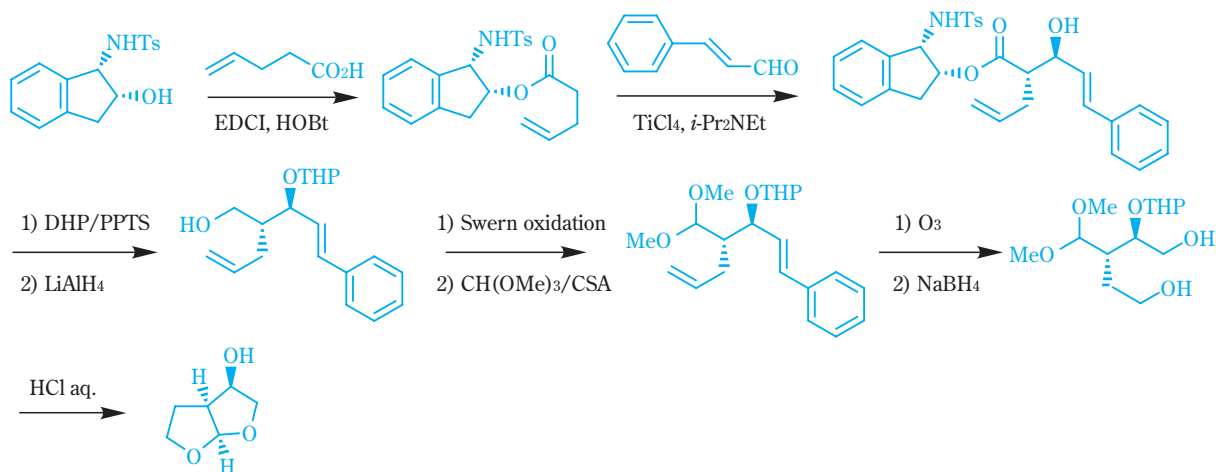


Fig. 5 Synthetic method by Ghosh's group (iv)

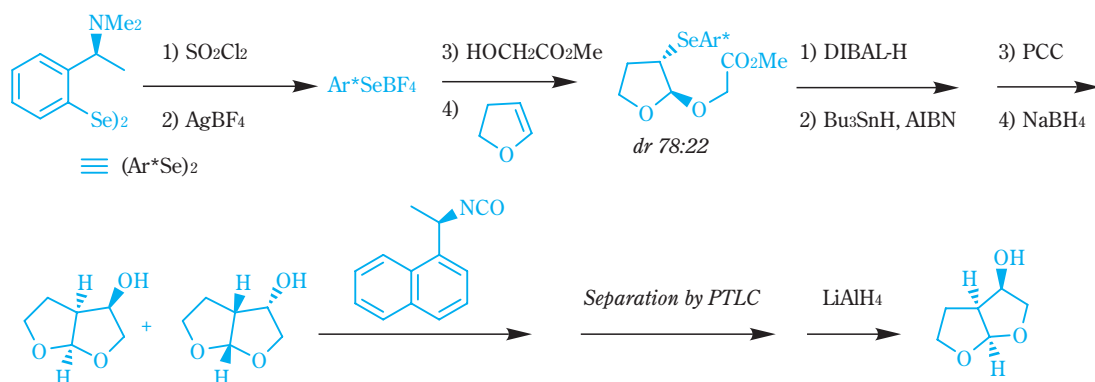


Fig. 6 Synthetic method by Uchiyama's group

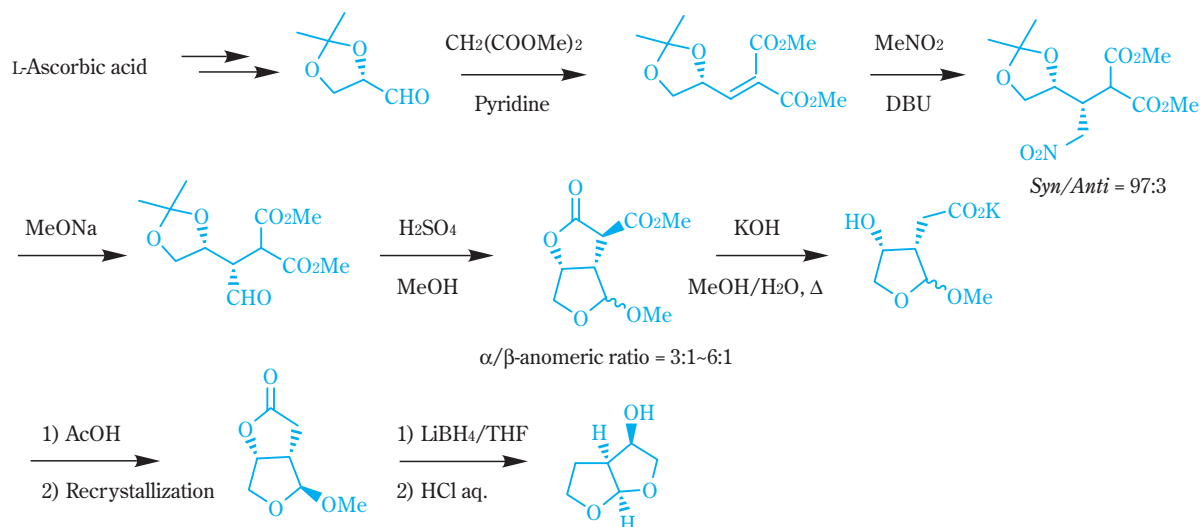


Fig. 7 Synthetic method by Quaedflieg's group

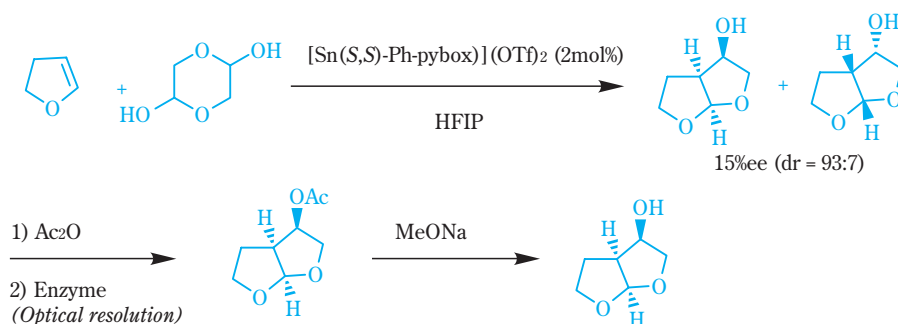


Fig. 8 Synthetic method by Canoy's group

程がやや長く、高価な LiBH_4 の使用や、ニトロメタンなどの安全上配慮すべき試剤の使用がある。

(7) Yu, Canoy らの方法^{21), 22)} (Fig. 8)

最近、2つのグループが、独立に報告した、短工程で魅力的な方法である。BOX系の不斉触媒を用い、不斉合成を目指したものであるが、何れも、ジアステレオ選択性は高いものの、光学収率が低いため、酵素などによる光学分割工程が必須である。

3. 我々のアプローチ

(1) ジアステレオ選択的アルキル化法²³⁾ (Fig. 9)

4-ベンジルオキシアセト酢酸エチルの不斉還元

よって容易に得られ、工業的にも入手可能な (R)-4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチルを出発原料にし、Seebach らの方法²⁴⁾ により、ジアステレオ選択的アルキル化を行った後、ベンジル基を脱保護しながら、同時にジオールをアセトナイド保護し、続いて、DIBAL還元、環化によってBFOLを得る方法を開発した。本法は、工業的にも入手可能な (R)-4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチルから比較的短工程でBFOLが得られるものの、*Syn/Anti* 選択性を向上させるため、アルキル化した後に加水分解したカルボン酸で再結晶を行う必要があること、また、前半工程で高価なLDAを2当量以上使用が必要があるなどの問題があった。

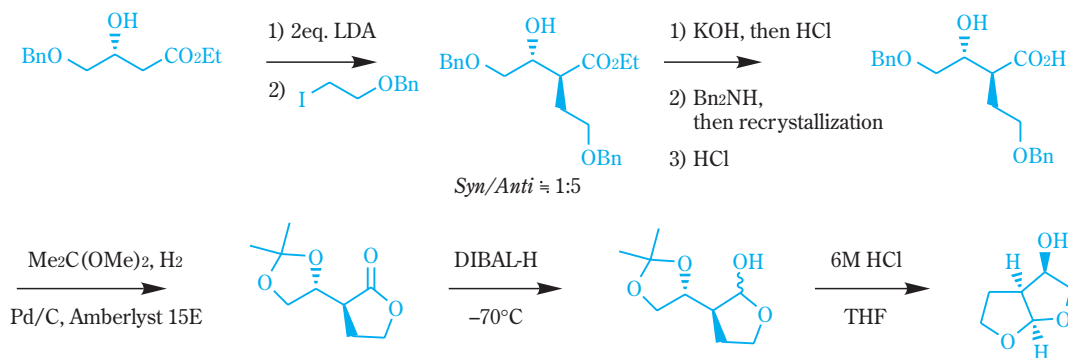


Fig. 9 Our synthetic approach (1) *via* diastereoselective alkylation

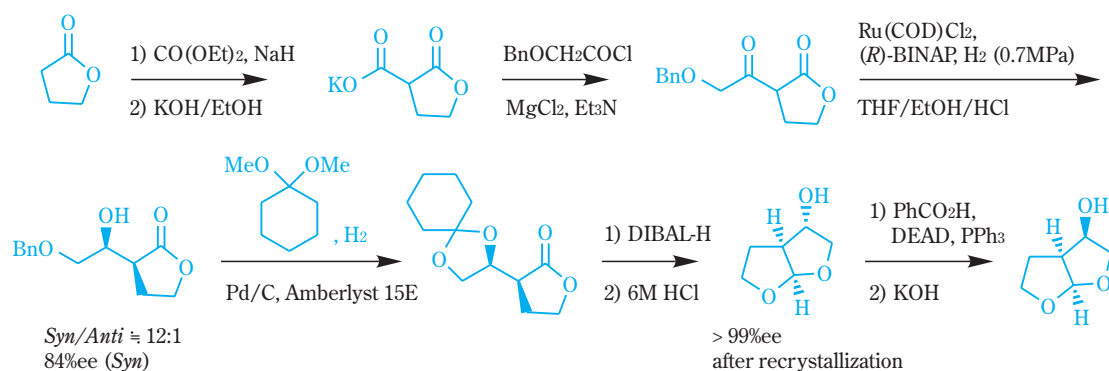


Fig. 10 Our synthetic approach (2) *via* DKR asymmetric hydrogenation

(2) DKR不斉水素化法²⁵⁾ (Fig. 10)

(1) において問題であったLDAの使用を避けるため、 α -ベンジルオキシアセチル- γ -ブチロラク톤のBINAP触媒による動的速度論分割 (DKR) を利用した不斉水素化を鍵反応とする、ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を同時に制御する方法を開発した。還元基質である α -(ベンジルオキシ) アセチル- γ -ブチロラク톤については、 γ -ブチロラク톤から容易に合成できる方法を見出し、安価な原料から出発することが可能となった。しかしながら、不斉水素還元後の立体が Syn 体となるため、後に水酸基の反転工程が必要であるなどの問題があった。

4. 有機分子触媒を用いた新規製造法の開発

(1) 有機分子触媒について

2000年、List, Lerner, Barbasらが、プロリンを用いた分子間の直接的な不斉アルドール反応¹⁾ (Fig. 11) を報告して以来、プロリンに代表される金属を含まない不斉有機分子触媒が注目を集めるようになった²⁾⁻⁶⁾。プロリンを用いる分子内不斉アルドール反応については、Listらの報告の約30年前に、Hajos, Parrish, Eder, Sauer, Wiechertらによって既に報告されていた^{26), 27)} (Fig. 12) もの、例外的な反応として認識されたのであろうか、その後30年近く注目を集めることはなかった。しかしながら、Listらの報告を契機に、一気にプロリンに代表される不斉有機分子触媒に注目が集まるようになった。当時は、不斉触媒といえば、専ら有機金属錯体触媒が研究対象であり、その触媒設計も、複雑化の一途をたどっていた時期でもあったため、筆者自身も、シンプルなアミノ酸であるプロリンが、非常にマイルドな条件下、巧みに設計さ

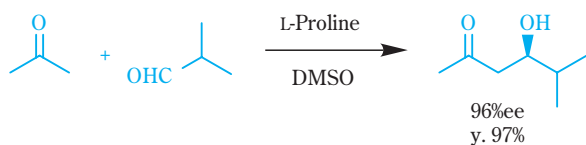


Fig. 11 Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between ketone and aldehyde

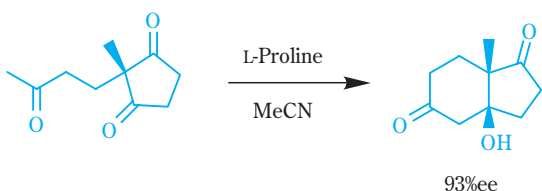


Fig. 12 Proline catalyzed intramolecular aldol reaction between ketones

れた有機金属錯体触媒を凌駕するような光学純度を与えるという論文を読み、唖然としたことを覚えている。その後、現在に至るまで、様々な有機分子触媒が設計されるようになり、今では、有機金属触媒と研究領域を二分するまでに発展している。

(2) 医薬化学品合成における有機分子触媒の魅力

金属錯体触媒を用いた場合、しばしばPd, Rhなどの重金属が最終原薬中にppmオーダーで残留することが問題となるが、有機分子触媒は、そもそも金属を含まないため、そのような問題が発生しない。反応条件は、一般にマイルドであり、高温や低温反応を必要とせず、また、後処理も一般に簡便であるため、設備面での制約が少ない。また、有機分子触媒は、アルドール反応、マンニッヒ反応、ヘンリー反応、アザヘンリー反応、マイケル反応、森田-ベイリスヒルマン反応、ディールスアルダー反応といった反応式上は副生物の出ない付加反応系を得意としており、グリーンケミストリーの観点からも魅力的である。一方、有機分子触媒反応は、反応がマイルドであるが故に一般に活性が低く、反応の完結に時間を要するなどの問題点もあり、工業化を考える上では一つの課題である。

(3) アルデヒド間の直接的な不斉交差アルドール反応

Listらの報告から2年後の2002年、MacMillanらは、アルデヒド間の直接的な交差アルドール反応が収率、光学純度よく進行することを報告した²⁸⁾ (Fig. 13)。この報告は、Listらの報告以上に、これまでの常識を覆すような衝撃的な報告であった。というのも、アルデヒド間の直接的な交差アルドール反応は、通常、選択性がでないと考えるのが常識であり、この種の生体が行っているような反応が、酵素反応ではなく、有機化学的に収率よく進行することなどは、そもそもありえないと思っていたからである。ところが、本報告によると、プロリンという非常にシンプルな触媒で、収率よく、交差アルドール体が、しかも99% ee以上という極めて高い光学純度で得られていたのである。

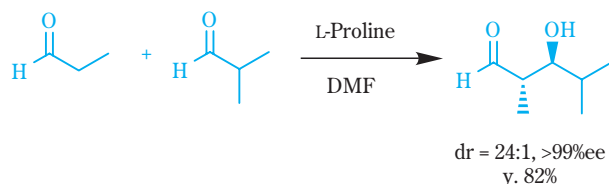


Fig. 13 Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between aldehydes

我々は、すぐにこの反応について追試を行うとともに、考えられる様々な基質を用いて、合成を試みた。ただ、実際に行ってみると、文献で紹介されている基質では確かにうまくいくものの、基質の組み合わせによっては、必ずしも満足な結果を与えず、基質特異性が高い反応であることがわかった。また、本反応を工業的に応用しようとした場合には、以下のような問題点があると感じた。

- i) 一見収率が良さそうに見えるが、一方のアルデヒドを大過剰に用いる必要があり、反応液中の実際の目的物の含量は低いという点。
- ii) 副生物は、主に、自己アルドール付加物、多種の交差アルドール付加物、及びそれらの脱離物であるため、物性が似通っており、分離が困難であると考えられる点。
- iii) 目的物は、不安定な β -ヒドロキシアルデヒド体である点。

したがって、実験室的なクロマトグラフィーによる分離はどうか可能かもしれないが、工業的な分離は極めて難しいであろうと考えていた。

(4) プロリンを用いた新規製造法の開発

MacMillanの直接的交差アルドール反応については、工業的な応用は難しいと感じながらも、非常に魅力的な反応であったため、様々なテーマに対して、その合成法を考える際に、常に頭に入れていた。そういった中、MacMillanらは、2004年、ベンジルオキ

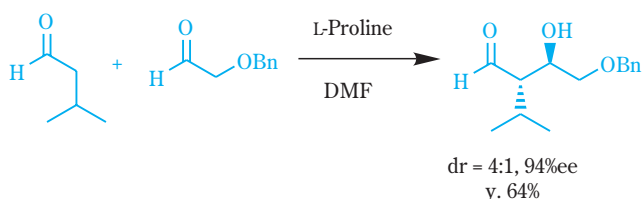


Fig. 14 Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between benzyloxyacetaldehyde and isovaleraldehyde

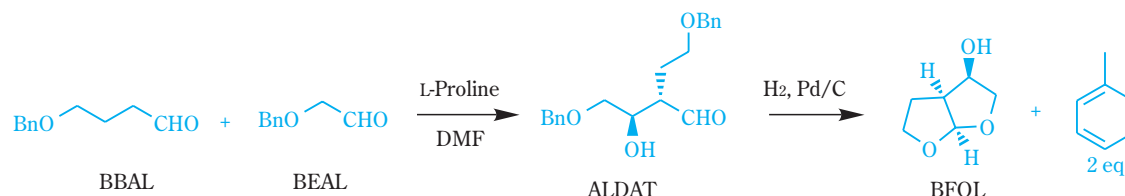


Fig. 15 Our approach for the synthesis of BFOL using proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction

シアセトアルデヒドが、直接的交差アルドール反応の良好なアルドール受容体になることを報告した²⁹⁾ (Fig. 14)。

我々は、本論文を見た瞬間、MacMillanアルドール反応は、BFOLの工業的な合成に応用できると直感した。つまり、仮に、BBALとBEALの交差アルドール反応が進行して、ALDATが主生成物として得られれば、脱保護、環化することにより、立体選択的にBFOLに導くことが可能となり (Fig. 15)、このものは、副生するであろう自己、交差アルドール付加物やその脱離物とは全く物性が異なるため、蒸留などの工業的な分離も可能になると感じたからである。

そこで、早速、L-プロリンを触媒とするBBALとBEALの交差アルドール反応、及び、続く脱保護、環化反応を試みた。その結果、収率が30%程度と低いながらも、BFOLが光学純度よく得られることがわかり、本格的な検討を開始することにした。

5. 工業化に向けた研究

(1) 不斉交差アルドール反応

BBALとBEALのモル比について様々な検討を行った結果、BBALに対して60%以上の収率を確保しようとした場合、BEALは、BBALに対して少なくとも2当量必要であることがわかった。その原因は、過剰に存在する効果を出すためというよりは、反応中にBEALが自己縮合によって消費されることにより、反応後期にBEALが不足するためである。BEALを2当量より多く使用した場合は、確かにBBALに対する収率は向上していくが、BEALに対する収率という面では、明らかに減少する方向であり、反応液中の目的物の含量が落ちていった。

触媒量に関しては、L-プロリンの添加量を30mol%以上にすると、脱離物等の副生物が増加する傾向にあり、15mol%以下では反応が完結しなかった。添加タイミングについても、初期に一括添加するよりも、分割添加の方が収率が向上する傾向にあった。これは、途中でL-プロリンが失活していくためであると考えている。

(2) 脱保護、環化反応

こうして得られたアルドール付加体は、まず、抽出、濃縮して、次の脱保護、環化工程に導くこととした。ただし、濃縮時の熱安定性を取得したところ、予想どおりALDATは不安定で、30℃であっても、長時間では、徐々に分解していくことが明らかとなった。したがって、濃縮は困難と判断し、必要最小限の抽出溶媒を用い、濃縮せずにそのまま低温で保管して、次工程に導くこととした。

脱保護、環化工程については、Pd/C触媒存在下、同時に酸を添加して、接触水素添加反応を行うことにより、環化まで一気に進行することがわかった。酸触媒は種々検討したが、塩酸が最も良好な結果を与えた。実用的な水素添加スピードを得るためには、水素圧力は0.5MPa程度必要であったが、通常行われるように、すべての試剤を仕込んだ容器へ水素をフィードしていく方法では、反応時間が延びるにしがって、収率と純度が低下した。この原因は、酸触媒存在下で、アルドール付加物が、時間とともに分解していているためであり、スケールアップは困難かと思われた。しかしながら、他のテーマで経験があった加圧条件下での基質滴下法を用いることで、この問題が解決できるのではないかと考えた。すなわち、アルドール付加体以外の全ての試剤を投入した反応容器に、予め0.5MPa程度の圧力を加えておき、さらに、それを上回る圧力で、アルドール付加体を滴下していくことにより、滴下と同時に安定なBFOLへと環化させることが可能であると考えたのである。そこで、早速試みたところ、予想通り、滴下時間が延びても、収率、品質が一定するようになり、スケールアップが可能となった。

このようにして得られたBFOLを含むクルード体を蒸留することにより、BFOLとそのエピ体 *Epi*-BFOLとの混合物として、他のアルドール付加体と、粗々分離が可能であった。しかしながら、BFOLと *Epi*-BFOLの分離は、精密蒸留によっても困難であった。そこで、速度論的分割を含め、様々な方法を試みたが、良い条件を見出すに至らなかった。ただ、仮に分割が可能になったとしても、エピ体を廃棄することになるため、エピ体も活用できる方法はないかと考えた。

(3) 酸化、還元精製

本反応によって得られたBFOLは、99%eeと十分に高い光学純度を有していたため、仮に、そのエピ体である *Epi*-BFOL (96%ee) の縮環部の立体配置が、BFOLと同じであれば、まずこの混合物を酸化して、ケトン体 BFONに誘導して、立体選択的に還元することで、光学純度をほぼ保ったまま、BFOLにもど

すことが可能ではないかと考えた。そこで、実際に、工業的な酸化法であり、我々もしばしば用いているTEMPO酸化反応を試したところ、BFOLと *Epi*-BFOLは両方酸化され、約98%eeのBFONを与えることがわかった。また、さらに幸運なことに、BFONは結晶であり、一回の再結晶で、光学純度を99.9%ee以上に向上させることができた。

続くケトンの還元反応であるが、この反応については、先のGhoshらの報告¹⁵⁾があったため、ある程度立体選択的に還元できることは予想していたが、生成比の正確な記述はなかった。そこで、実際行ってみたところ、NaBH₄ -15℃という条件で、drは98:2という高い選択性を示した (Table 1)。本ジアステレオマー比でも十分ではあったが、さらなる向上を目指して、種々の条件検討を行った。還元剤としてNaBH₄を用いる限りは、低温にしてもあまり選択性の向上が見られなかったが、K-Selectride®を還元剤として用い、-70℃で反応させた場合は、dr 99.9:0.1という高い選択性を示すことがわかった。

Table 1 Reduction condition of BFON

Reducing agent	Solvent	Temperature	Diastereomeric ratio ^{a)}
NaBH ₄	EtOH	-15℃	98.0/2.0
NaBH ₄	EtOH	-70℃	98.4/1.6
NaBH(OAc) ₃	EtOH	-70℃	98.7/1.3
(<i>n</i> -Bu) ₄ NBH ₄	EtOH	-70℃	98.0/2.0
K-Selectride®	THF	-70℃	99.9/0.1
BH ₃ /THF	THF	-70℃	97.2/2.8
LiAlH ₄	THF	-70℃	99.5/0.5
DIBAL-H	THF	-70℃	98.4/1.6

a) Determined by GC analysis

おわりに

我々は、当初より有機分子触媒の重要性に着目し、医薬化学品の効率的な合成法へ応用展開を図ってきたが、今回、L-プロリンという安価で環境にやさしい有機分子触媒を利用して、不斉点が3つ存在する複雑な抗エイズ中間体BFOLの簡便な工業的合成法を確立することができた (Fig. 16)。本反応は、反応式的には2モルのトルエンが副生するのみ (Fig. 15) であり、グリーンケミストリーの観点からも理想的な反応系である。

世界の大手製薬会社が、既に自前のプロセスを開発されている中で、我々の開発したプロセスをあえて採用して頂くためには、提案する製法が、既存製法に比べ、安価で、工程を短縮でき、将来にわたって競争力が持てるプロセスであることは言うまでも

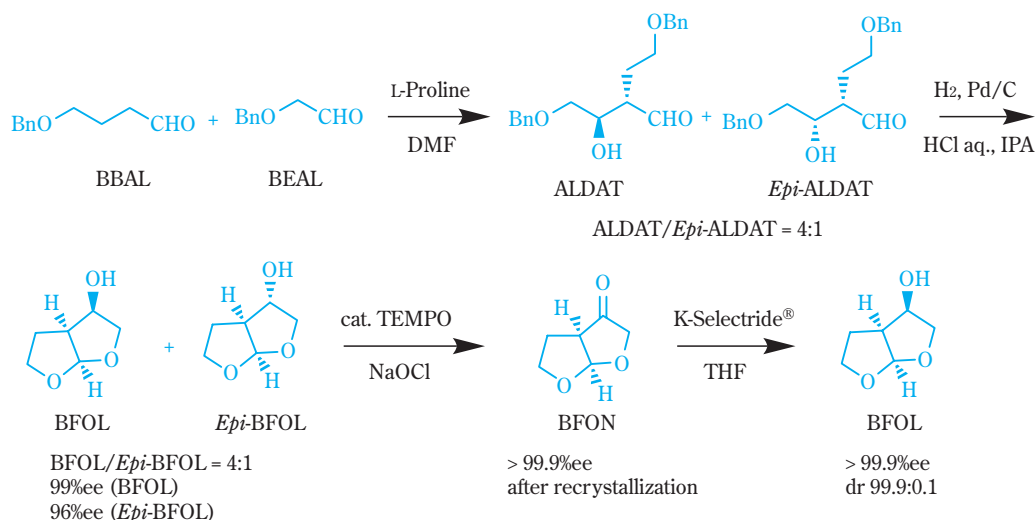


Fig. 16 Our method for the synthesis of BFOL using proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction

ないことであるが、今後は、触媒自体が環境にやさしい、そもそも反応式的に廃棄物が少ない等、環境に対する配慮に関して、さらに次元をアップさせたプロセス開発を行う会社としても認知していただけるように努力していきたいと考えている。

引用文献

- B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
- 林 雄二郎, 有機合成化学協会誌, **63**, 46 (2005).
- A. Berkessel and H. Gröger, “Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis”, VCH, Weinheim (2005).
- P. I. Dalko, “Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures” VCH, Weinheim (2007).
- B. List, *Chem. Rev.*, **107**, 5413 (2007).
- H. Pellisser, *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007).
- O. Tokuda, T. Kano, W. -G. Gao, T. Ikemoto and K. Maruoka, *Org. Lett.*, **7**, 5103 (2005).
- 池本 哲哉, 徳田 修, 高 衛国, 住友化学, 2005-II, 27 (2005).
- T. Ikemoto, Y. Watanabe, J. Tomokawa, T. Kawakami, Y. Uekita and I. Kurimoto, *Proceedings of the first international symposium on Process Chemistry*, 92 (2008).
- A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, W. Cho, D. E. Walters, K. Krishnan, K. A. Hussain, Y. Koo, H. Cho, C. Rudall, L. Holland and J. Buthod, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 687 (1998).
- A. K. Ghosh, D. W. Shin, L. Swanson, K. Krishnan, H. Cho, K. A. Hussain, D. E. Walters, L. Holland and J. Buthod, *Farmaco*, **56**, 29 (2001).
- J. F. Miller, C. W. Andrews, M. Brieger, E. S. Furfine, M. R. Hale, M. H. Hanlon, R. J. Hazen, I. Kaldor, E. W. McLean, D. Reynolds, D. M. Sammond, A. Spaltenstein, R. Tung, E. M. Turner, R. X. Xu and R. G. Sherrill, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1788 (2006).
- D. L. N. G. Surleraux, A. Tahri, W. G. Verschuere, G. M. E. Pille, H. A. de Kock, T. H. M. Jonckers, A. Peeters, S. De Meyer, H. Azijn, R. Pauwels, M. -P. de Bethune, N. M. King, M. Prabu-Jeyabalan, C. A. Schiffer and P. B. T. P. Wigerinck, *J. Med. Chem.*, **48**, 1813 (2005).
- L. A. Soebera, J. Castaner and M. Bayés, *Drugs Future*, **30**, 441 (2005).
- A. K. Ghosh and Y. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 505 (1995).
- A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, C. Culberson, P. M. D. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin and J. R. Huff, *J. Med. Chem.*, **39**, 3278 (1996).
- A. K. Ghosh, S. Leshchenko and M. Noetzel, *J. Org. Chem.*, **69**, 7822 (2004).
- A. K. Ghosh, J. Li and R. S. Perali, *Synthesis*, **18**, 3015 (2006).
- M. Uchiyama, M. Hirai, M. Nagata, R. Katoh, R. Ogawa and A. Ohta, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4653 (2001).

- 20) P. J. L. M. Quaedflieg, B. R. R. Kesteleyn, P. B. T. P. Wigerinck, N. M. F. Goyvaerts, R. J. Vijn, C. S. M. Liebrechts, J. H. M. H. Kooistra and C. Cusan, *Org. Lett.*, **7**, 5917 (2005).
- 21) R. H. Yu, R. P. Polniaszek, M. W. Becker, C. M. Cook and L. H. L. Yu, *Org. Proc. Res. Dev.*, **11**, 972 (2007).
- 22) W. L. Canoy, B. E. Cooley, J. A. Corona, T. C. Lovelace, A. Millar, A. M. Weber, S. Xie and Y. Zhang, *Org. Lett.*, **10**, 1103 (2008).
- 23) 住化ファインケム(株), 特開2004-107315 (2004).
- 24) D. Seebach, J. Aebi and D. Wasmuth, *Org. Synth.*, **63**, 109 (1985).
- 25) 住化ファインケム(株), 特開2005-008530 (2005).
- 26) Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974).
- 27) U. Eder, G. Sauer and R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971).
- 28) A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6798 (2002).
- 29) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2152 (2004).

PROFILE



池本 哲哉

Tetsuya IKEMOTO

住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員 農学博士



渡邊 要介

Yosuke WATANABE

住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員

遷移金属錯体触媒で制御された芳香族ポリマーの精密合成

住友化学(株)

筑波研究所

東 村 秀 之
窪 田 雅 明
大 内 一 栄
福 島 大 介
田 中 健 太

Precision Synthesis of Aromatic Polymers Controlled by Transition Metal Complex Catalyst

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Tsukuba Research Laboratory

Hideyuki HIGASHIMURA

Masaaki KUBOTA

Kazuei OUCHI

Daisuke FUKUSHIMA

Kenta TANAKA

Oxidative polymerization of phenolic monomers and cross coupling polymerization of asymmetrically functionalized monomers are described as the precision synthesis for aromatic polymers controlled by transition metal catalysts. New methodologies, namely radical-controlled oxidative polymerization of phenols with high regioselectivity and asymmetric oxidative coupling polymerization of naphthol derivatives with high stereoselectivity have been developed. For Kumada-Tamao type and Suzuki-Miyaura type cross coupling polymerization, not only the head-to-tail selectivity has been regulated, but also catalyst transfer polycondensation has converted polymerization growth mechanism from stepwise growth type into chain growth type.

はじめに

高分子合成では、不純構造を高分子鎖から除去できないので、有機合成とは桁違いの精密さが求められる。数%の不純構造で耐熱性や強度などの性能は著しく低下し、ppmオーダーでも導電性や発光などの機能は大きな影響を受けうる。また高分子材料としての性能・機能を最大限に発現させるには、理想的な高次構造を形成させることが望まれる。そのためには、位置選択性、立体選択性、末端構造、分子量分布等の一次構造を精密制御する高分子合成技術が必要になる。

本稿では、高性能・高機能の観点から注目されている芳香族ポリマーについて、遷移金属錯体触媒で制御された精密合成を取り上げる。遷移金属錯体触媒を用いる芳香族モノマーの重合反応のタイプとしては、一電子酸化されたラジカルがカップリングする酸化カップリング反応と、酸化的付加及び還元的脱離を経由するクロスカップリング反応が代表的である。前者として (i) フェノール性モノマーの酸化重

合、後者として (ii) 非対称に官能化されたモノマーのクロスカップリング重合について、主として著者らの研究¹⁾を紹介する (Scheme 1)。

(i) Oxidative Polymerization of Phenolic Monomers



(ii) Cross-Coupling Polymerization of Asymmetric Monomers

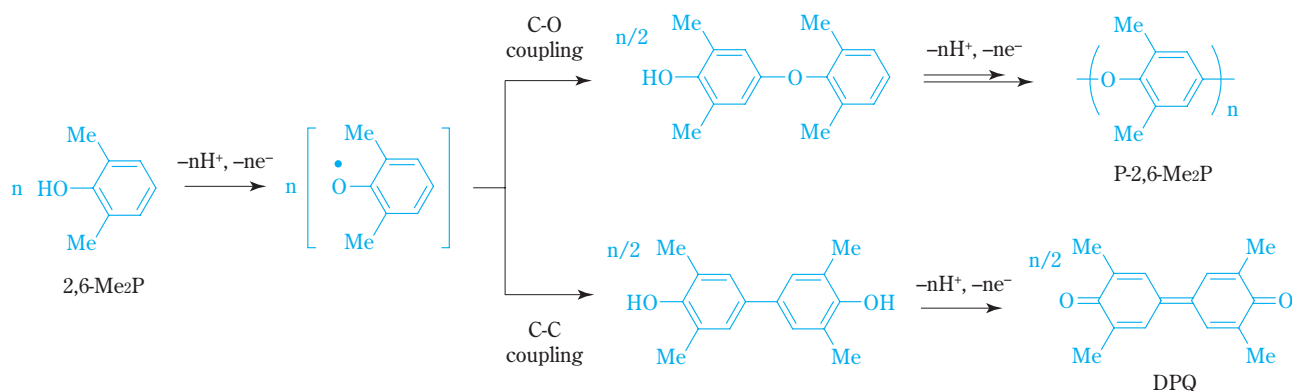


Scheme 1

フェノール性モノマーの酸化重合

1. フェノール類の位置選択的酸化重合

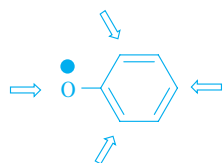
フェノール類の酸化重合は、1950年代後半にGE社 Hayらが見出したものである^{2), 3)}。2,6-ジメチルフェ



Scheme 2

ノール (2,6-Me₂P) を、銅/アミン触媒を用いて酸素雰囲気下・室温で反応させることにより、ポリ (2,6-ジメチル-1,4-フェニレンオキシド) (P-2,6-Me₂P) が合成された²⁾ (Scheme 2)。P-2,6-Me₂Pはポリスチレンと完全相溶することが判り、このポリマーアロイは汎用エンジニアリングプラスチックの一つとして広く用いられている³⁾。本重合の反応機構は、触媒により2,6-Me₂Pが一電子酸化され、生じるフェノキシラジカルがC-Oカップリングすることを繰り返してP-2,6-Me₂Pが生成する (C-Cカップリングするとジフェノキノン (DPQ) を生じる)。触媒はカップリング後に還元され、酸素により再酸化され、水を副生する。このように酸化重合は、(a) 反応温度が常温付近、(b) 脱離生成物は水のみ、(c) モノマーとしてハロゲン化合物が不要等の点で、環境に優しいだけでなく、経済的にも優れた方法である⁵⁾。

酸化重合触媒として、銅/ジアミン触媒に代表される数々の錯体触媒が開発され³⁾、西洋ワサビペロオキシダーゼ (HRP) 等の酵素触媒も報告されてきた⁴⁾。しかし、従来の酸化重合触媒を用いて有用なポリマーが得られるのは、フェノール類の2,6-位に置換基があるものに限られていた。なぜなら、フェノキシラジカルはオルト位も反応点となる (下図) ので、双方のオルト位がブロックされていないと分岐や架橋を生じてしまい、ポリマー物性を大きく低下させるからである。つまり、フェノール類の酸化重合法は低負荷・低コストな芳香族ポリエーテル類の合成法であるが、従来触媒では適用範囲が限定されていたのである。



著者らは、生体がフリーラジカルを生じない機能をもつことをヒントにして、酵素モデル触媒によるフェ

ノール類の位置選択的酸化重合を開発したので⁶⁾、以下に解説する。また2,6-Me₂Pの酸化重合においてC-O/C-Cカップリング選択性の発現機構も未解決の問題であり、合わせて議論する^{1)a, 6)l}。

(1) 酵素モデル触媒の設計コンセプト

これまでも、オルト位に置換基のないフェノール類の酸化重合触媒に関する研究が多数報告されている。例えば、銅/ピリジン触媒⁷⁾⁻⁹⁾、銅/ジアミン触媒¹⁰⁾、鉄/シッフ塩基触媒¹¹⁾等の錯体触媒や、HRP等の酵素触媒¹²⁾などが試みられたが、オルト位のカップリングの抑制に成功した例は全くなかった。

なぜ従来触媒ではフェノキシラジカルのカップリング選択性を制御できないのか、この難題を解決するために酸化触媒の活性酸素種に着目した。その結果、従来触媒から生じる酸素錯体は求電子的またはラジカル的であり、フェノール類との反応で水素原子のみを引き抜き、フリーラジカルを発生しているのではないかという仮説に到達した^{6)a, b} (Fig. 1)。例えば、銅 (I)/ジアミン錯体は酸素分子と反応してビス (μ -オキソ) 複核銅 (III) 錯体を形成し¹³⁾、HRPは酸素活性種とし鉄 (IV) オキソ錯体を生じる¹⁴⁾。これらの酸素活性種がフェノール類と反応すると、フリーなフェノキシラジカルを生成することが報告されていたのである^{13), 15)}。

ここで生体が組織を劣化させるフリーラジカルを発生させない機能をもつことを利用できないかと考え、酸化酵素の反応機構を学んだ。その中で、フェノール誘導体からメラニン色素を合成するチロシナーゼの酸素錯体、 μ - η^2 : η^2 -パーオキソ複核銅錯体 (1)¹⁶⁾が求核性 (厳密には塩基性) であるとの報告があった^{17), 18)}。1はフェノール類からプロトンを引き抜き、酸-塩基反応によりフェノキシ-銅 (II) 錯体 (2) を生成する。2はフェノキシラジカル-銅 (I) 錯体と等価であり、2及び/又は3は「フリーラジカル」でなく、「制御ラジカル」とみなすことができる。この制御ラジカルからカッ

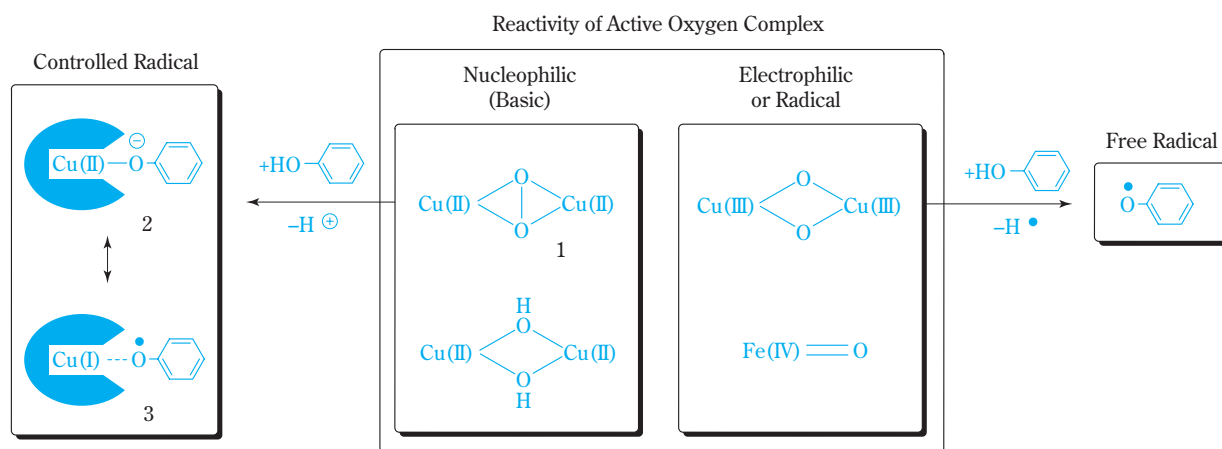


Fig. 1 Working hypothesis for regioselective oxidative polymerization catalyst

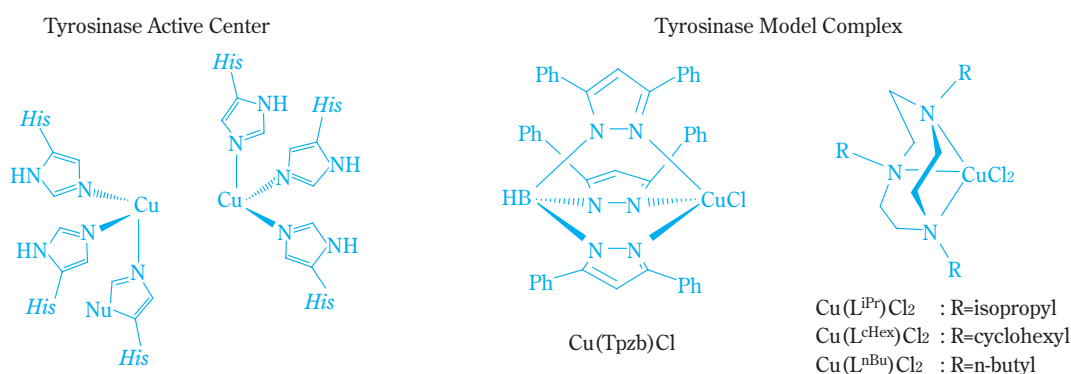


Fig. 2 Tyrosinase active site and its model complexes

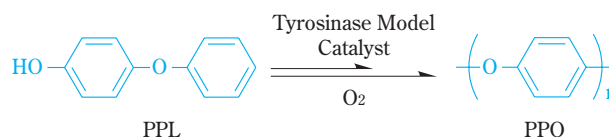
ブリッジが起これば、触媒錯体の立体障害によってオルト位のカップリングが抑制できるはずと考えた。

こうして、フェノール類の位置選択的酸化重合触媒として、酸素錯体1を形成するチロシナーゼモデル錯体を選択した。具体的には、ハイドロトリスピラゾリルボーレート・銅錯体 (Cu(Tpzb)Cl) 及びトリアザシクロノナン・銅錯体 (Cu(L^R)Cl₂ : R=イソプロピル (iPr), シクロヘキシル (cHex), n-ブチル (nBu)) である (Fig. 2)。酸素/複核銅錯体は、生物無機化学の分野で数々の錯体が報告され¹⁹⁾、また生体関連の酸化触媒として最近の総説でも紹介されている²⁰⁾。

(2) 4-フェノキシフェノールの位置選択的酸化重合

① 4-フェノキシフェノールの二量化と重合

最初のターゲットとして、酸化重合による無置換ポリ(1,4-フェニレンオキサイド) (PPO) の合成にチャレンジした^{6)a-d}。PPOは、4-ブロモフェノールのウルマン縮合²¹⁾、スピロ化合物の重合²²⁾、電解酸化重合²³⁾等の手の込んだ方法しか報告がなく、従来触媒を用いる酸化重合では合成できなかった。出発モノマーとして、まずフェノールダイマーである4-フェノキシフェノール (PPL) を用いることにした (Scheme 3)。



Scheme 3

PPLの酸化重合は、Cu(Tpzb)Cl又はCu(L^R)Cl₂を触媒として、トルエン又はTHF中、酸素常圧下、40℃で行った (Table 1, entries 1–6)。従来触媒の塩化銅 (I)/N,N,N',N'-テトラエチルエチレンジアミン (CuCl/teed)¹⁰⁾ (entry 7) 及びチロシナーゼ酵素そのもの (entry 9) を触媒とする重合も行った。また、フリーラジカルカップリングのモデル系として、AIBNを等量酸化剤として用いて反応させた (entries 8)。カップリング選択性の評価は、初期段階におけるダイマーの生成比で評価した。PPLのカップリングダイマーは、LC-MS分析から4種類あることがわかり、これらダイマーの標品を別途合成し構造決定した (Fig. 3)。p-4とo-4はC-Oでカップリングしたダイマーで、oo-22とoo-13がC-Cでカップリングしたダイマーである。

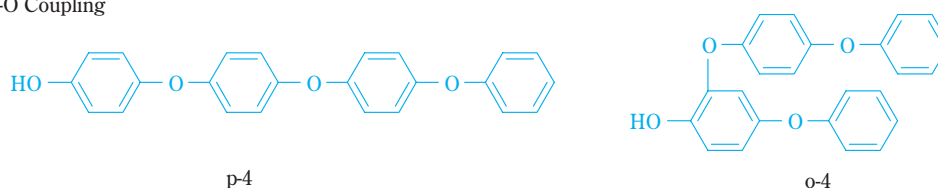
Table 1 Dimer formation of PPL

Entry	Catalyst	Oxidant	Solvent	Time (h)	Conv. (%)	Yield ^{a)} (%)	Dimer ratio (%)			
							p-4	o-4	oo-22	oo-13
1	Cu(Tpzb)Cl ^{b)}	O ₂ ^{e)}	Toluene	0.25	13	9	91	9	0	0
2	Cu(Tpzb)Cl ^{b)}	O ₂ ^{e)}	THF	1.7	11	7	91	9	0	0
3	Cu(L ⁱ Pr)Cl ₂ ^{b)}	O ₂ ^{e)}	Toluene	0.2	9	8	93	7	0	0
4	Cu(L ⁱ Pr)Cl ₂ ^{b)}	O ₂ ^{e)}	THF	7.5	12	9	89	7	1	3
5	Cu(L ^c Hex)Cl ₂ ^{b)}	O ₂ ^{e)}	Toluene	0.2	7	7	95	5	0	0
6	Cu(L ⁿ Bu)Cl ₂ ^{b)}	O ₂ ^{e)}	Toluene	0.2	12	12	90	9	0	1
7	CuCl / teed ^{c)}	O ₂ ^{e)}	Toluene	0.02	17	12	79	6	2	13
8	—	AIBN ^{f)}	Toluene	120	27	15	82	4	2	12
9	Tyrosinase ^{d)}	Air ^{g)}	Acetone/buffer(5/5)	1	14	<0.1	—	—	—	—

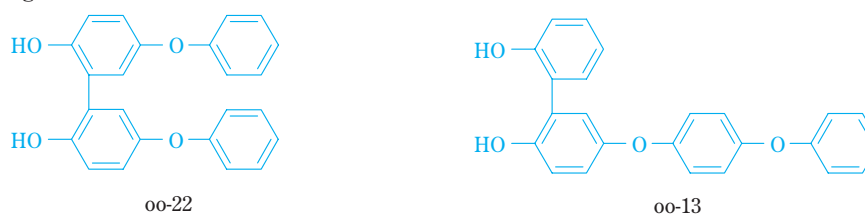
a) Total yield of dimmers. b) Cu complex (5mol%), 2,6-diphenylpyridine. c) CuCl (5mol%), teed. d) Enzyme (2wt%).

e) Under dioxygen at 40°C. f) Oxidized by AIBN under nitrogen at 40°C. g) Under air at 25°C.

C-O Coupling



C-C Coupling

**Fig. 3** Oxidative coupling dimers from PPL

PPL酸化重合における初期段階のダイマー生成比をTable 1に示す。entry 8のフリーラジカル系ではoo-22とoo-13のC-Cダイマーが相当量できることが特徴的であり、p-4選択性は低かった(82%)。entry 7のCuCl/teed触媒系のダイマー生成比はフリーラジカル系(entry 8)とほぼ同じであった。

これに対して、Cu(Tpzb)触媒及びCu(L^R)触媒を用いた系(entries 1-6)では、Cu(LⁱPr)触媒/THF溶媒系(entry 4)を除いて、C-Cダイマーはほとんど検出されず、高いp-4選択性を示すことを見出した(90-95%)。フリーラジカルを生じるとC-Cダイマーを生成することから、本触媒系ではフリーラジカルのカップリングをほぼ完全に排除できたと考えている。またCu(L^R)触媒の置換基RがnBu、iPr、cHexと嵩高くなるにつれてダイマーo-4がそれぞれ9, 7, 5(%)と減少しており(entries 6, 3, 5)、触媒の置換基でオルト位のカップリングを立体的に抑制していることが示唆される。

反応終了後、大過剰のメタノールを加え、メタノ

ール不溶部としてポリマーを単離した。初期段階でC-Cダイマーを生じなかった場合(entries 1-3, 5, 6)には、Mwが700-4,700の白色ポリマーが得られ、NMR及びIR分析から主として1,4-フェニレンオキサイド構造を有することがわかった。さらにDSC分析から、171-194°Cに融点(Tm)を有し、結晶性を示すことが判明した。触媒の酸化重合法により結晶性PPOを合成できたのはこれが初めてである。

一方、C-Cダイマーが生成した場合(entries 4, 7, 8)は、得られたポリマーは全く結晶融点が観測されなかった。C-C結合構造はポリマーの結晶性を著しく低下させるようである。なおチロシナーゼ触媒系(entry 9)では、酸化カップリング生成物はほとんど検出されず、黒褐色不溶物を与えた。

PPOは、十分に分子量が伸びればTmが298°Cとなることが知られており²¹⁾、Tmが285°Cのポリ(1,4-フェニレンサルファイド)(PPS)と競合するスーパーエンジニアリングプラスチックとして期待できる。なお本酸化重合で合成したPPOの分子量が低いのは、

PPOは結晶性が高く、重合中に反応溶媒から析出するためである。反応温度及び反応溶媒を検討した結果、Mwを最高8,100まで向上させることができた^{6)c}。しかし十分な機械的強度を発現するためには、さらなる高分子量化が必要である。

② 触媒サイクル及び重合成長の反応機構

本触媒 (Table 1, entries 1–3, 5, 6) の推定反応機構をScheme 4に示す。まずCu(II)Clから出発して、配位子交換によりフェノキソ-銅(II)錯体(2)を形成し、これはフェノキシラジカル-銅(I)錯体(3)と等価である(制御ラジカル)。この制御ラジカルは、静的には2の寄与が支配的であるが、二分子が接近してくると動的に3の寄与が現れ、ラジカルカップリングを生じると考えている(制御ラジカルのカップリング機構は後述する)。

カップリング後に銅(I)錯体(7)に還元されるが、本触媒の最大の特徴は7が酸素分子と反応すると塩基的な μ - η^2 : η^2 -パーオキシ複核銅(II)錯体(1)のみを形成する点である^{16), 24)}。1は4-フルオロフェノールと反応してフェノキソ-銅(II)錯体を生じ^{17), 18)}、酸と反応すると過酸化水素を生じる²⁴⁾ことが知られており、1とPPLの反応により過酸化水素とともに制御ラジカルが再生されると考えられる。なお、過酸化水素は7と反応して1を形成することを確認している^{6)a, b)}。

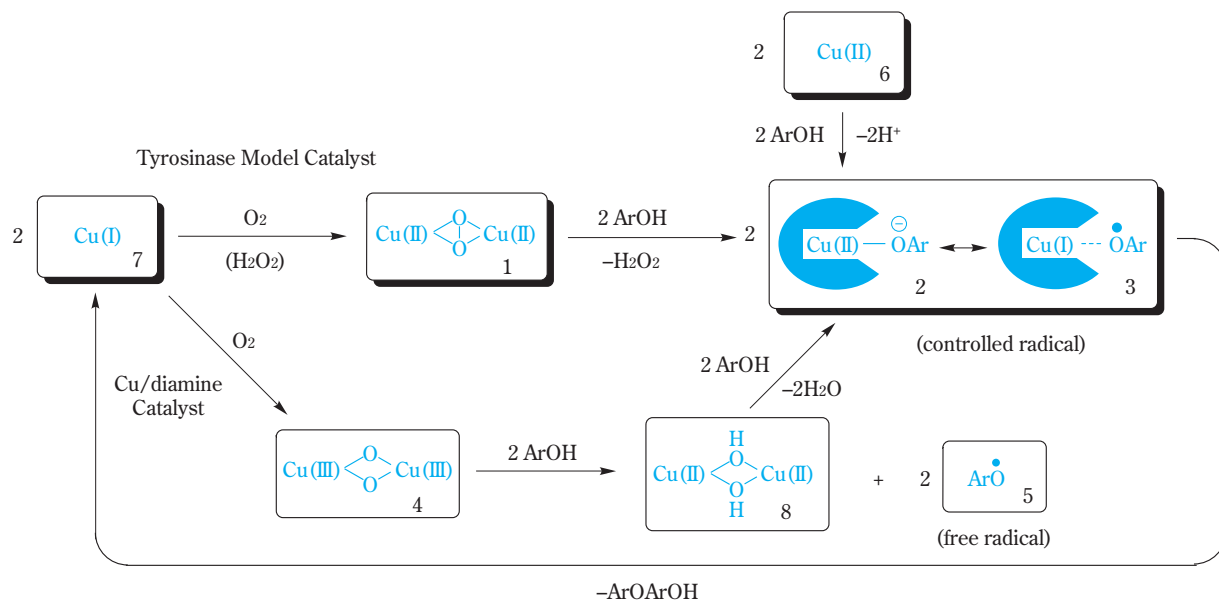
こうして、本触媒系ではすべてのカップリングを制御ラジカルから起こすことができるため、触媒による制御が可能になったと考えている。フェノキシラジカルを触媒で完全に制御できる酸化重合という意味で、「ラジカル制御酸化重合(Radical-Controlled Oxidative Polymerization)」と名付けた。

PPL酸化重合の定常状態につきESR分析したところ^{6)g}、出発のCu(II)Clとは異なる単核銅(II)錯体が検出され、4-フルオロフェノールと反応させて得られる錯体とほとんど一致した。定常状態で検出された錯体はフェノキソ-銅(II)錯体と推定され、本機構が支持されると共に、律速段階は制御ラジカルからのカップリングであると考えられる。

触媒サイクル機構の計算機化学的解析につき、他グループから別機構が提案されたが²⁵⁾、実験結果を十分説明できなかった。各反応中間体の最適化構造のエネルギーを計算し、反応ルートの妥当性を評価したところ、本機構を支持する結果を得た^{6)e}。

一方、Cu/teed触媒の場合(entry 7)、7と酸素分子が反応するとビス(μ -オキシ)複核銅(III)錯体(4)を形成すると報告されている¹³⁾。また、Cu(LⁱPr)触媒もTHF溶媒中(entry 4)では4を発生することが知られている²⁶⁾。4はフェノール類と反応すると水素原子を引き抜いてフリーラジカル(5)とビス(μ -ヒドロキソ)複核銅(II)錯体(8)を発生する²⁴⁾。8とフェノールの反応で制御ラジカルを再生するが、これらの触媒サイクルはフリーラジカルを生成するプロセスを必ず含むのである。

なお、チロシナーゼ酵素(entry 9)とそのモデル錯体の違いは以下のように説明できる(Scheme 5)。チロシナーゼ酵素は、反応ポケットの立体規制によりPPLが1分子しか接近できず、2とヒドロパーオキシ-銅(II)錯体(9)を生じ、酸素添加反応を生じると推定されている¹⁷⁾。しかし、モデル錯体にはそのような制約がないため、2分子のPPLが反応して2分子の2を生成し、酸化カップリング反応が起こると考えている。言い換えれば、高選択的酸化カップリン

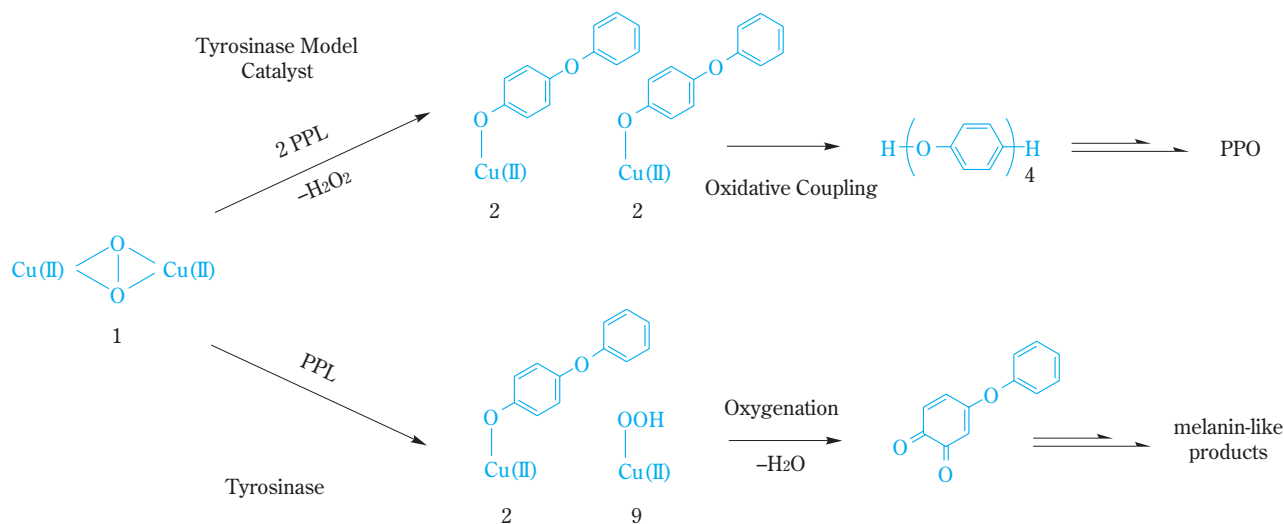


Scheme 4

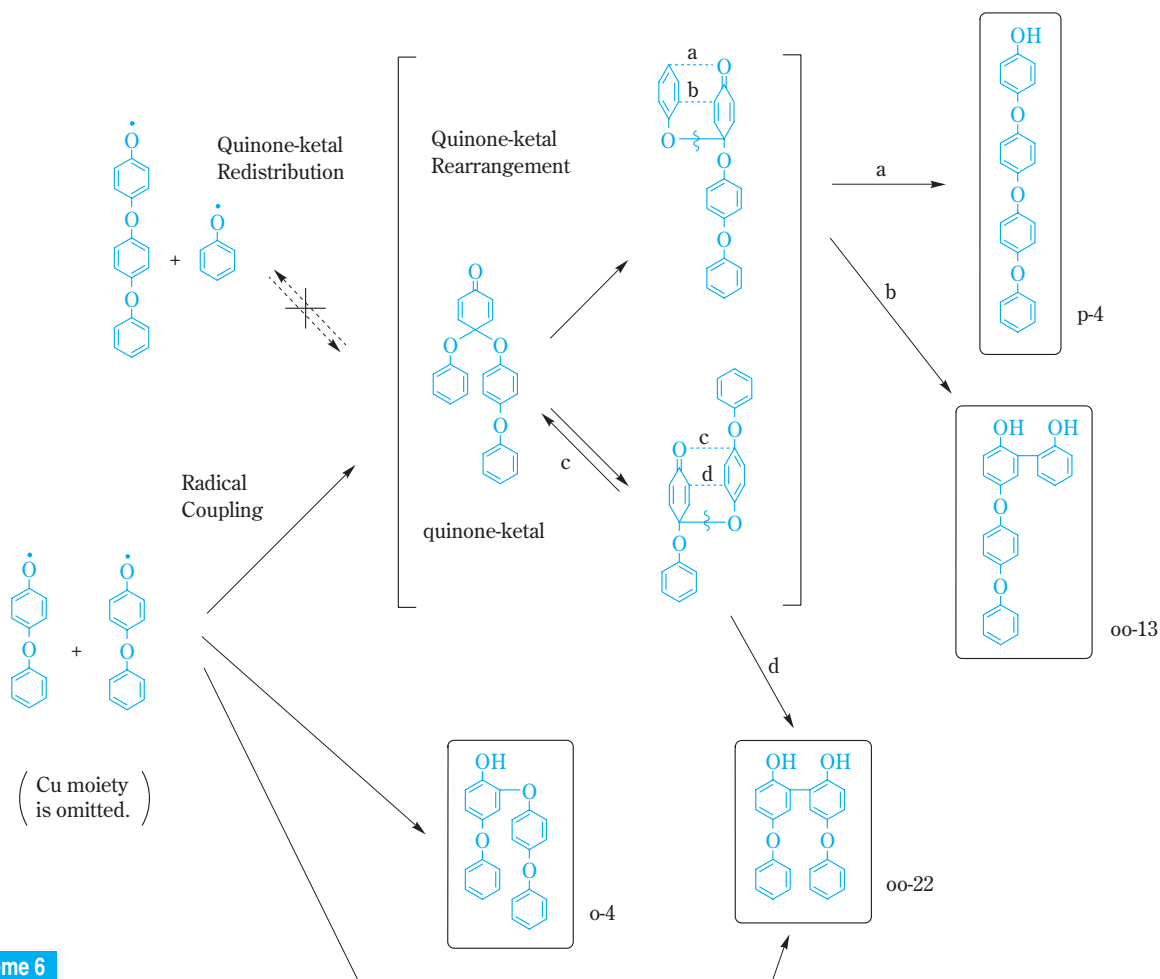
グには、チロシナーゼの $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ パーオキシ錯体1を形成する機能だけが必要であり、その機能のみを抽出したモデル錯体を触媒に使用することがポイントであったと言える。

PPLの重合成長機構をScheme 6に示す。制御ラジカルは銅錯体が相互作用しているが、簡略化のために銅錯体部分は省略している。まず、2分子のフェノ

キシラジカルがカップリングする（反応機構は後述する）が、ラジカルは先頭のフェノールユニットにしかない（エーテル結合で共役が切れており、4-フェノキシ基にはラジカルの寄与はない）ため、キノンケタール、o-4、またはoo-22が生じる。本触媒では、オルト位反応抑制効果により、キノンケタールを選択的に生成する。次に、キノンケタールからの



Scheme 5



Scheme 6

反応として、転移機構と再分配機構の2種類が提案されているが、PPLの場合トリマーが全く検出されないことから、前者に従う⁸⁾。キノンケタールの転移反応により、p-4 (a)、oo-13 (c)、またはoo-22 (d) を生じる可能性があるが、本触媒は特異的にp-4のみを与えている。ラジカルカップリング過程だけでなく、キノンケタール転移過程にも本触媒が働いていると考えられる^{6)c}。以上のように、本触媒はカップリング及び転移の反応部位に関与するだけで作用するので、高分子量体まで選択性を制御できると考えている。

(3) 他フェノール類の位置選択的酸化重合

① フェノール類の置換基効果

本重合では、オルト位に置換基を持たないフェノール類からも高選択的にポリフェニレンオキサイド類を合成できるはずであり、他フェノール類に適用することを検討した^{6)f-k}。モノマーとして、フェノール (PL)、3-メチルフェノール (3-MeP)、2-メチルフェノール (2-MeP)、2,5-ジメチルフェノール (2,5-Me₂P)、2,6-ジメチルフェノール (2,6-Me₂P) を用い、触媒としてCu (LⁱPr) Cl₂を使用した^{6)f}。比較として、代表的な従来触媒である[Cu (N,N,N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)

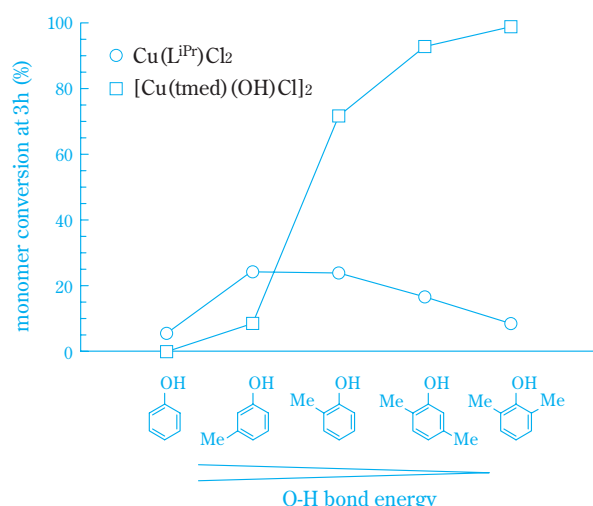


Fig. 4 Initial reaction rates in oxidative polymerization of phenols by the Cu(LⁱPr) or Cu(tmed) catalyst

(OH) Cl₂ ([Cu (tmed) (OH) Cl₂)] を用いた。初期反応速度を調べた結果をFig. 4に示す。

Cu (tmed) 触媒については、フェノール類のO-H結合エネルギーが小さくなるほど、反応速度が大きくなった。この触媒は、酸素活性種としてビス (μ-オキソ)-複核銅 (III) 錯体4を生じ、4がフェノール類から水素原子を引き抜く過程が律速段階であると考えられる。

一方、Cu (LⁱPr) 触媒の場合には、フェノール類のO-H結合エネルギーが低くなっても、オルト位のメチル基数が増えると、反応速度が低下することが判明した。これは、本触媒がμ-η²: η²-パーオキソ-複核銅 (II) 錯体1を形成し、1とフェノール類との反応で制御ラジカルを生成する際に、オルト位に置換基があると逆に立体障害となって制御ラジカル生成を妨げると考えられる。これらの結果も、前述の触媒サイクル機構を支持している。

② フェノールの位置選択的酸化重合

PPLは高価なモノマーであり、PPSとコスト競争力を発揮するためには、出発原料を安価なPLとすることが望ましい。本触媒によるPLの酸化重合を行ったところ^{6)g} (Table 2)、フリーラジカルカップリングに対して高いパラ位かつC-O選択性 (PPL選択性) を示すことが確認できた。しかし、C-Cカップリングが相当量生じており (理由は後述する)、得られたポリマーは結晶性を示さなかった。PLの酸化カップリングによりPPLを合成・精製し^{6)m}、その後PPLを酸化重合してPPOを製造する二段プロセスを考えている。

③ モノメチルフェノールの位置選択的酸化重合

2-MePの酸化重合において、Cu (LⁱPr) 触媒を用いると、Mn=3,800の白色ポリマーが得られ、主に2-メチル-1,4-フェニレンオキサイド構造を有していた^{6)h}。Cu (tmed) 触媒の場合は、Mn=4,100の褐色ポリマーを与え、このポリマーはオルト分岐を含んでいた。

3-MePはPL同様に比較的酸化電位が高く、これまで酸素酸化重合ではポリマーはほとんど得られなかった。Cu (LⁱPr) 触媒による3-MeP酸化重合から、淡黄色のポリフェニレンオキサイドが得られ、Mn=40,000

Table 2 Dimer formation of PL

Entry	Oxidation system	Time (h)	Conv. (%)	Yield ^{a)} (%)	Dimer ratio				
					PPL	o-2	pp-2	po-2	oo-2
1	Cu (tacn) Cl / O ₂ ^{b)}	1	2.8	0.14	62	3	5	21	8
2	AIBN ^{c)}	71	3.8	0.35	15	14	2	48	21

a) Total yield of dimers: 4-phenoxyphenol (PPL), 2-phenoxyphenol (o-2), 4,4'-diphenol (pp-2), 4,2'-diphenol (po-2), 2,2'-diphenol (oo-2).

b) Oxidative coupling of phenol catalyzed by Cu (tacn) Cl₂ (0.5 mol%) and 2,6-diphenylpyridine in toluene under dioxygen at 40°C.

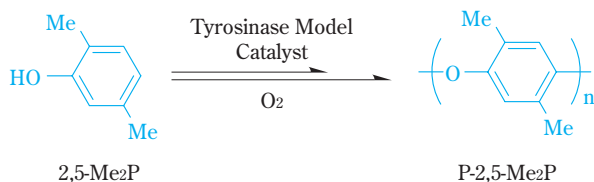
c) Oxidative coupling of phenol oxidized with AIBN in toluene under nitrogen at 40°C.

の高分子量を有していた⁶ⁱ。Cu (L^R) 錯体は三角錐構造を持ち、ヤーンテラー効果により平面構造を好むCu (II) 種を不安定化し、Cu (I)/Cu (II) の酸化還元電位が高くなっている。つまり、Cu (L^R) 錯体のCu (II) 種が高い酸化能力を持っているため、PLや3-MePなどの酸化電位の高いフェノール類も酸化重合できると考えられる。

なお、2-MeP及び3-MePから得られたポリマーは全く結晶性を示さなかった。

④ ジメチルフェノールの位置選択的酸化重合

これらの他フェノール類の中で特筆すべきは2,5-Me₂Pである。本触媒による2,5-Me₂Pの酸化重合において、新規な結晶性ポリ(2,5-ジメチル-1,4-フェニレンオキサイド) (P-2,5-Me₂P)を見出した^{6j} (Scheme 7)。Cu (L^{IPr}) Cl₂ (5mol%対モノマー) 存在下、酸素常圧下、トルエン中、40℃で、2,5-Me₂Pを重合すると、メタノール不溶部として白色のポリマーが得られた。このポリマーは、通常の有機溶媒にはほとんど溶けなかったが、150℃で*o*-ジクロロベンゼンに完全に溶解した。GPC分析からM_wは19,300であり、NMR分析から1,4-フェニレンオキサイド構造のみを有することがわかった。またDSC分析から1stスキャンでも2ndスキャンでも融点が300℃以上に観測されることが判明した (T_m~305℃)。



Scheme 7

構造異性体であるP-2,6-Me₂Pは、重合・メタノール析出後は約240℃に融点が観測されるが、一旦メルトするとゆっくり冷却したりアニールしたりしても、再び結晶化しないことが報告されている²⁷⁾。熱可塑性ポリマーは溶融成形後に結晶性を示すか否かが実用上重要であり、P-2,6-Me₂Pは非晶性ポリマーに分類されている。P-2,5-Me₂Pは、この意味でも結晶性ポリマーであり、従来のP-2,6-Me₂Pとは全く性質の異なるポリマーである。

T_mが300℃を超える熱可塑性ポリマーとしては、ポリ(1,4-フェニレンオキシ-1,4-フェニレンオキシ-1,4-フェニレンカルボニル) (PEEK) がT_m=334℃を持ち、非常に高価であるにもかかわらず、このクラスの市場をほぼ独占している。P-2,5-Me₂Pは、PEEK

と比較して、T_mが若干劣るもののほぼ同等レベルを示しており、製造コストが大幅に安くなることを考えると、高いコストパフォーマンスが期待できる。ただし、P-2,5-Me₂PもPPOと同様に結晶性が高く、ポリマーが重合中に反応溶媒から析出するため分子量増大が妨げられており、さらなる高分子量化が必要である。

最近では、メソポーラス孔内に導入された銅/アミン触媒²⁸⁾や銅/2-アリールピリジン触媒²⁹⁾を用いても、結晶性を示すP-2,5-Me₂Pが得られることが見出されている。

なお、本触媒により2,6-Me₂Pを反応させると、主としてC-CカップリングしたDPQを与えた (理由は次に述べる)^{1)a}。

⑤ 制御ラジカルのカップリング機構

各種フェノールモノマーの選択性の違いにつき、制御ラジカルのカップリング反応の推定機構から以下のように説明できる^{1)a} (Fig. 5)。制御ラジカル二分子が反応する際には、嵩高い銅錯体部分ができるだけ離れるようにして接近する。まずロケーションAから反応するとパラ位のC-Cカップリングを生じ、次にロケーションBまで近づくとパラ位のC-Oカップリングが起こる。さらに接近したロケーションCではオルト位のC-O及びC-Cカップリングを生じるが、嵩高い銅錯体部分の立体障害によりロケーションCは抑制される。

フェノールの場合、ロケーションA及びBが可能であり、パラ位C-Oカップリング以外に、パラ位C-Cカップリングも起こる。4-フェノキシフェノール及び2,5-ジメチルフェノールの場合は、それぞれ4位フェ

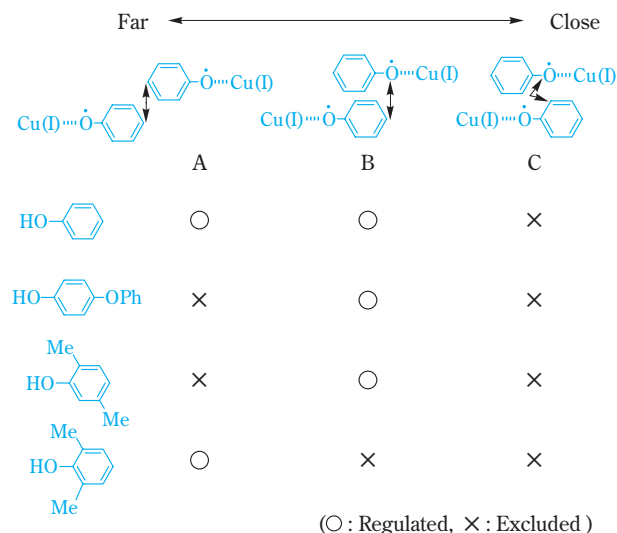


Fig. 5 Reaction mechanism of coupling from controlled radicals of PL, PPL, 2,5-Me₂P, and 2,6-Me₂P

ノキシ基及び5-位メチル基の立体反発によりロケーションAが排除され、ロケーションBからのみカップリングを生じてパラ位C-O選択的となる。2,6-ジメチルフェノールの場合には、2,6-ジメチル基の立体障害によりロケーションBが不安定となり、ロケーションAからパラ位C-Cカップリングが主反応となる。

以上のように、本触媒はオルト位のカップリングを抑制する機能を有するが、パラ位に対してC-OかC-Cかを見分ける機能はない。パラ/オルト選択性だけでなくC-O/C-C選択性も発現できる機能を付与する触媒を設計中である。

(4) 2,6-ジメチルフェノールのカップリング選択性の発現機構

さて、これまで述べてきたように、従来の酸化重合触媒はフリーラジカルを発生させているはずであるが、2,6-Me₂Pの酸化重合においてP-2,6-Me₂Pが選択的に得られている (Scheme 2)。C-O (P-2,6-Me₂P) /C-C (DPQ) の選択性の発現機構は、Hayの発明から約半世紀を経ても未だ明らかにされていない課題であり、この解明にも取り組んだ^{1)a, 6)1}。

① 制御ラジカルカップリング機構

フェリシアン塩³⁰⁾及び過酸化ベンゾイル³¹⁾による2,6-Me₂Pの酸化反応ではそれぞれ主にDPQが得られるという実験結果から、「これらフリーラジカルカップリングはC-C選択的であり、C-O選択的になるのは

制御ラジカルからのカップリング (Scheme 8 (b)) に違いない」との推定機構が多く提唱されてきた⁶⁾¹。しかし、フェリシアン塩系ではP-2,6-Me₂Pと思われる生成物も得られており³⁰⁾、過酸化ベンゾイル系ではベンゾイルパーエステルが中間体になった別機構が提案されている³²⁾。つまり、上記実験結果に対して誤解があったように思われる。前述したように、制御ラジカルからのカップリングはむしろC-C選択的である。

② イオンカップリング機構

2,6-Me₂PのC-O選択性発現機構として、Reedijkは「二電子酸化されたフェノキシニウムカチオンにフェノールが求核的にカップリングする」というイオンカップリング機構 (Scheme 8 (c)) を提唱している³³⁾。しかし、2,6-Me₂Pより求核性の高い一級アミンが大過剰存在しても、P-2,6-Me₂Pの生成は阻害されなかったことから、イオンカップリング機構は排除できると考えられる⁶⁾¹。

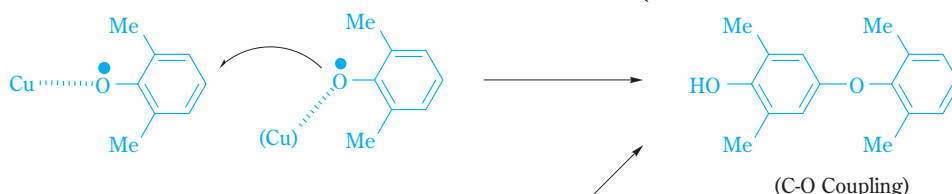
③ フリーラジカルカップリング機構

ここで「2,6-Me₂Pのフリーラジカルカップリング (Scheme 8 (a)) において、酸が存在するか、塩基が存在するだけで、C-O/C-C選択性が制御されているのではないか」との仮説を立てた。フリーラジカルカップリングモデル系で検証実験を行ったところ、無添加系ではDPQとP-2,6-Me₂Pが1:1で生成し、酢酸を添加するとDPQのみが得られ、アミン添加で

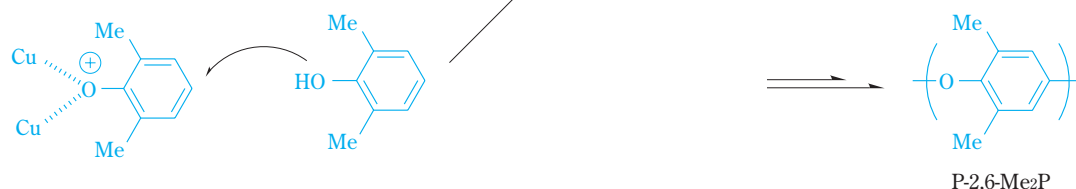
(a) Coupling of free phenoxy radicals



(b) Coupling of phenoxy radicals interacted with catalyst



(c) Coupling of phenoxonium cation with phenol



Scheme 8

は逆にP-2,6-Me₂Pのみが得られることが判明した⁶¹⁾。本結果から、2,6-Me₂Pのフリーラジカルカップリングにおいて、塩基が存在すればC-O生成物が、酸が存在すればC-C生成物が生じると考えられる。

2,6-Me₂Pのラジカルカップリング機構について、計算機化学的手法を用いて解析し、以下のように推定している^{1)a} (Fig. 6)。まず塩基性下では、“完全なフリー”ラジカル状態でカップリングが起こると考えられる (Fig. 6 (a))。C-Oカップリングのロケーションでは、炭素原子の π 軌道に相互作用する酸素原子の σ 軌道がベントしているため、ベンゼン環同士が離れて立体反発はほとんどない。しかし、C-Cカップリングのロケーションでは、2つの炭素原子の π 軌道が相互作用すると、ベンゼン環とパラ位水素原子の立体反発を生じる。このため塩基性下ではC-Oカップリングが支配的になる。一方、酸性下では、“酸又はフェノールが相互作用した”ラジカルからカップリングすると考えられる (Fig. 6 (b))。C-O結合ロケーションは、ラジカルに相互作用したフェノールが大きな立体障害となるが、C-C結合ロケーションではこの影響をほとんど受けない。こうして酸性下では逆にC-Cカップリングが有利になる。

約半世紀に渡って議論されてきた2,6-Me₂PのC-O選択性は、塩基性下での完全なフリーラジカルのカップリングに基づく、単純な機構で決定されていると考えられる。

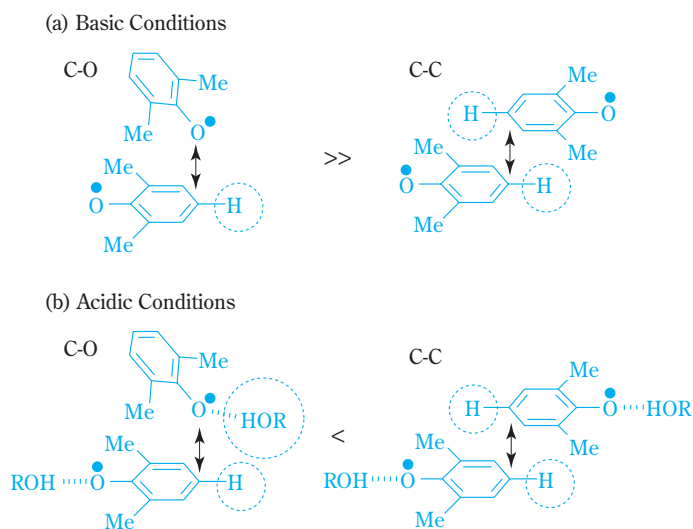


Fig. 6 Reaction mechanism of coupling from free radicals of 2,6-Me₂P in (a) basic and (b) acidic conditions

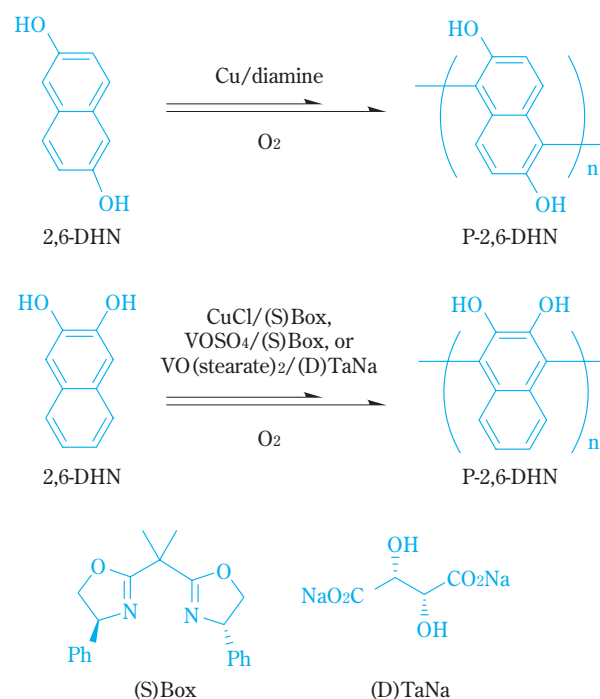
2. ナフトール類の酸化重合

β -ナフトール型モノマーの酸化重合 (Scheme 9) では、モノマーに起因して α -位C-Cカップリングが選

択的に生じる。上田らや鈴木らは銅/ジアミン型触媒を用いた位置選択的重合を報告しており^{34)–36)}、2,6-ジヒドロキシナフタレン (2,6-DHN) からポリ (2,6-ジヒドロキシ-1,5-ナフタレン) (P-2,6-DHN) が合成されている。

また α -位どうしがC-Cカップリングしたナフタレンポリマーは主鎖の回転障壁による軸不斉が生じる。幅上らは光学活性な触媒によるナフトール類の「不斉酸化カップリング重合 (Asymmetric Oxidative Coupling Polymerization)」を見出している^{37), 38)}。CuCl/(S)Box触媒を用いて2,3-ジヒドロキシナフタレン (2,3-DHN) の酸化重合を行うと、M_wが27,000で比旋光度が−40のポリ (2,3-ジヒドロキシ-1,4-ナフタレン) (P-2,3-DHN) が得られる。二量体モデル反応の結果から、光学選択性は約40%eeと見積もられているが、前述の銅/ジアミン触媒の反応機構から約半分がフリーラジカルを生じていると考えると理解できる。

幅上らと共同で2,6-DHNの不斉酸化重合触媒について検討した結果³⁹⁾、VOSO₄/(S)Box触媒による2,6-DHN比旋光度が+140のP-2,3-DHNが得られ、重合初期のダイマー分析から光学選択性は80%eeになることを見出した^{39)a}。同じ(S)Boxリガンドであるが、銅触媒とバナジウム触媒で得られたP-2,3-DHNの旋光度符号が逆になっており、反応機構が異なっていることが示唆される。さらにVO(stearate)₂/(D)TaNa触媒を用いると、初期光学選択性は88%eeに達することも見出した^{39)b}。VOSO₄/(S)Box触媒はアルコール含



Scheme 9

有溶媒が好ましいが、VO(stearate)₂/(D)TaNa触媒は溶媒にアルコールを含むと光学選択性を消失するという違いがあり、後者は水素結合が関与しているのかもしれない。酸化カップリングの選択性発現機構について、銅触媒ではほぼ理解できるようになってきたが、バナジウム触媒では、未だこれからである。

クロスカップリング重合

1. 非対称モノマーのクロスカップリング重合

遷移金属錯体触媒を用いるクロスカップリング反応、特にC-C結合形成反応は、日本のお家芸ともいえる技術である。1970年代後半に山本らがMg化モノマーから熊田・玉尾カップリングで最初にポリマーを合成し⁴⁰⁾、また1980年代後半にホウ酸体の鈴木・宮浦カップリング重合が報告された⁴¹⁾。クロスカップリング重合としては、対称的に官能化された少なくとも二種のモノマーを用いる方法 ($M-Ar^1-M+X-Ar^2-X \rightarrow -(Ar^1-Ar^2)_n-$) が、モノマー合成が容易である点で一般的に広く用いられている。一方、非対称に官能化されたモノマーを用いる方法 ($M-Ar-X \rightarrow -(Ar)_n-$) は、モノマー合成がやや難しくなるものの重合方向を規制でき、より精密な一次構造制御を可能にする。

非対称モノマーのクロスカップリング重合が注目されるようになった最初の研究は、head-to-tail (HT) に制御されたポリ(3-ヘキシル-2,5-チオフェン) (P-3-HTp, Fig. 7) がランダム体と比べて移動度が2桁以上も向上したことであり⁴²⁾。HT制御されたP-3-HTpは1992年に、3-アルキルチオフェンの2-及び5-位がそれぞれハロゲン化及びメタリ化されたモノマーから、Mgを用いる熊田・玉尾型⁴³⁾及びZnを用いる根岸型⁴⁴⁾のクロスカップリング重合により得られたものである。この研究がきっかけとなって、フラン (P-3-HFr)⁴⁵⁾、ピリジン (P-2-HPy)⁴⁶⁾の基本構造を持ったHT制御ポリマーが合成された。

近年、クロスカップリング重合で得られる共役系

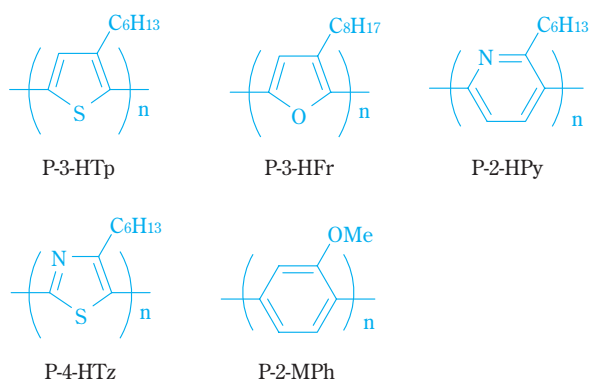


Fig. 7 Head-to-tail regulated polymers

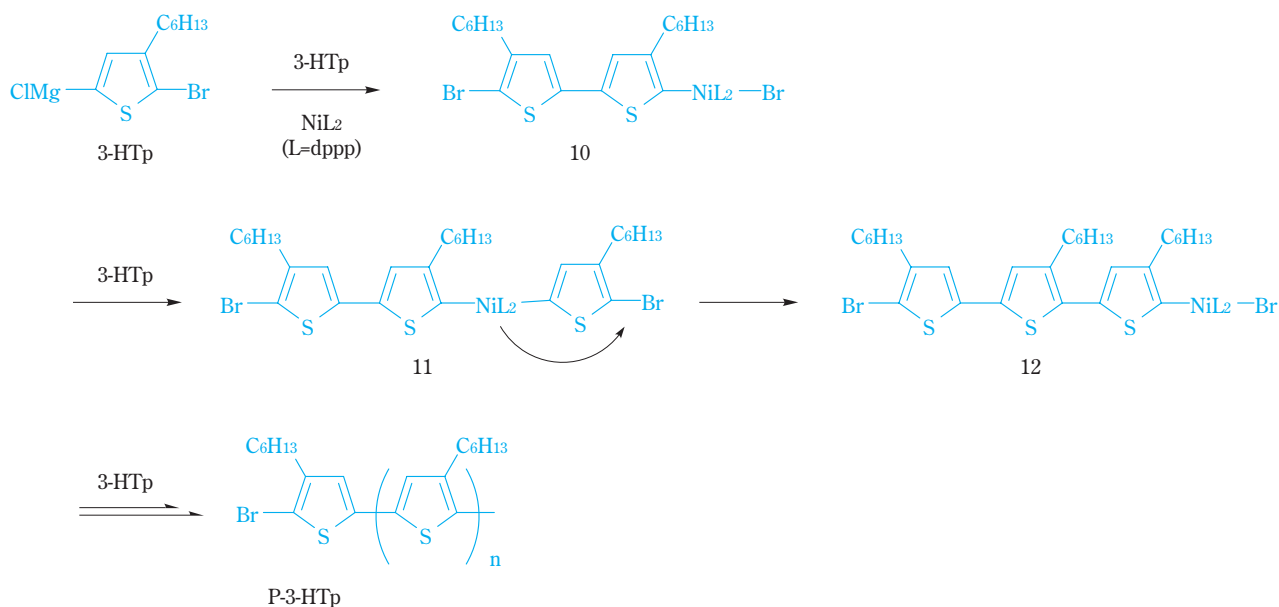
芳香族ポリマーは、光電機能材料への用途展開が活発に行われるようになった。具体的には、有機エレクトロルミネッセンス材料、有機トランジスタ材料、有機太陽電池材料などの用途に対して、(a)塗布可能、(b)フレキシブル、(c)分子内電荷移動、(d)高次構造の自己組織化などのポリマー材料としての特徴を活かした開発が進められている。

筆者らも、光電材料用途へ一次構造の精密制御の観点から、非対称モノマーのクロスカップリング重合に着目した⁴⁷⁾。熊田・玉尾型カップリング重合において、モノマーの官能基をうまく選択し、2-クロロ-4-ヘキシル-5-ヨードチアゾールからHT制御されたポリ(4-ヘキシル-2,5-チアゾール) (P-4-HTz)を得た^{47)a)}。鈴木・宮浦カップリング重合にも非対称モノマーを適用して、HT制御ポリ(2-メトキシ-1,4-フェニレン) (P-2-MPh)^{47)b)}を合成した。また、非対称モノマーの重合では片末端のみ官能基を残すことができ、続けて別の非対称モノマーを重合することで、芳香族ジブロックポリマーを得ることができた^{47)c)}。さらに、芳香族ポリマーの主鎖を部分ハロゲン化した後に、非対称モノマーを重合することにより、架橋させることなく芳香族グラフトポリマーを合成できた^{47)d)}。

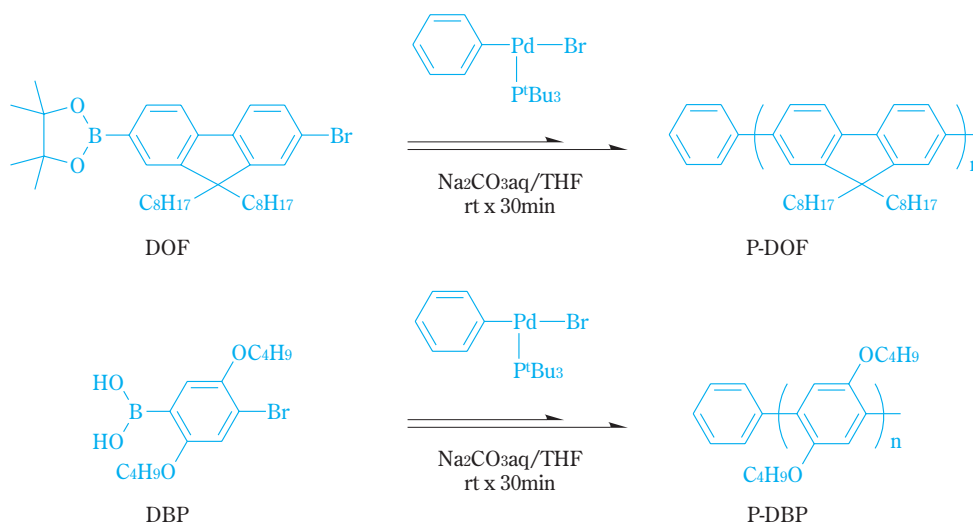
2. 連鎖重縮合型クロスカップリング重合

最近、横澤ら⁴⁸⁾が非対称モノマーの熊田・玉尾カップリング重合を逐次型からリビング的な連鎖型に変換できることを見出した。この反応機構⁴⁹⁾ (Scheme 10)は、まず二分子のチオフェンモノマー (3-HTp)とNiL₂ (L=1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp))触媒から10が形成され、これが開始剤となる。Ni-アリール錯体は一般に不安定で、外部から開始剤を導入できず、反応系内で形成されている。開始剤10にモノマーが反応して11が生じると、Ni触媒が分子内移動して12が生じ、引き続いて連鎖成長していく。本重合法は「触媒移動重縮合 (Catalyst Transfer Polycondensation)」と名付けられ、リビング連鎖重縮合的な挙動を示す。エーテル含有置換基⁵⁰⁾やフェニレンユニット⁵¹⁾でも同様なポリマーが得られ、また片末端規制ポリマー⁵²⁾及びジブロックポリマー⁵³⁾も合成されている。

筆者らは横澤らと共同で、鈴木・宮浦型クロスカップリングへの適用を検討し、Pd触媒を開始剤としたリビング的な連鎖重縮合に成功した⁵⁴⁾。非対称のフルオレンモノマー (DOF)を、Ph-Pd(Br)-P^tBu₃触媒⁵⁵⁾ (5 mol%)⁵⁵⁾の存在下に、THF/Na₂CO₃水溶液中、アルゴン雰囲気下、室温で重合したところ、M_n=17,700、M_w/M_n=1.33の単分散ポリフルオレン (P-DOF)を合成することができた^{54)a,b)} (Scheme 11)。またフェニレンモノマー (DBP)を同様に重合すると、



Scheme 10



Scheme 11

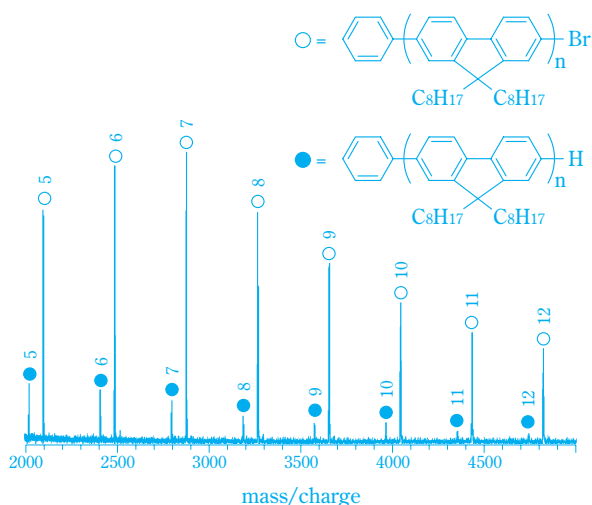
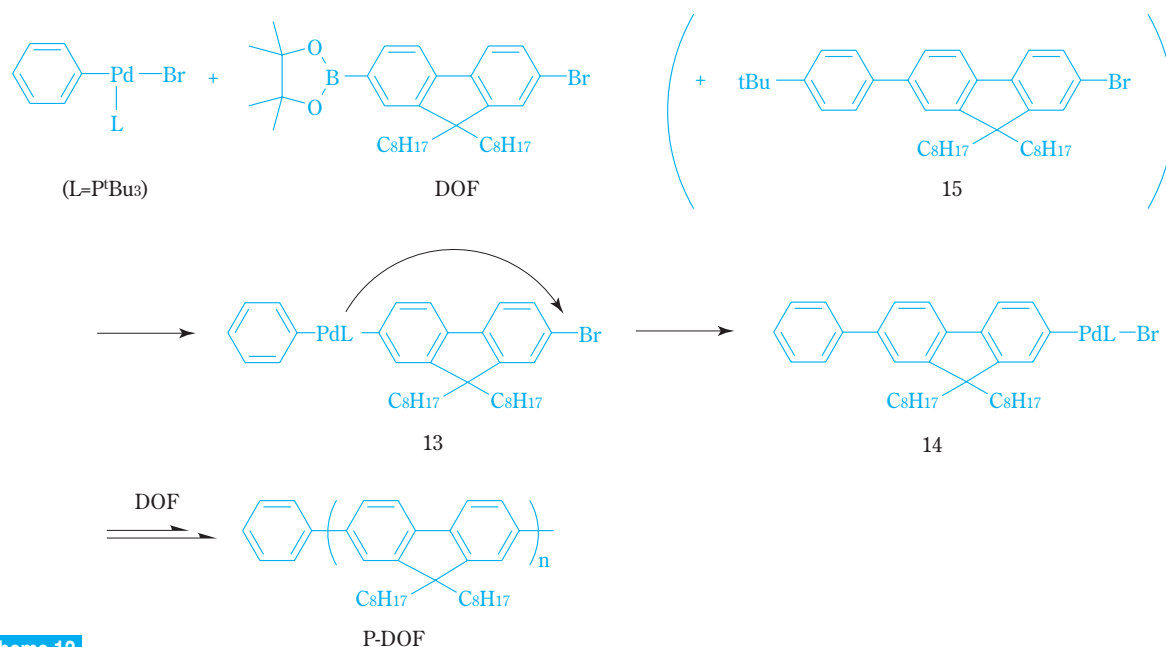


Fig. 8 MALLDI-TOF-MS spectrum of P-DOF⁵⁴⁾a

Mn=11,000、Mw/Mn=1.53でポリフェニレン (P-DBP) が得られた。本重合のポイントはPd錯体のリガンドにP^tBu₃を用いることであり、またPd-アリール錯体が安定なため外部からPd錯体開始剤を導入できる。片末端に開始剤由来のPh基が結合していることは、P-DOFのMALLDI-TOF-MSで確認している (Fig. 8)。

本重合の反応機構 (Scheme 12) は、Pd錯体開始剤とフルオレンモノマーDOFがトランスメタル化して13が生じ、13から14へPd錯体が還元的脱離と酸化付加を含む分子内移動する。さらにモノマーがトランスメタル化し、分子内移動を繰り返して連鎖成長する。このときPd錯体はフルオレン一単位の長さを相互作用したまま分子内移動すると考えているが、この重合系に15を共存させても15は全く反応しなかったことから本反応機構を証明している。



Scheme 12

本重合挙動として、モノマー転化率と M_n の相関 (Fig. 9 (a)) 及びモノマー/開始剤のモル比と M_n の相関 (Fig. 9 (b)) を調べたところ、両者とも比例関係となり、本重合はリビング的連鎖重合であることが明らかとなった。

またDOFを重合した直後に、続けて別の非対称モノマーを共重合することで、単分散のジブロックポリマーを得ることに成功している^{54)c}。この際、モノマーユニットの電子密度の低い順に重合することが重要であり、逆にするとPd錯体の分子内移動が乱れて分子量分布が広がる。また金属表面に固定し

たPd錯体開始剤からDOFを重合できることも見出した^{54)d}。外部開始剤が使用可能となったため、基材界面からの芳香族モノマーの重合を達成できたのである。

おわりに

以上のように、遷移金属錯体触媒により、これまで不可能だった酸化重合の位置選択性や立体選択性を制御でき、またクロスカップリング重合を逐次型からリビング的連鎖型に変換できるようになった。これらの精密重合技術を用いて、芳香族ポリマーの一次構造を精密に合成し、パッキングや相分離などの高次構造を精密に形成させ、材料としての性能・機能を理想的に発現させたい。なお芳香族ポリマーは一般に溶解性が低く、性能・機能を決定するパッキングとトレードオフにあり、この難題に対するブレークスルーが望まれる。

独創技術は一朝一夕に見出されるわけではなく、探索研究を連綿と継続することで生まれると信じている。スピードが求められる企業研究の中では、外部機関との共同研究やナショプロの活用⁵⁶⁾が一つの切り口になると思われる。「独創技術で人類社会に貢献する」のが夢であり、これを早期に実現できるよう粘り強く取り組んでいきたい。

謝辞

本稿で挙げた著者らの研究は、小林 四郎教授 (京都大学名誉教授 (現、京都工芸繊維大学))、諸岡 良彦教授 (東京工業大学名誉教授)、藤澤 清史准教授 (筑

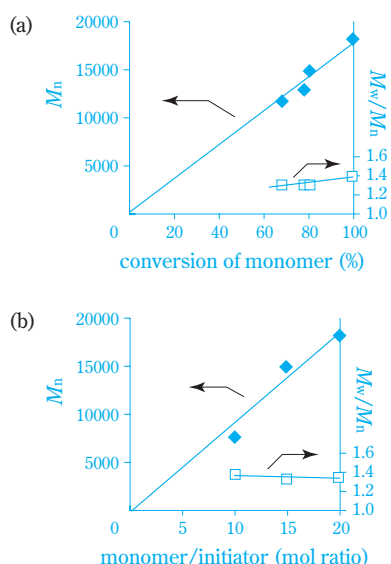


Fig. 9 Relationship of M_n with (a) monomer conversion and (b) mol ratio of monomer/initiator^{54)a}

波大学)、宇山 浩教授(大阪大学)、幅上 茂樹教授(山形大学(現、修文大学))、横澤 勉教授(神奈川大学)らとの研究である。また一部の研究は、旧工業技術院「独創的高機能材料創製技術」プロジェクトおよび産業技術総合研究所「精密高分子技術」プロジェクト(以上、NEDO)にて実施したものである。この場を借りて深く感謝申し上げたい。

引用文献

- 1) (a) 東村 秀之, 高分子, **57**, 138 (2008). (b) 東村 秀之, 有機合成化学協会誌, **63**, 970 (2005). (c) 東村 秀之, 小林 四郎, 化学と工業, **53**, 501 (2000).
- 2) A. S. Hay, H. S. Blanchard, G. F. Endres and W. Eustance, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6335 (1959).
- 3) A. S. Hay, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **36**, 505 (1998).
- 4) S. Kobayashi, H. Uyama and S. Kimura, *Chem. Rev.*, **101**, 3793 (2001).
- 5) H. Higashimura and S. Kobayashi, "Oxidative Polymerization in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 3rd Ed.", John Wiley & Sons, New York, **10**, (2004) p.740.
- 6) (a) H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, M. Kubota, A. Shiga, A. Terahara, H. Uyama and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8529 (1998). (b) H. Higashimura, M. Kubota, A. Shiga, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, H. Uyama and S. Kobayashi, *Macromolecules*, **33**, 1986 (2000). (c) H. Higashimura, K. Fujisawa, S. Namekawa, M. Kubota, A. Shiga, Y. Moro-oka, H. Uyama and S. Kobayashi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **38**, 4792 (2000). (d) H. Higashimura, M. Kodaera, M. Kubota, A. Shiga, H. Uyama and S. Kobayashi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **161**, 233 (2000). (e) M. Kubota, A. Shiga, H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, H. Uyama and S. Kobayashi, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **77**, 813 (2004). (f) H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, S. Namekawa, M. Kubota, A. Shiga, H. Uyama and S. Kobayashi, *Polym. Adv. Technol.*, **11**, 733 (2000). (g) H. Higashimura, K. Fujisawa, M. Kubota and S. Kobayashi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **43**, 1955 (2005). (h) H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, M. Kubota, A. Shiga, H. Uyama and S. Kobayashi, *Appl. Catal. A: Chem.*, **194-195**, 429 (2000). (i) H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, M. Kubota, A. Shiga, H. Uyama and S. Kobayashi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **155**, 201 (2000). (j) H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, S. Namekawa, M. Kubota, A. Shiga, H. Uyama and S. Kobayashi, *Macromol. Chem., Rapid Commun.*, **21**, 1121 (2000). (k) 東村 秀之, 小林 四郎, 高分子論文集, **59**, 319 (2002). (l) S. Kobayashi and H. Higashimura, *Prog. Polym. Sci.*, **28**, 1015 (2003). (m) Y. Okubo, H. Higashimura and K. Mae, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **47**, 7154 (2008).
- 7) A. S. Hay, *J. Polym. Sci.*, **58**, 581 (1962).
- 8) A. S. Hay, *Polym. Eng. Sci.*, **16**, 1 (1976).
- 9) E. Tsuchida, H. Nishide and T. Nishiyama, *Makromol. Chem.*, **176**, 1349 (1975).
- 10) W. J. Mijs, O. E. van Lohuizen, J. Bussink and L. Vollbracht, *Tetrahedron*, **23**, 2253 (1967).
- 11) 住友化学(株), 特開平8-53545 (1996).
- 12) H. Uyama, H. Kurioka, I. Kaneko and S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1994**, 423.
- 13) V. Mahadevan, Z. Hou, A. P. Cole, D. E. Root, T. K. Lal, E. I. Solomon and T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11996 (1997).
- 14) J. E. Penner-Hahn, K. S. Eble, T. J. McMurphy, M. Renner, A. L. Balch, J. T. Groves, J. H. Dawson and K. O. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7819 (1986).
- 15) M. Valoti, H. J. Sipe, Jr., G. Sgaragli and R. P. Mason, *Arch. Biochem. Biophys.*, **269**, 423 (1989).
- 16) N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi and A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1277 (1992).
- 17) N. Kitajima and Y. Moro-oka, *Chem. Rev.*, **94**, 737 (1994).
- 18) K. Fujisawa, Y. Iwata, N. Kitajima, H. Higashimura, M. Kubota, Y. Miyashita, Y. Yamada, K. Okamoto and Y. Moro-oka, *Chem. Lett.*, **1999**, 739.
- 19) L. M. Mirica, X. Ottenwaelde and T. D. P. Stack, *Chem. Rev.*, **104**, 1013 (2004).
- 20) L. Que Jr. and W. B. Tolman, *Nature*, **455**, 333 (2008). : 本稿の6)a, b, g, hも紹介されている
- 21) H. M. van Dort, C. A. M. Hoefs, E. P. Magré, A. J. Schöpf and K. Yntema, *Eur. Polym. J.*, **4**, 275 (1968).
- 22) M. Kubo, Y. Itoh, M. Tsuji, N. Oda, H. Takeuchi and T. Itoh, *Macromolecules*, **31**, 3469 (1998).
- 23) E. Tsuchida, H. Nishide and T. Maekawa, *J. Macromol. Sci., Chem.*, **A21**, 1081 (1984).
- 24) S. Mahapatra, A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que Jr. and W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9785 (1994).
- 25) E. Tkatchouk, L. Fomina, L. Rumsh and S. Fomina,

- Macromolecules*, **36**, 5607 (2003).
- 26) J. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young, Jr., L. Que, Jr., A. D. Zuberbüler and W. B. Tolman, *Science*, **271**, 1397 (1996).
 - 27) S. Z. D. Cheng and B. Wunderlich, *Macromolecules*, **20**, 1630 (1987).
 - 28) Y. Shibasaki, M. Nakamura, R. Ishimaru, J. N. Kondo, K. Domen and M. Ueda, *Macromolecules*, **37**, 9657 (2004).
 - 29) Y. Shibasaki, Y. Suzuki and M. Ueda, *Macromolecules*, **40**, 5322 (2007).
 - 30) C. G. Haynes, A. H. Turner and W. A. Waters, *J. Chem. Soc.*, 2823 (1956).
 - 31) S. L. Cosgrove and W. A. Waters, *J. Chem. Soc.*, 388 (1951).
 - 32) C. Walling and R. B. Hodgdon, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 228 (1958).
 - 33) P. J. Baesjou, W. L. Driessen, G. Challa and J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12590 (1997).
 - 34) K. Matsumoto, Y. Shibasaki, S. Ando and M. Ueda, *Polymer*, **47**, 3043 (2006).
 - 35) Y. Sasada, Y. Shibasaki, M. Suzuki and M. Ueda, *Polymer*, **44**, 355 (2003).
 - 36) Y. Tsutsui, N. Numao and M. Suzuki, *Polym. J.*, **38**, 234 (2006).
 - 37) S. Habaue, T. Seko and Y. Okamoto, *Macromolecules*, **35**, 2437 (2002).
 - 38) S. Habaue, T. Seko and Y. Okamoto, *Macromolecules*, **36**, 2604 (2003).
 - 39) (a) S. Habaue, S. Murakami and H. Higashimura, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **43**, 5872 (2005). (b) S. Murakami, S. Habaue and H. Higashimura, *Polymer*, **48**, 6565 (2007). (c) S. Habaue, R. Murao-ka, A. Aikawa, S. Murakami and H. Higashimura, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **43**, 1635 (2005). (d) 幅上 茂樹, 天馬 知久, 村上 総一郎, 東村 秀之, 波多野 豊平, 平佐 哲也, 高分子論文集, **63**, 297 (2006).
 - 40) T. Yamamoto, *Macromol. Rapid Commun.*, **23**, 583 (2002).
 - 41) A. D. Schlüter, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **39**, 1533 (2001).
 - 42) R. D. McCullough, *Adv. Mater.*, **10**, 93 (1998).
 - 43) R. D. McCullough and R. D. Lowe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 70 (1992).
 - 44) T.-A. Chen and R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10087 (1992).
 - 45) J. K. Politis, J. C. Nemes and M. D. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2537 (2001).
 - 46) T. Yamamoto, T. Nakamura, H. Fukumoto and K. Kubota, *Chem. Lett.*, 502 (2001).
 - 47) (a) 住友化学(株), 特開2008-150355 (2008). (b) 住友化学(株), 特開2007-16230 (2007). (c) 住友化学(株), 特開2007-211237 (2007). (d) 住友化学(株), 特開2007-16227 (2007).
 - 48) A. Yokoyama, R. Miyakoshi and T. Yokozawa, *Macromolecules*, **37**, 1169 (2004).
 - 49) R. Miyakoshi, A. Yokoyama and T. Yokozawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16012 (2005).
 - 50) I. Adachi, R. Miyakoshi, A. Yokoyama and T. Yokozawa, *Macromolecules*, **39**, 7793 (2006).
 - 51) R. Miyakoshi, K. Shimono, A. Yokoyama and T. Yokozawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 16012 (2006).
 - 52) M. J.-E., G. Sauve and R. D. McCollough, *Macromolecules*, **38**, 10346 (2005).
 - 53) M. C. Iovu, E. E. Sheina, R. R. Gil and McCollough, *Macromolecules*, **38**, 8649 (2005).
 - 54) (a) A. Yokoyama, H. Suzuki, Y. Kubota, K. Ohuchi, H. Higashimura and T. Yokozawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7236 (2007). (b) 住友化学(株), 特開2007-119709 (2007). (c) 住友化学(株), 特開2008-223015 (2008). (d) 住友化学(株), WO2008-93820 A1 (2008).
 - 55) J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Bühl and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1184 (2004).
 - 56) 志賀 昭信, 高分子, **40**, 236 (2000).



東村 秀之
Hideyuki HIGASHIMURA
住友化学株式会社
筑波研究所
上席研究員 博士(工学)



福島 大介
Daisuke FUKUSHIMA
住友化学株式会社
筑波研究所
主任研究員



窪田 雅明
Masaaki KUBOTA
住友化学株式会社
筑波研究所
主任研究員



田中 健太
Kenta TANAKA
住友化学株式会社
筑波研究所
主任研究員 博士(工学)



大内 一栄
Kazuei OOUCHI
住友化学株式会社
筑波研究所
主任研究員

粉末X線回折法を用いた Bicalutamide結晶多形の構造解析

ー密度汎関数理論計算と リートベルト解析を用いた 構造モデルの検討ー

住友化学(株) 基礎化学品研究所
乾 昌 路
精密化学品研究所
上 田 正 史

Structure Determination of Bicalutamide Polymorphic Forms by Powder X-ray Diffraction: Case Studies Using Density Functional Theory Calculation and Rietveld Refinement

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Basic Chemicals Research Laboratory
Masamichi INUI
Fine Chemicals Research Laboratory
Masafumi UEDA

Structure determination from powder X-ray diffraction data (SDPD) has been developing dramatically. A large amount of SDPD work is reported in the field of crystallography and material science. However, SDPD is not easier than that from single crystal X-ray diffraction data due to intrinsic overlap reflections in powder XRD data. In this report, SDPD of Bicalutamide form-I and form-II is performed by the Rietveld refinement in combination with density functional theory (DFT) calculations. The effectiveness of the DFT optimization for SDPD is discussed.

はじめに

有機化合物が結晶化するとき多形現象を示すことは、固体物性の一つの現象として広く観測されている。特に、医薬品においては結晶形の違いにより薬としての有効性・安全性が異なることは珍しくなく、極めて重要な管理項目の一つである。結晶の多形現象は、水と賦形剤との相互作用、溶解性、融解温度、安定性等の物理的および化学的性質が異なることに起因すると考えられる。多形現象の本質を理解するために結晶構造を熟知することは重要である。

結晶多形は、X線回折法（単結晶、粉末）、熱分析法（DSC、TG-DTA、熱量測定等）、分光法（FT-IR、ラマン、固体NMR等）により分類¹⁾される。そのうち結晶構造の決定は、通常、単結晶X線回折法で実施される。単結晶法は結晶構造を高い精度・確度で決定できる優れた手法である。特に、放射光により高輝度X線や異常分散光が利用可能になったため、短時間で数ミクロンオーダーの微小結晶の結晶構造が決定可能²⁾になり画期的な発展を遂げている。

結晶多形の物理的・化学的性質を理解するために

は、分子の結合情報や配座情報が視覚的・数値的に多面評価できる結晶構造と、その他の分析情報が揃っていることが望ましい。特に、3次元の分子配座情報は結晶構造解析でしか得られない貴重な情報で、直感的な理解を促すという点で優れている。だが、単結晶解析に適した結晶性や大きさに至らない有機結晶は、結晶構造解析以外の分析法により多形の分類・帰属は実施されているものの、未だ結晶構造は不明である。

医薬品の分野において結晶構造情報は、著しく薬効が変わる場合には特許化による新しいビジネスチャンス創出に大きく寄与する。そのため、先行医薬品メーカーは、特許期間中にも関わらず新薬開発費用の回収前に市場競争にさらされるリスクを伴うことになる。そして、先行医薬品メーカーの特許期間が終了したとき、逆に後発医薬品メーカーの新しい特許により先行医薬品メーカーのビジネスは制限される。

たとえ単結晶解析に適した大きさにならない有機結晶であっても、十分に良質な粉末X線回折データが得られる試料は存在する。そのため粉末X線回折データから結晶構造を決定したいというニーズは以前からあった。文献では、粉末X線回折データを用

いた未知構造探索の研究は1940年頃³⁾から報告が見られる。1998年⁴⁾と2002年⁵⁾にSDPD Round Robinとして粉末X線回折データから結晶構造を決定するコンテストが行われた。Le Bailはその報告書⁴⁾のなかで「粉末法による結晶構造の決定は、単結晶法のようなボタンをクリックするだけのルーティンワークではなく、まだ沢山の努力が必要である」と述べている。まだ幾つかの問題はあるが粉末X線回折データによる結晶構造の決定は十分可能であると読み取れる。実際に、Kennethら⁶⁾は実験室X線装置の回折データから複数の有機物質の結晶構造決定に成功した事を報告している。つまり良質の粉末試料さえ手に入れば、実験室にいながら結晶構造の決定が可能になったのである。

筆者らは市販のCu K α_1 高分解能粉末X線回折装置を導入し、定量測定やリートベルト法による精密構造解析だけではなく、有機化合物のSDPDを検討してきた。2005年頃より、単結晶育成ができなかった有機物Bicalutamideの2つのラセミ体結晶多形 (form-I、form-II) をきっかけに、本格的にSDPDに取り組んできた。Bicalutamideの化合物情報をTable 1に示す。

Bicalutamideは、抗アンドロゲン作用を有する化合物として有用であり、主に抗がん剤として医薬用途に用いられている。Bicalutamideの製剤は、錠剤等として提供されているが、化合物の薬効を安定して発揮させるため、その原体規格は厳重に管理されている。特に、結晶形・結晶粒度・比表面積は、薬効や副作用に大きく影響するため重要である。

当初、我々は2つのラセミ体結晶多形 (form-I、form-II) の粉末X線結晶構造解析に成功し結晶構造データを所有していた。最近になってVegaら⁷⁾により2つのラセミ体結晶多形 (form-I、form-II) の単結晶構造解析⁸⁾が報告された。そこで、我々の結晶構造

とVegaらによって報告された結晶構造とを比較したところ、格子定数や空間群は同じものの、部分的な分子配座が異なることや末端基が入れ替わっていることが新たに判明した。元々の物質が異なっているのか、あるいは、構造解析に問題があったのか非常に興味深い。

ここでは、不斉炭素を持つBicalutamideの結晶多形 form-Iとform-IIの構造決定における結晶構造の検証方法について報告する。一般的な構造解析手順について有機物の結晶構造解析に関するものを中心に参考文献^{2), 3), 6), 9)–13)}に挙げた。詳しく記載されているのでそれらを参照されたい。

実験と考察

1. 試料の測定

2種類の粉末試料をW. Müller社製 1.0 mm ボロシリケートガラスキャピラリーに封管した。ブルカーAXS社製高分解能粉末回折装置D8 ADVANCE Vario1 ($\lambda = 1.540593\text{\AA}$, Cu K α_1) に1次元高速位置敏感型検出器 (VÅNTEC-1) を組み合わせた擬似Debye-Scherrer光学系により粉末XRD データを得た。測定条件の詳細はTable 2, 3に示す。

なお、透過法測定であることから試料のX線透過率の実測値を用いて線吸収係数を次式より求めた。

$$I_x = I_0 \exp(-\mu t)$$

ここで、 μ : 線吸収係数, t : 試料厚さ,

I_x : 試料透過X線強度, I_0 : X線強度である。

Table 1 Sample information

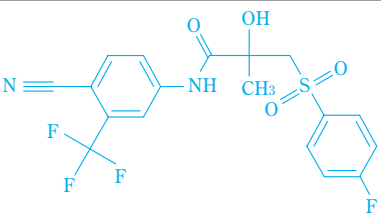
Compound name	Bicalutamide
Chemical name	(<i>RS</i>)- <i>N</i> -[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide
Structure formula	
Molecular formula	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₄ S
Molecular weight	430.37
CAS No.	90357-06-5

Table 2 Experimental data of Bicalutamide form-I

Compound name	Bicalutamide form-I
Wavelength $\lambda/\text{\AA}$	1.540593 (Cu K α_1)
Specimen	capillary 1.0 mm
Absorption coefficient μ	0.67
Rotation speed	60 r.p.m
2 θ range /°	3.0000 – 70.0157
Step size (2 θ) /°	0.0016696
Time per step /sec	723

Table 3 Experimental data of Bicalutamide form-II

Compound name	Bicalutamide form-II
Wavelength $\lambda/\text{\AA}$	1.540593 (Cu K α_1)
Specimen	capillary 1.0 mm
Absorption coefficient μ	1.15
Rotation speed	60 r.p.m
2 θ range /°	3.00 – 79.9962
Step size (2 θ) /°	0.016696
Time per step /sec	723

2. 指数付けと初期構造の探索

(1) Bicalutamide form-I

まずプログラムDICVOL91¹⁴⁾により35本のピークを用いて指数付けを行い、更に、消滅則を調べたところ空間群が $P2_1/c$ と定まった。次に、描画ソフトChemSketch¹⁵⁾を用いて平面分子モデルからmolファイルを作成し、実空間法であるSimulated annealing法(SA法)を用いて構造探索を行った。SA法による構造解析にはプログラムパッケージDASH¹⁶⁾を使用した。プログラムの制約から $d \geq 2.8\text{\AA}$ を探索範囲としモデル探索を行った。先に求めた空間群・格子定数を用いてPawley法による積分強度の抽出を行い、Profile χ^2 値が最も低くなった結晶構造を初期構造モデルとした。

(2) Bicalutamide form-II

form-Iと同様にプログラムDICVOL04¹⁷⁾により20本のピークを用いて指数付けを行った。DICVOL04に追加された角度 2θ の零点補正と不純物ピークの推定機能が解の探索に有効であった。結果、格子は三斜晶系であると判明したが、粉末回折法の原理から対称中心の有無が判別できないため、初期段階では便宜的に対称心をもつ空間群 $P-1$ を選んだ。form-Iと同様の方法でSA法を用いて直接探索を行った。この解析では $d \geq 2.5\text{\AA}$ を探索範囲とした。

3. リートベルト法による構造精密化

リートベルト解析はプログラムRIETAN-FP¹⁸⁾を用いた。長波長での透過法実験であるため精密化では線吸収係数も考慮した。ボロシリケートガラスキャピラリーによる非晶質からの散乱は、こぶ状のバックグラウンドとして測定データの精密化の妨げとなる。そのため、11次のルジャンドル直交多項式を重畳した複合バックグラウンド関数で全体のバックグラウンドを見積もった。そのとき初期のバックグラウンドデータはプログラムPowderX¹⁹⁾にて近似した。プロファイル関数には虎谷の拡張分割Pseudo-Voigt関数を使用した。精密化された構造モデルの視覚化にはプログラムVESTA²⁰⁾を用いた。form-I, form-IIの各々におけるリートベルト解析の結果をTable 4およびFig. 1~4に示す。

Table 4

Structure refinement of Bicalutamide form-I and form-II

Compound name	Bicalutamide form-I ($\pm\text{syn-clinal}$)	Bicalutamide form-II ($m1$)
R_{wp}	0.0798	0.1609
R_B	0.0244	0.0608
R_F	0.0211	0.0451

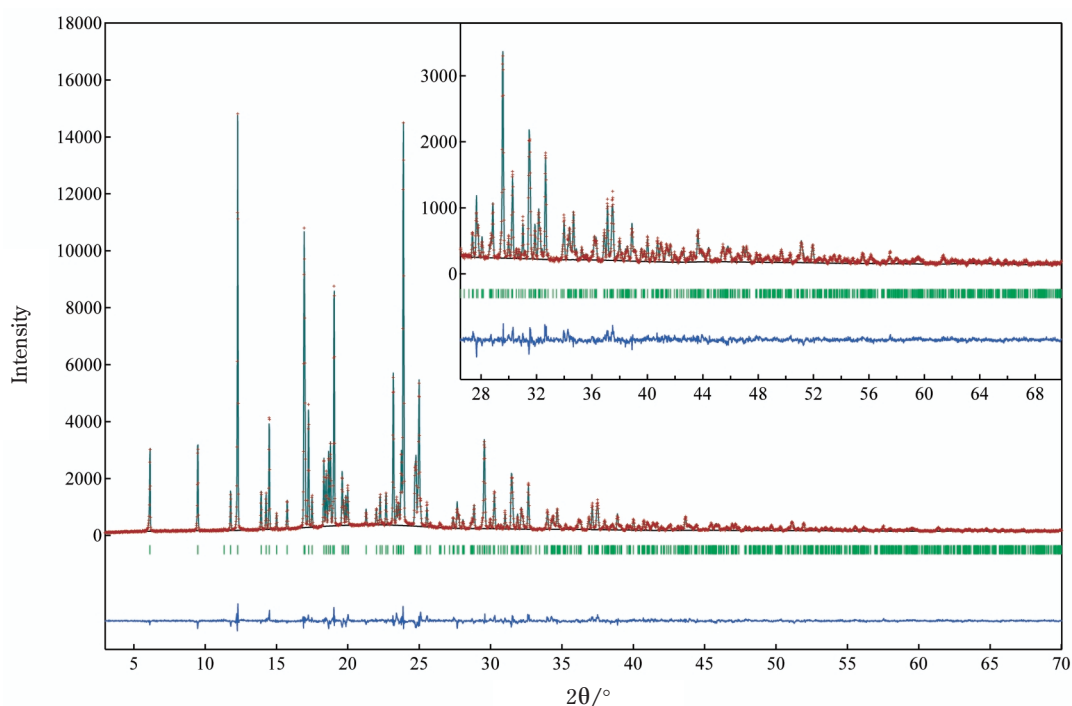


Fig. 1 Difference plots of Bicalutamide form-I ($\pm\text{syn-clinal}$) after the Rietveld refinement.

The observed diffraction intensities are represented by plus (+) marks (red), and the calculated pattern by the solid line (blue). The curve (dark blue) at the bottom represents the weighted difference, $Y_{io} - Y_{ic}$, where Y_{io} and Y_{ic} are the observed and calculated intensities of the i th point, respectively. Short vertical bars (green) below the observed and calculated patterns indicate the positions of allowed Bragg reflections.

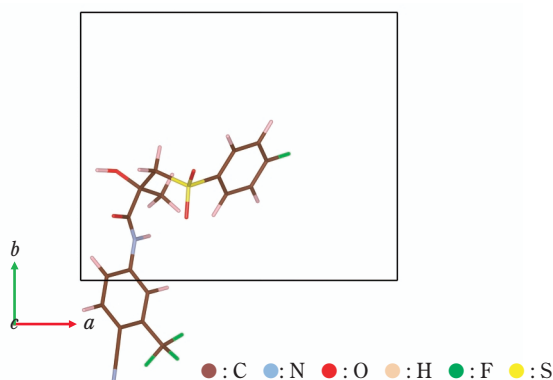


Fig. 2

A single molecule diagram of Bicalutamide form-I ($\pm$ syn-clinal)

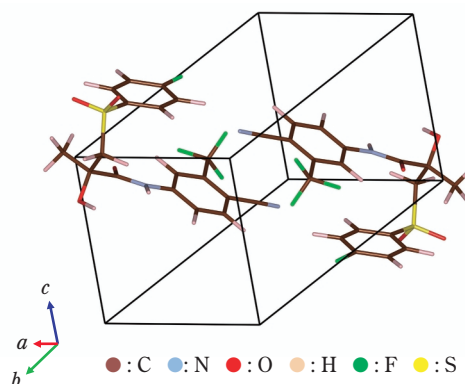


Fig. 4

Packing diagram of Bicalutamide form-II ($m1$, See 4. (2))

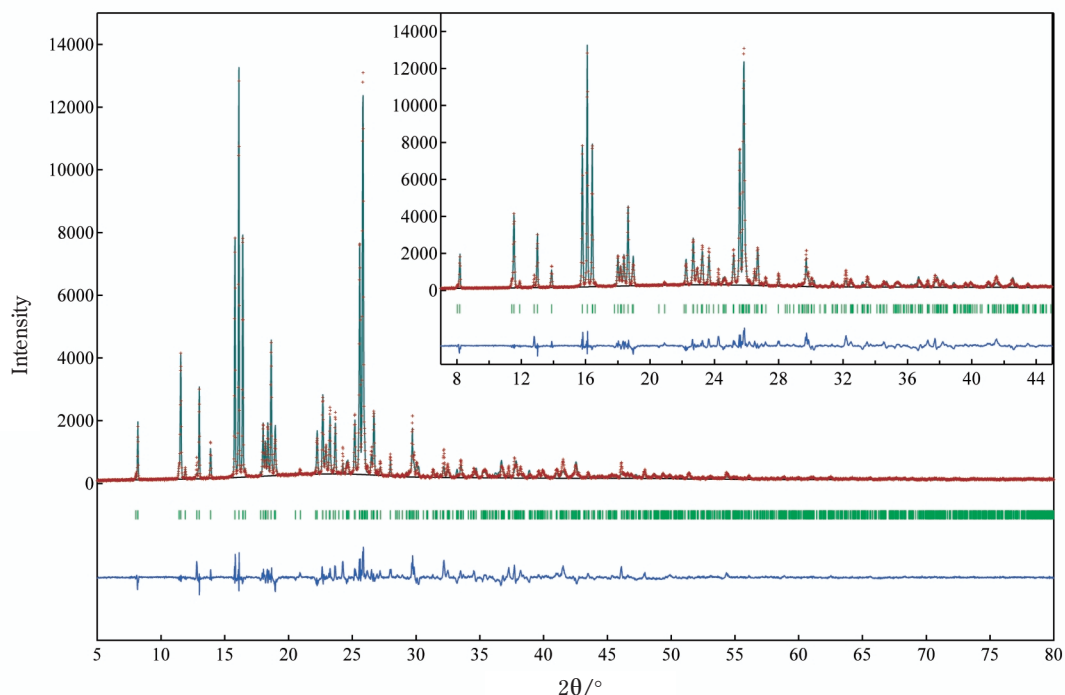


Fig. 3

Difference plots of Bicalutamide form-II ($m1$, See 4. (2)) after the Rietveld refinement

4. 結晶構造の検証

(1) Bicalutamide form-I

リートベルト解析により、信頼度因子 R_{wp} , R_B , R_F が下がることで結晶構造は確からしくなるが、結合距離・結合角・ねじれ角等が妥当であるか更に検討する必要がある。特に粉末回折法で行う最小二乗近似は、観測点数が決定するパラメータ数と比較して極端に少ないために偽の解に陥りやすく³⁾ 検証が欠かせない。

結晶構造データベースを用いて結合距離・結合角・ねじれ角等を検証することは効果的であるが、この検証だけでは十分ではないことがある。特に、

Bicalutamideが不斉炭素を持っておりform-Iには2つの立体異性体の可能性があったことから詳細に比較、検討した。SA法では、ほぼ同じ構造を持つ立体異性体が先に見つかった場合にはそのモデルで収束する。よく似た立体異性体のため結合距離・結合角・ねじれ角を注意深く検証しないと、偽の解と真の解を見分けるのは困難である。もちろん、Grid search法³⁾のような全探索法を十分なデータ分解能で実施すれば回避できるが計算時間が現実的ではない。例えばSA法のSeed数(スタートモデル)を大幅に増やすことやParallel tempering法²¹⁾で十分時間をかける方法も考えられる。

今回、プログラムの制約から $d \geq 2.8\text{\AA}$ を探索範囲としたため、Pawley法による積分強度に $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ を見分けるに十分な高次の構造情報が含まれておらず、偽と真の解は見分けが難しい。このデータ分解能に関する検討はKennithら²²⁾の報告に詳しく記載されている。更に、立体異性体の不斉中心を挟む $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ の各電子数は9個で同数である。X線回折法では、電子数と電子の広がりによる回折波を観測値として利用するため、電子数差がほとんど無い場合には、SA法からリートベルト解析までの一通りの操作で真偽を見分けるのはきわめて困難である。

本事例では異なる2つの立体異性体が存在することは既知である (Fig. 5)。

そこで、リートベルト解析で得られた結晶構造を基に $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ を交換してもう一つの立体異性体モデルを作成した。 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ の違いを見分けるためにデータ分解能 $d = 1.3\text{\AA}$ ($2\theta = 70^\circ$) までの回折パター

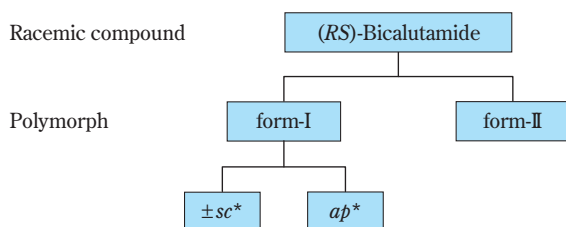


Fig. 5

Tree diagram of stereoisomer in Bicalutamide crystal (*See 4. (1))

ンを用い、2つの立体異性体を比較した。このときH原子の温度因子は一定値に固定した。

2つの立体異性体の結晶構造を区別するためにKlyne-Prelog配座表示法を用いた。SA法で得られた分子モデルは $\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ のねじれ角は $\pm 86.82^\circ$ で $\pm\text{syn-clinal}$ 体 ($\pm\text{sc}$ 体)と呼ぶ。それに対して $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ の位置を入れ替えた立体異性体モデルの $\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ のねじれ角は $\pm 156.01^\circ$ で anti-preplaner 体 (ap 体)と呼ぶ (Fig. 6)。

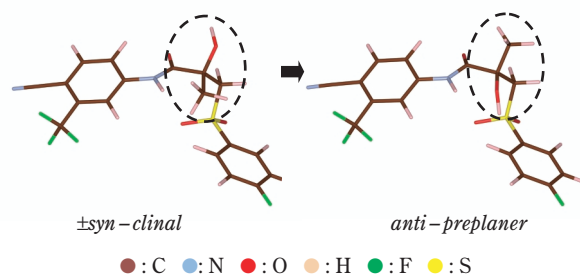


Fig. 6

A single molecule diagram of Bicalutamide form-I left: $\pm\text{syn-clinal}$, right: anti-preplaner

リートベルト法による ap 体の構造精密化から、 $R_{\text{wp}} = 0.0690$, $R_{\text{B}} = 0.0188$, $R_{\text{F}} = 0.0167$ と $\pm\text{sc}$ 体より良好な値を得た (Fig. 7, Fig. 8)。以上の結果から、正しい結晶構造は ap 体と判断できる。得られた ap 体の構造モデルは、Vegaらの報告と一致した (Table 5)。

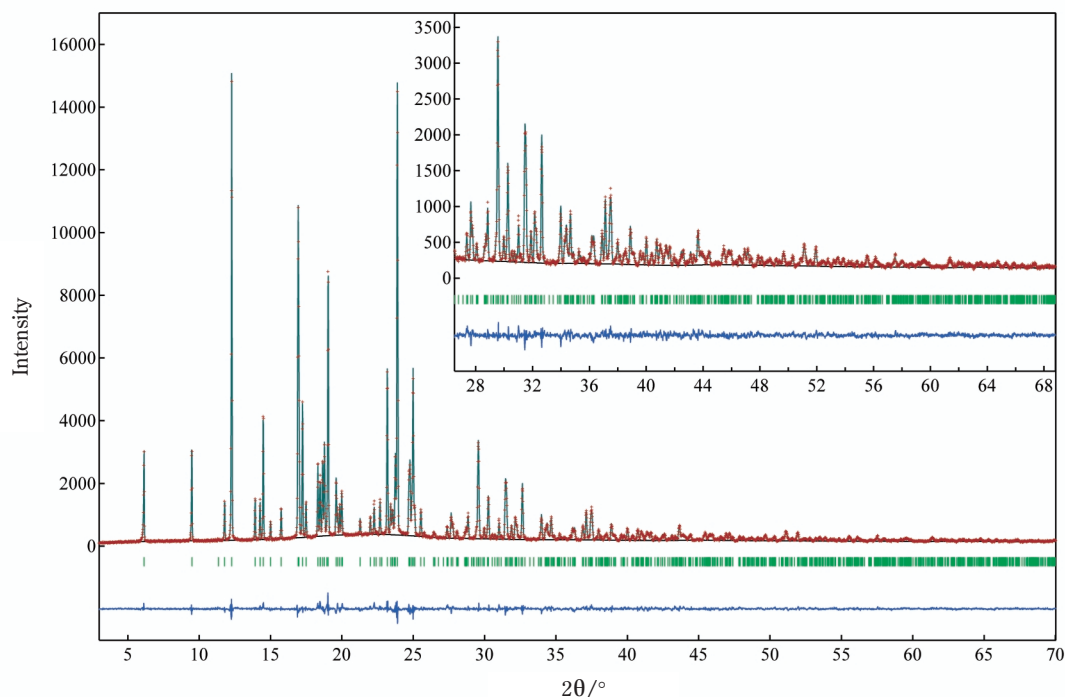


Fig. 7

Difference plots of Bicalutamide form-I (anti-preplaner) after the Rietveld refinement

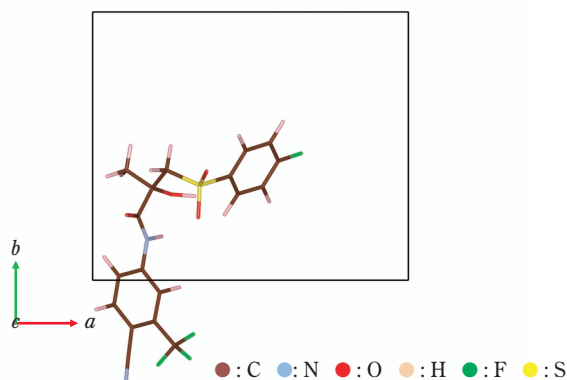


Fig. 8

A single molecule diagram of Bicalutamide form-I (*anti-preplaner*)

Table 5

Crystallographic data of Bicalutamide form-I

Compound name	Bicalutamide form-I (<i>anti-preplaner</i>)
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₄ S
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (No. 14, setting 1)
<i>a</i> / Å	14.9064 (4)
<i>b</i> / Å	12.2234 (3)
<i>c</i> / Å	10.4876 (3)
β / °	104.7790 (14)
Unit-cell volume / Å ³	1847.7 (7)
Formula unit <i>Z</i>	4
Rietveld analysis	
<i>R</i> _{wp}	0.0690
<i>R</i> _B	0.0188
<i>R</i> _F	0.0167
<i>S</i>	1.4061

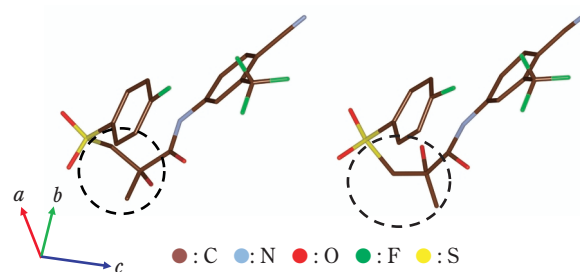


Fig. 9

A single molecule diagram of Bicalutamide form-II
left : *m*1 (exclusion of H atom), right : *m*2

Table 6

Crystallographic data of Bicalutamide form-II

Compound name	Bicalutamide form-II (Rietveld refinement of <i>m</i> 2)
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₄ S
Space group	<i>P</i> - 1 (No. 2)
<i>a</i> / Å	7.7875 (3)
<i>b</i> / Å	11.0355 (4)
<i>c</i> / Å	11.2888 (5)
α / °	87.968 (3)
β / °	77.050 (3)
γ / °	78.012 (6)
Unit-cell volume / Å ³	924.8 (8)
Formula unit <i>Z</i>	2
Rietveld analysis	
<i>R</i> _{wp}	0.0872
<i>R</i> _B	0.0198
<i>R</i> _F	0.0197
<i>S</i>	1.6705

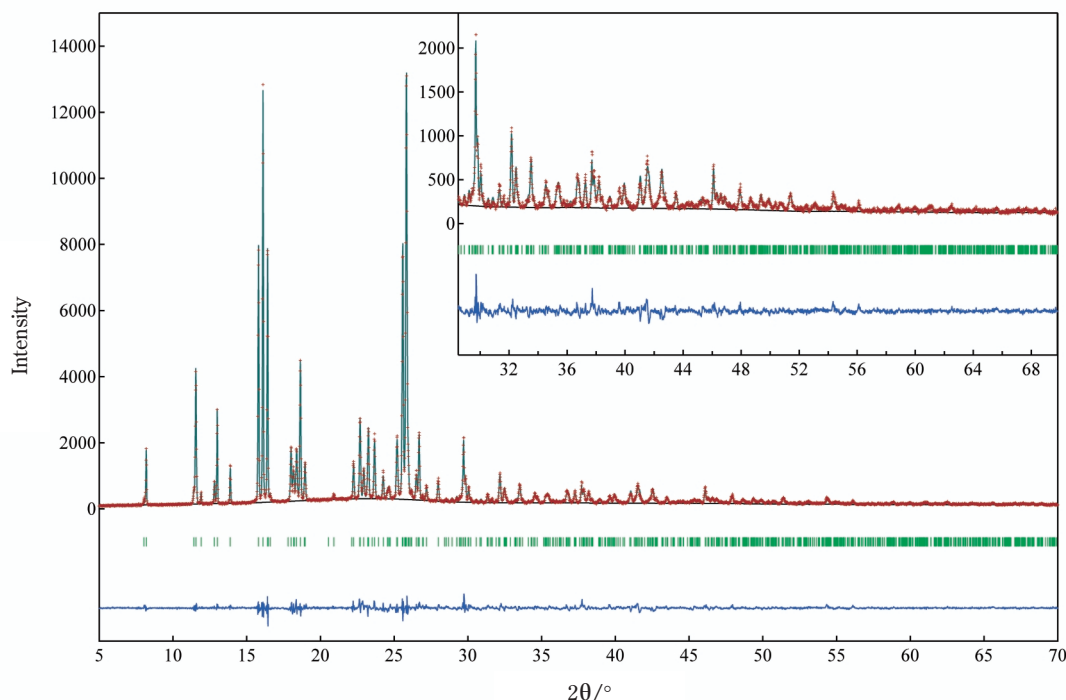


Fig. 10

Difference plots of Bicalutamide form-II (*m*2) after the Rietveld refinement

(2) Bicalutamide form-II

リートベルト解析から $R_F = 0.0451$ と比較的良好な値を得たものの $R_{wp} = 0.1609$ は決して満足できるものではない(この結晶モデルを $m1$ とする。Fig. 4参照)。そこで、原子間距離・結合角の拘束条件を大きく緩和させてリートベルト法の共役方向法にて精密化したところ、結晶内の分子配座が部分的に異なる構造モデル($m2$)が見つかった(Fig. 9)。

さらに、歪んだ原子間距離・結合角・ねじれ角を修正するために構造モデル $m2$ をDFT法によりGeometry optimizationを実行し(5. 参照)、得られた構造モデルを初期構造としてリートベルト解析を行ったところ、 $R_{wp} = 0.0872$, $R_B = 0.0198$, $R_F = 0.0197$ と劇的に改善した(Table 6, Fig. 10)。この構造は、Vegaらの報告と一致した。

5. 密度汎関数理論計算(DFT法)の有効性

H. R. Karfunkelら²³⁾は半経験的分子軌道計算とDFT法を駆使し有機分子の結晶構造予測を行い、リートベルト解析の初期モデルとして用いて結晶構造解析に成功した。本田らは、現状の計算化学的手法にも課題があり、有機分子のみから結晶構造を求めることは容易でないことを指摘している²⁾。しかし、結晶構造のエネルギー評価が効果的な場合もあり、SA法からリートベルト解析に至る一連の結晶構造解析において、真の構造モデルに近い分子の立体配座で異なる解が得られた場合、それが正しいかどうかを判断するための解決手段となるものと期待した。ここで、form-Iでは不斉炭素の官能基 $-OH$, $-CH_3$ が交換されている場合を比較し、form-IIでは分子配座の一部が異なる $m1$ と $m2$ を評価した。form-Iの場合には、各々の分子配座のエネルギー安定性に着目しているのに対し、form-IIの場合には、分子間の相互作用に着目する違いがある。

使用したプログラムは、統合パッケージMaterials Studio²⁴⁾のDFT法プログラムDMol³を用いた。計算条件はGeometry optimizationにて、数値基底関数として6-31G*相当のDouble Numerical basis set with polarization function (DNP)、交換相関相互作用には一般化勾配近似によるPerdew-Burke-Ernzerhof (PBE) 汎関数を用いた。全原子の R -cutoff値を $3.3\text{\AA}$ として全ての計算を実行した。

DFT計算によりform-I ($\pm sc$ 体)結晶の立体構造は、リートベルト解析で得られた構造モデルからは変化せず、エネルギー収束値は -7604.3481872 Ha ($\text{Ha} = 2625.4986\text{ kJ/mol}$)となった。一方、リートベルト解析から得られたform-I (ap 体)の構造モデルから計算した場合でも結晶の立体構造は変化せず、エネルギー収束値は -7604.4178405 Ha となった。 $\pm sc$ 体と

ap 体の両構造モデルのエネルギー差は $\Delta 0.0697\text{ Ha}$ ($=182.99725242\text{ kJ/mol}$)と大きな差が見られ、form-I (ap 体)の方が、エネルギー的に安定という結論に至った。これは、リートベルト解析結果と整合性があり、DFT法により明確に区別できた。

form-IIについては、拘束条件付きの構造精密化で得られた結晶モデル $m1$ と、拘束条件を緩和して得られた結晶モデル $m2$ を比較した場合、部分的に構造が異なることからエネルギー収束値の差が期待された。 $m1$ を用いた場合、結晶構造は変化せずエネルギー収束値は -3802.1855665 Ha であった。また $m2$ を用いた場合も、結晶構造は変化せずエネルギー収束値は -3802.1990037 Ha であった。DFT計算によって $m1$ から真の解である $m2$ は予測できないが、2つのモデルのエネルギー差は $\Delta 0.0134372\text{ Ha}$ ($= 35.2793417256\text{ kJ/mol}$)となり、この計算条件では $m2$ がエネルギー的に僅かに安定という結論に至った。リートベルト解析では明確な差が見られたが、リートベルト解析結果と整合性はあるもののDFT計算による各モデルのエネルギー収束値は僅差であった。これはDFT法における分子間の相互作用の力が過小評価された事に起因すると思われる。

DFT法を用いる場合、分子間相互作用を過小評価する事や、本田ら²⁾が述べているようにエネルギー最安定の結晶が常に真の解とならない本質的に厄介な問題も残る。しかし、form-Iのような不斉炭素による立体異性体を見分ける場合、リートベルト解析法では僅差だったものが、DFT法によるエネルギー計算では明確な差が見られた。分子の立体配座の評価にはDFT法が有効に機能する。

おわりに

不斉炭素を持つBicalutamideの結晶多形form-Iとform-IIの構造決定を用いた結晶構造の評価について、リートベルト法とDFT法による構造最適化を併用した構造モデルの検討が有効であることを報告した。

今回用いたDASHに代表されるような実空間法プログラム統合パッケージは、良質なデータさえ得られれば、単結晶解析のように半自動的に結晶構造解析が進む。詳細や一部分を除くと比較的近い結晶構造までマウスのクリックだけ得られるようになった。しかし、Le Bailが総括したように粉末法を用いた結晶構造の検証を含めて、単結晶の持つ確からしさに到達するには、まだ多くの問題が残っている。結晶構造解析において単結晶法・粉末法というのは単なる手段の違いであり、結果の確からしさが異なっている良い訳ではない。解析者が物質に対しての理解を深め、他の評価方法を積極的に利用する事で正しい解

に近づくものとする。

豊富な3次元の逆空間情報を持つ測定点（ラウエ斑点）が得られる単結晶X線回折データは、1次元の重なった逆空間情報しか得られない粉末X線回折データ（デバイリング）から見れば非常に羨ましい限りである。それ故、回帰分析論から単結晶解析法が結晶構造決定には優れている事は明白である。単に試料を単結晶化する苦勞が軽減するという安易な理由で、最初に粉末法の結晶構造解析を選択するのは適切ではない。やはり最初は単結晶解析を試みるべきである。

それでもなお単結晶化が困難な材料は多数存在し、粉末状態（多結晶体）の評価がどうしても必要なことがある。その場合は、粉末法による結晶構造解析が唯一の解決方法である事を強調しておく。最近、粉末X線解析法の環境は、測定機器・プログラムが長足の進歩を遂げている。粉末法の長所・短所を理解した上で適切に利用することが、粉末法による結晶構造解析の信頼性を向上させ、普及を促進させるを考える。本報告が粉末X線解析法の技術発展と材料開発の一助となることを願う。

謝辞

有機化合物の異性体構造と結晶化学に関する考察は、独立行政法人 産業技術総合研究所テクニカルセンター 後藤みどり氏に、また粉末X線構造解析に関する技術的考察については同研究所コンパクト化学プロセス研究センター主任研究員 池田拓史博士に御助言頂いた。ここに深く謝意を表する。

引用文献

- 1) 芹沢 一英（編），“医薬品の多形現象と晶析の科学”，丸善ブラネット株式会社（2002）。
- 2) 中西 八郎（監），“有機結晶材料の最新技術”，シーエムシー出版（2005）。
- 3) William I.F. David, Kenneth Shankland, Lynne B. McCusker and Christian Baerlocher (Ed.), “Structure Determination from powder Diffraction Data”, Oxford Science publications (2002)。
- 4) Armel Le Bail and L. M. D. Cranswick, *Commission on Powder Diffraction, IUCr Newsllett.*, No.25, 7 (2001)。

- 5) <http://sdpd.univ-lemans.fr/sdpdrr2/results/index.html>
- 6) Kenneth Shankland, Anders J. Markvardsen and William I. F. David, *Z. Kristallogr.* **219**, 857 (2004)。
- 7) Daniel R. Vega, Griselda Polla, Andrea Martinez, Elsa Mendioroz and María Reinoso, *Int. J. Pharm.* **328**, 112 (2007)。
- 8) <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>
- 9) 中井 泉, 泉 富士夫（編），“粉末X線解析の実際”，朝倉書店（2002）。
- 10) Jörg Bergmann, Armel Le Bail, Robin Shieley and Victor Zlokazov, *Z. Kristallogr.* **219**, 783 (2004)。
- 11) Angela Altomare, Rocco Caliendo, Mercedes Camalli, Corrad Cuocci, Carmelo Giacobuzzo, Anna Grazia, Guisepina Moliterni, Rosanna Rizzi, Riccardo Spagna and Javier Gonzalez-Platas, *Z. Kristallogr.* **219**, 833 (2004)。
- 12) Kenneth D. M. Harris, Scott Habershon, Eugen Y. Cheung and Roy L. Johnston, *Z. Kristallogr.* **219**, 838 (2004)。
- 13) Vincent Favre-Nicolin and Radovan Černý, *Z. Kristallogr.* **219**, 847 (2004)。
- 14) Ali Boulouf and Daniel Louër, *J. Appl. Cryst.* **24**, 987 (1991)。
- 15) <http://www.acdlabs.com>
- 16) http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/powder_diffraction/dash/
- 17) Ali Boulouf and Daniel Louër, *J. Appl. Cryst.* **37**, 724 (2004)。
- 18) Fujio Izumi and Koichi Momma, *Solid. State Phenom.*, **130**, 15 (2007)。
- 19) Cheng Dong, *J. Appl. Crystallogr.* **32**, 838 (1999)。
- 20) K. Momma and F. Izumi, *J. Appl. Crystallogr.* **41**, 653 (2008)。
- 21) Marco Falcioni and Michael W. Deem, *J. Chem. Phys.*, **110**, 1754 (1999)。
- 22) Kenneth Shankland, Lorraine McBride, William I. F. David, Norman Shankland and Gerald Steele, *J. Appl. Crystallogr.* **35**, 443 (2002)。
- 23) H. R. Karfunkel, Z. J. Wu, A. Burkhard, G. Rihs, D. Sinnreich, H. M. Buerger and J. Stanek, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **B52**, 555 (1996)。
- 24) <http://www.accelrys.com/products/mstudio/>

PROFILE



乾 昌路

Masamichi INUI

住友化学株式会社
基礎化学品研究所
主任研究員



上田 正史

Masafumi UEDA

住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員

SEC/ESIMSによる 合成高分子の構造解析

住友化学(株) 情報電子化学品研究所
土田 好進
山本 恵子
山田 公美

Investigation of Synthetic Polymer Characterization by means of SEC/ESIMS

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
IT-Related Chemicals Research Laboratory
Yoshinobu TSUCHIDA
Keiko YAMAMOTO
Hiromi YAMADA

It is difficult to analyze synthetic polymers using mass spectrometry, because they have a very wide molecular distribution (M_w/M_n). But if we select a relatively low molecular species, we can obtain information on polymer structure by means of MS. In this paper we describe an analysis method for synthetic polymers by means of SEC/ESIMS (using q-MS), some analysis cases, and the problems of this method.

はじめに

合成高分子の質量分析法としては、MALDI/TOFMS¹⁾が簡便である為、汎用的に用いられている。MALDIではイオン化助剤としてマトリクスを用いるが、マトリクスは分析対象化合物に対して適したものを選択する必要がある為、構造不明な合成高分子や合成高分子混合物の解析への適用に試行錯誤が必要である。また、分子量分散 (M_w/M_n) が大きい試料はイオン化されにくく、前処理精製が必要であるが、MALDI法はその原理からクロマトグラフィーとのオンラインでの結合が困難で、別途分取装置との組み合わせが必要である²⁾。

一方、ESI法^{3), 4)}はイオン性あるいは、極性の高い化合物のイオン化法として有効な方法であるが、アルカリ金属塩等をカチオン化剤に用いる事により疎水性の合成高分子もイオン化できマスペクトルを得る事ができる⁵⁾。加えて、試料溶液を噴霧してイオン化するのでクロマトグラフィーとオンライン結合が容易であり、LC/MSにおいて最も利用されているイオン化法である。よって、1990年代前半には、すでに、SEC/ESIMSを用いた合成高分子の構造解析手法の報告例がある⁶⁾。しかし、スペクトルが複雑で、詳細なマスペクトルの解析には質量分解能の高い高性能な装置が必要とされることから、現状におい

ては、MALDI/TOFMSほど汎用的に用いられているとは言いがたい。

質量分解能の低い汎用の四重極型質量分析計を用いたSEC/ESIMS法の報告⁷⁾は少ないが、分子量が1万程度までの比較的分子量成分に限定すれば、合成高分子の構造解析に必要な、分子量や繰り返し構造に関する重要な情報が得られるはずである。四重極型質量分析計を用いてどの程度の解析が可能なのか、測定手法だけでなくスペクトルの解析方法も含めて紹介したい。

尚、本稿は、第54回 質量分析総合討論会ワークショップ「合成高分子のMS最前線」⁸⁾および、第9, 11回 高分子分析討論会^{9), 10)}における発表内容に追加修正し、まとめたものである。合成高分子の質量分析の分野においても、装置や手法の進歩は極めて早い。現状については、最新の文献等を参照願いたい。

SEC/ESIMSについて

SEC (サイズ排除クロマトグラフィー) は分子の大きさにより試料を分離する液体クロマトグラフィーの一種で、分子サイズの大きい化合物から順次溶出してくる。固定相にゲルを用いることからGPC (ゲルパーミエーションクロマトグラフィー) と呼ばれる事の多いが、本稿では分離原理を現してい

るSECを用いる。

このSECとESIMSをオンラインで結合した手法がSEC/ESIMS^{6), 7)}である。今回の検討に使用した装置のブロック図をFig. 1に示す。カチオン化剤の添加は、カラム溶出後に添加するポストカラム添加法を用いた。

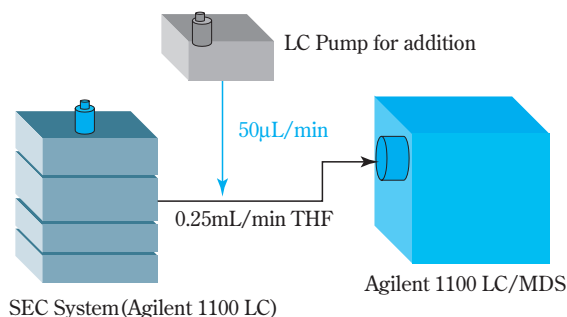


Fig. 1 Schematic Diagram of SEC/ESIMS System

カチオン化剤の検討

疎水性の合成高分子のSEC分析においては、移動相にTHF（テトラヒドロフラン）やクロロホルムが用いられる事が多く、移動相への溶解性からカチオン化剤としてはNaIやKIが用いられるのが一般的⁵⁾である。我々は、高分子量成分まで良好にイオン化されるカチオン化剤を探索しようと、KClとNaI, KIの比較を行った。カチオン化剤は水：アセトニトリル = 1 : 1 溶媒で、濃度 1 m M に調整したものを 0.05 mL/min でポストカラム添加した。試料はSECの分子量校正用標準品としてポリマーラボラトリー社より市販されているPMAA（ポリメチルメタクリレート, Fig. 2）のうち、MW（分子量）= 3100, 6540, 9400, 12700, 29300を混合して評価用試料とした。濃度は1 mg/mLで、注入量は25 μLである。

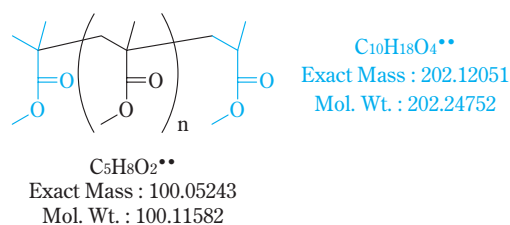


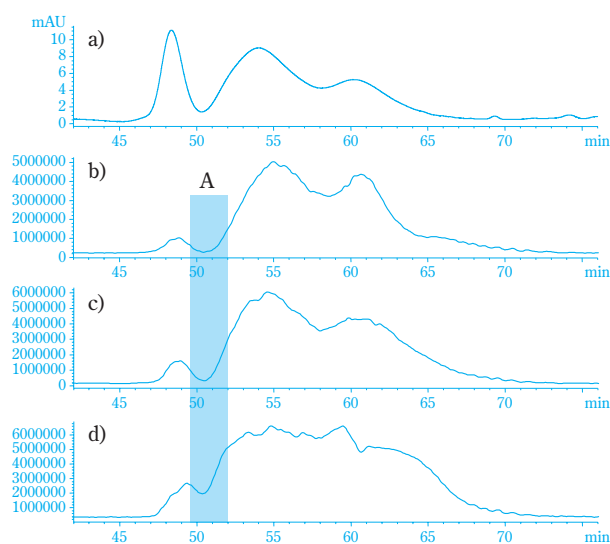
Fig. 2 PMMA (Poly-methylmethacrylate)

Fig. 3に各種クロマトグラム、Fig. 4にA部分のマスペクトル（バックグラウンド処理無し）を示す。

その結果、TIC（トータルイオンクロマトグラム）では大きな差異は見られなかったが、マスペクト

ルには大きな差異がみられた。NaIでは、NaI起因する150 Da間隔のクラスターピーク（▲）群が、また、KIではKIに起因する166 Da間隔のクラスターピーク（●）群がバックグラウンドスペクトルとしてPMMAピーク（赤の実線で縁取り部）より強く検出された。

一方、KClの場合は、逆にバックグラウンドピークが弱く（○）、PMMAのスペクトルが主たるピーク群として検出された。カチオン化剤のアニオン部は、バックグラウンドスペクトルに大きな影響を与え、その結果分析対象のイオン化を左右する事がわかった。



a) 220nm. b) TIC, +NaI. c) TIC, +KI. d) TIC, +KCl
A ; averaging area of spectrums in Fig. 4
Column ; Tsk-gel Super HZ(4000*3+3000+2500*2)

Fig. 3 Size-exclusion Chromatograms of PMMA mixture

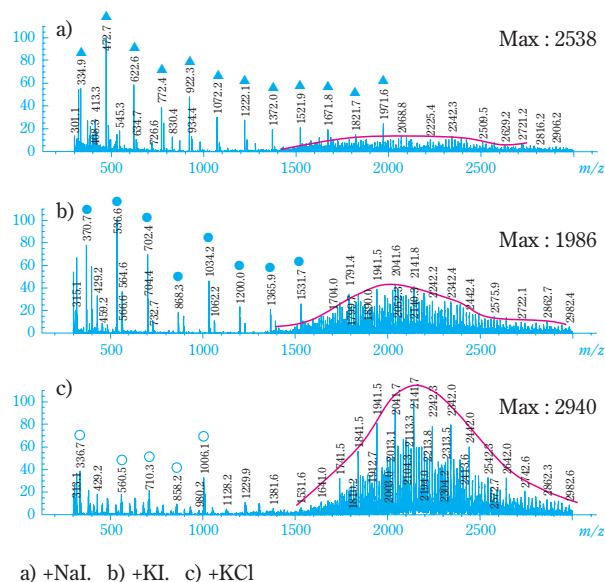


Fig. 4 SEC/ESIMS Spectrum at A

高電圧の印加されたESIプローブの先端の金属表面では、アニオンに対して、以下の様な反応が起こっていると推定される。 Cl_2 は、 I_2 より揮発性が高く系外（移動相外）へ排出されやすい為、クラスターイオンの生成が少なく、その分、試料自体のイオン化がされやすいと推定している。



検討の詳細は割愛するが、我々の検討では、 KCl もしくは KOH が一番高分子量体まで感度良く、シンプルなスペクトルを与える事が判った。

合成高分子のSEC/ESIMSスペクトル

ESI/MS法で高分子量体を測定すると、2個以上の電荷を持った多価イオンのMSスペクトルが一般的に得られる¹¹⁾。カチオン化剤を用いる疎水性の合成高分子のSEC/ESIMSスペクトルでは、カチオン化剤が複数付加した多価イオンが検出される。SEC/ESIMSスペクトルから分子量を推定するにはこの多価イオ

ンのピークを解析する必要がある。

今、PMMA分子をMとし、カチオン化剤に KCl を用い、正イオンモードで測定したとすると、PMMAは $[\text{M}+z\text{K}]^{z+}$ の形にイオン化される。 z は帯電する電荷の数でこの場合付加する K^+ イオンの数に相当する。比較的分子量が小さい場合は $z=1$ であるが、分子量が

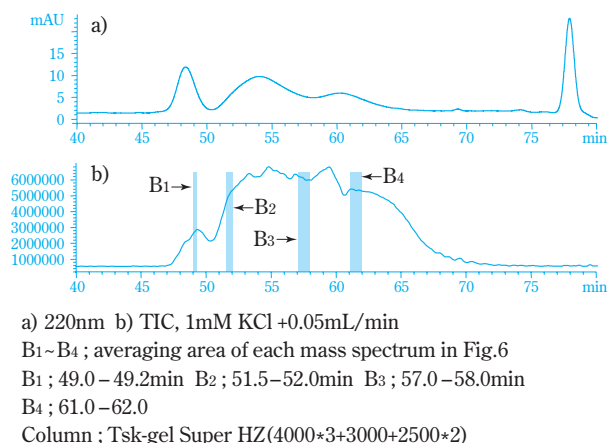


Fig. 5 Size-exclusion Chromatograms of PMMA mixture

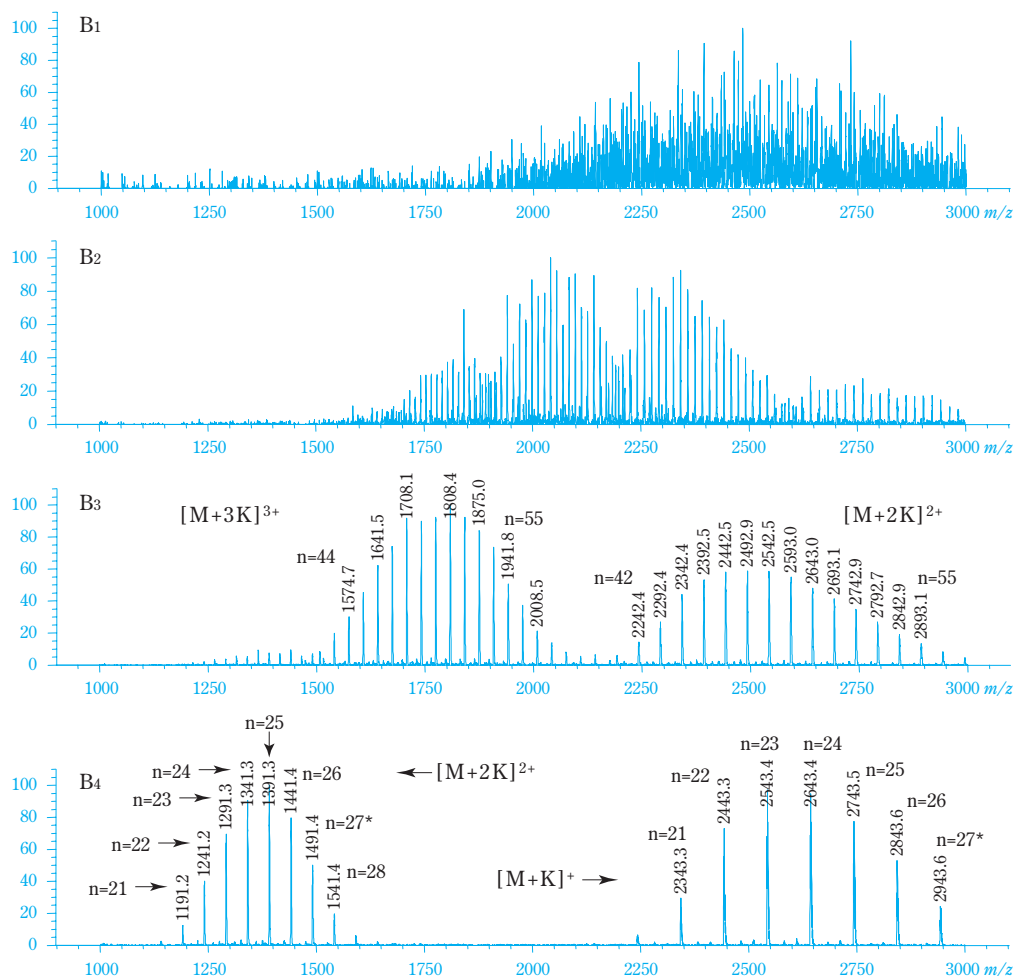


Fig. 6 SEC/ESIMS (+KCl) Spectrums at B1 to B4

大きくなると $z \geq 2$ の多価イオンの形で検出される。多価イオンが現れる分子量の境界は化合物の種類や、カチオン化剤の種類によって異なるが、PMMAの場合 $n=20$ 、分子量2000 (Fig. 2) 前後から2価イオンが現れ始め、分子量が大きくなるにつれて3価、4価と検出価数も高くなる。また、2価、3価、4価のように連続した形で複数のピークで検出される。実際の測定結果をFig. 5, 6に示す。

SECを用いない、ESIMSスペクトルは、Fig. 6においてB₁~B₄を一枚のスペクトルに重ねて描いた形のスペクトルになる。このため、一般的に、多価イオンスペクトルは複雑で解析が困難と言われる。

しかし、SECでは、試料を分子量順に並べて測定する事になり、重なっていた多価イオンを分離できる。従って、スペクトルが単純になり、解析が容易になる。ただ、B₁に示すようにSECの分離能力の低い高分子量域の解析は困難である。しかし、逆に、これは、PMMAがイオン化されている証拠であり、SECの分離が改善されればさらに高分子量体の分子量推定が可能となると言える。

さて、マスペクトルの横軸は、 m/z (質量/電荷比) である。 m は検出イオンの分子量、 z は前述の通り電荷数である。

Fig. 6 (B₃) において、 $n=55$ 、(分子量5708.6) のPMMA分子が、K⁺付加の2価及び3価イオンで検出される場合を考える。イオンの分子量は次の通りである。計算には精密質量ではなく分子量を用いた。

$$5708.6 + 2 \times 39.1 = 5786.8 \dots [M+2K]^+$$

$$5708.6 + 3 \times 39.1 = 5825.9 \dots [M+3K]^+$$

ところが、マスペクトルは質量/電荷比 (m/z) で検出されるため、ピークは2893.4[M+2K]⁺、1942.0[M+3K]⁺の位置に検出される。Fig. 6の測定値は計算で求めた値に良く一致している。

以上のように、多価イオンのスペクトル (ピーク) から分子量を推定する為には、価数を判断しなくてはならないが、構造が全く不明な高分子を測定している場合、純粋にスペクトルのみから価数を判断しなくてはならない。

同位体ピークによる価数の判定

一般的に価数の判定は、同位体のピーク間隔より判断する。Fig. 7に $n=27$ PMMAの [M+K]⁺、[M+2K]²⁺ ピークの拡大図を示す。マスペクトルのピークは検出した化合物に含まれる元素の数と種類に対応した安定同位体の分布を表す形となる。Fig. 7 a) のようにピークは1本では無く、同位体の分布 (存在

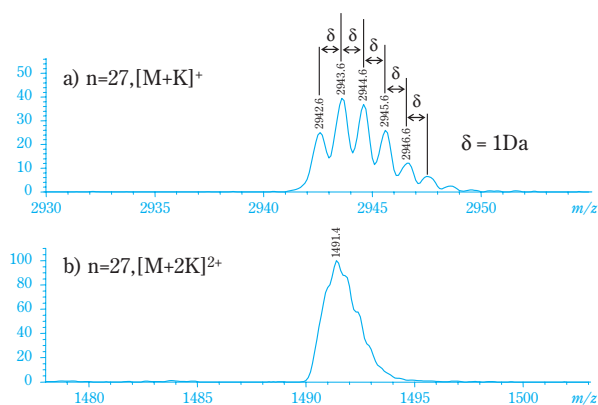


Fig. 7 Profile Spectrum of $n=27$ peak (see Fig.6)

比率) を反映したパターンを示す。このピークの間隔 (m/z の間隔) が、1価イオンの場合 (すなわち $z=1$) 原子質量単位 (1Da) に相当し、2価の場合 ($z=2$) は0.5Da、3価の場合 $1/3$ Da = 0.333...、4価の場合0.25Daとなる。しかし、Fig. 7 b) に示すように質量分解能の低い四重極型質量分析計で測定したスペクトルでは質量分解能が足りず、2価イオンですら価数を判断できない。Fig. 7 b) で、分解能は約2000 (FWHM) である。だから、合成高分子の分子量をSEC/ESIMS法で測定するためには高分解能質量分析計であるq-tof型や、フーリエ変換型の質量分析計が必要と言われる¹²⁾。

Fig. 8に同じ試料をq-tof型質量分析計 (Micromass社 q-tof Ultima) で測定した時の同じ成分のマスペクトルを示す。測定条件の詳細は割愛するが、質量分

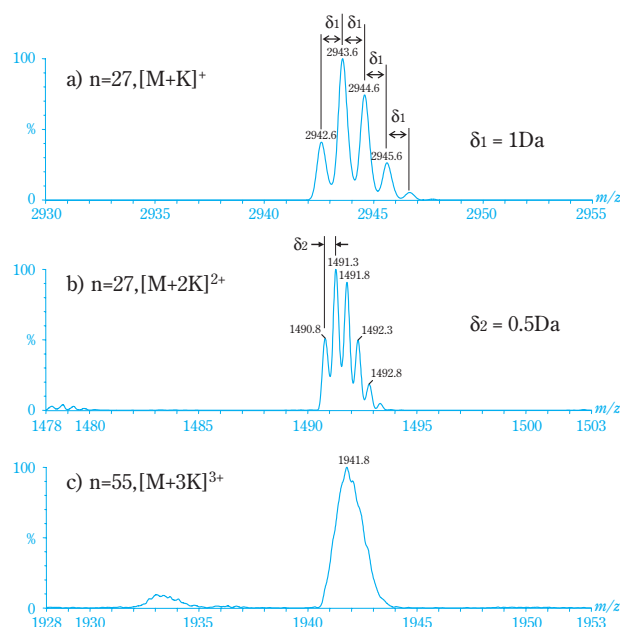


Fig. 8 High resolution SEC/ESIMS Spectrum
resolution = 6000(FWHM)

解能は実測で6000 (FWHM) 程度である。図から明らかなように、2価の判断は容易にできる。しかし、分解能6000をもってしても、3の価を判断できない。一般的なq-tof型の質量分解能は良く調整して10000 (FWHM) 程度なので、現実的には $m/z=2000$ 付近で4価、 $m/z=4000$ 付近で2価程度までしか、同位体ピークの間隔による価数判断は利用できない。さらに分解能の高いFT-MSをもちいるか、もっと別の手段が必要である。

繰り返し構造の分子量を利用した価数の推定

Fig. 9にスペクトルB2 (Fig. 6) の拡大図を示す。スペクトルB2は低 m/z 側 (すなわち左側) から5価、4価、3価、2価の様に高い価数の順にピークが並んでいる。この時点では各ピークの価数は判らないので、 $+(z+1)K$, $+zK$, $+(z-1)K$ と表記する。点線部分の拡大スペクトルをa), b)に示す。質量分解能が不足しているので同位体ピークの間隔は読み取れない。ピークx1からx8までの間隔、及びピークy1からy6の間隔を図に記載した。これらの間隔はPMMAの繰り返し構造に由来し、1価イオンであるならば100Daとなり繰り返し構造の分子量に一致するが、図中では多価のイオンであるために100Daより小さくなっている。前章で、多価になると検出 m/z は小さくなる事を述べたが、繰り返し構造の分子量も同様に検出価数が高くなるとそれに対応して1/2, 1/3・・・と小さくなって検出される。b)の高分子量側の間隔がa)の低分子量側の間隔に対して大きいのは価数一つ低いからである。 $+zK$ ピーク間隔の平均は14.3、 $+(z-1)K$ ピーク間隔の平均は16.7これらは z 価、 $z-1$ 価に相当するから、

$$z \times 14.3 \quad (z-1) \times 16.7$$

という等式が成り立つ、誤差を含むので厳密では無いが、 $z=7$ とすると

$$7 \times 14.3 = 100.1 \quad 6 \times 16.7 = 100.2$$

となり、価数と繰り返し構造の分子量が推定できる。この場合繰り返し構造の分子量は100と推定され、確かに、PMMAに一致する。

当然、この方法は、推定する為に選択したピークが同種の合成高分子である場合に限られるため、高分子混合物に適用する場合に注意が必要であるが、筆者の経験からは多くの場面で分子量の推定法として非常に有効である。

高分子量物質のマスマスペクトルと分子量

価数がわかれば、簡単に分子量を推定可能であるが、理論値との比較において、高分子量物質のマスマスペクトルはさらに厄介な問題を含んでいる。

Fig. 10にPMMAの10量体 a)と100量体 b)の M^+ のマスマスペクトルのシミュレーション結果を示す。質量分解能は10000 (FWHM) である。ただし、電子の質量は考慮していないので、厳密には M^+ ではないがご容赦いただきたい。(10量体、100量体とは、Fig. 2の n の値をさす。)

前述の通り、マスマスペクトルは安定同位体の存在比率を反映する。10量体は分子量が1000程度で、質量分解能が10000なので、同位体ピークの半値幅は0.1Da程度となり、分離もよく非常にシャープなピークが得られる。最も低分子量側のピークは単一の同

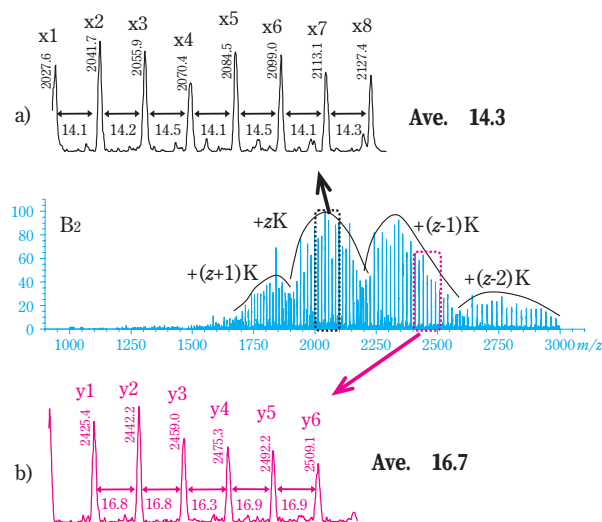


Fig. 9 Expanded Spectrum A2
 $14.3 \times 7 = 100.1 \quad 16.7 \times 6 = 100.2 \quad z = 7$

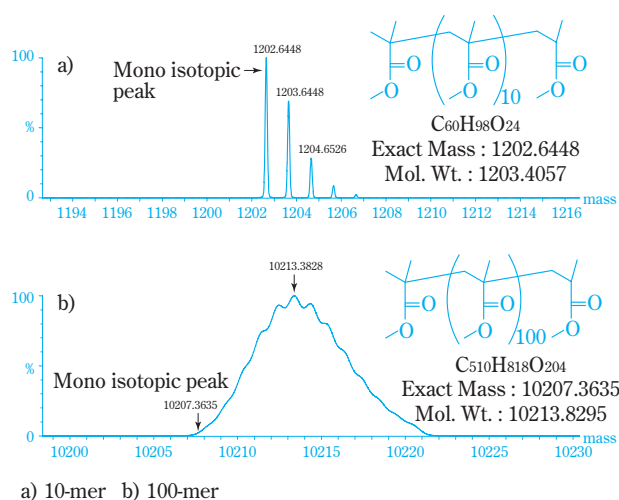


Fig. 10 Simulated PMMA oligomer Peak (M^+)
 resolution = 10000(FWHM)

位体で構成された分子由来のピークでモノアイソトピックピークと呼ばれる。このピークの値は精密質量 (Exact Mass) に一致し、ミリマス (精密質量) 測定の際に利用されるピークである。大雑把に言って分子量2000程度までの低分子量物質の構造推定にはこの精密質量を利用できる。

ところが、100量体で、分子量が10000程度になるとそのスペクトルの様相は一変する。質量分解能が10000であっても、分子量も10000であるため、各同位体ピークの半値幅は1Daとなり、ピーク幅は10量体に比べて10倍広がる。また、分子を構成する原子数が多い為、同位体の組み合わせが多くなりピークの本数も非常に多くなる。このため、Fig. 10 b) に示すように各同位体ピークはほとんど分離できず一つのプロードな山形のピークとなる。また、モノアイソトピックピークにいたってはプロードなピークのすそに位置し、そのピークトップも判定できない。つまり、このピークのどこを指して100量体の分子量と言うのかきちんと考察しなければ、実験から得た分子量の精度比較すらできない。ピークトップの10213.3828をMSで測定される分子量と決めるのが妥当であるが、この値は、化学でいうところの分子量 (MW) とは違う為、高分子量体の分子量を質量分析計で測定し評価する場合は、あらかじめこのようなスペクトルシュミレーションをして検出される分子量を確認しておく必要がある。本稿では、高分子量体の理論分子量として、シュミレーションスペクトルのピークトップの値を分子量として使用し、MSからの実測値と比較した。

多価イオンピークからの分子量の推定精度

Fig. 9のx5, y5成分の分子量を推定した結果をTable 1に示す。計算値のMWは分子量で、参考のため記載した。四重極型MSを用いて、6価、7価イオンから分子量14000以上の成分を推定し、その誤差が ± 1 以内に収まる事を確認できた。誤差は100ppm以内となり $m/z = 1000$ 換算では ± 0.1 以内の精度がある事になる。極めて良い一致であり、実際の合成高分子の構造解析に十分利用可能だと筆者は考える。我々の検討ではPMMAを用いた場合、8価イオンで分子量18000程度まで分子量を精度良く推定できた。

Table 1 PMMA MW from SEC/ESIMS Spectrum

Peak (m/z)	ion type	Experimental MW	Calculated	
			Peak top	MW
2084.5	M+7K	14718.6	14718.7	14719.0
2492.2	M+6K	14317.8	14318.4	14318.6

後先となるが、四重極型MSの m/z 検出精度は通常 $\pm 0.1\text{Da}$ 程度であり、6価イオンの検出精度が $\pm 0.1\text{Da}$ であれば、計算により求める1価イオンの分子量の誤差は $\pm 0.6\text{Da}$ となる。四重極型MSの多価イオンからの分子量推定精度は理論的に考えてもそれほど悪くないのである。仮に、四重極型MSの m/z 検出精度が $\pm 0.01\text{Da}$ 程度までもう一桁上がれば、合成高分子の分子量決定精度は飛躍的に高まり、さらに詳細な構造解析が四重極型MSとSEC/ESIMSを組み合わせる事で可能になると思う。

合成高分子混合物

PPGとPMMAの混合物を測定した結果をFig. 11～13に示す。当然ながら、UVクロマトグラムやTICか

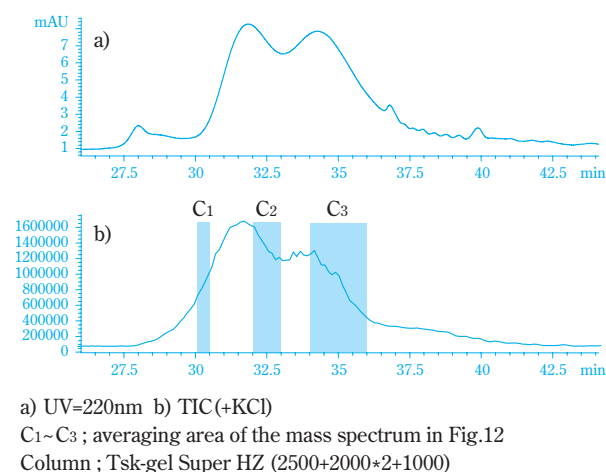


Fig. 11 Size-exclusion Chromatograms of PMMA+PPG

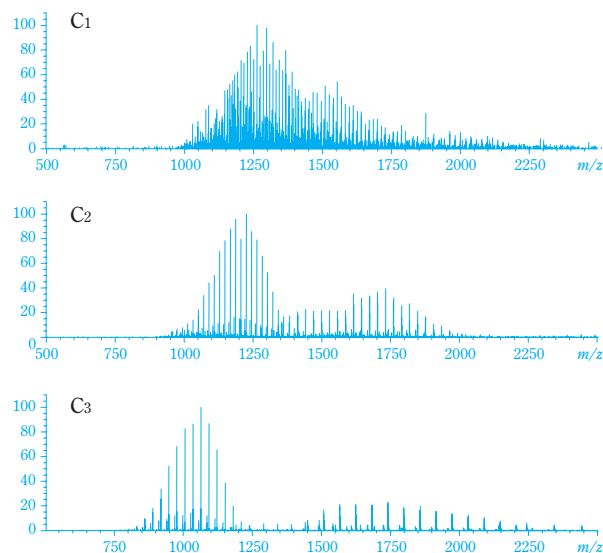


Fig. 12 SEC/ESIMS(+KCl) Spectrum at C1~C3
Sample ; PMMA+PPG

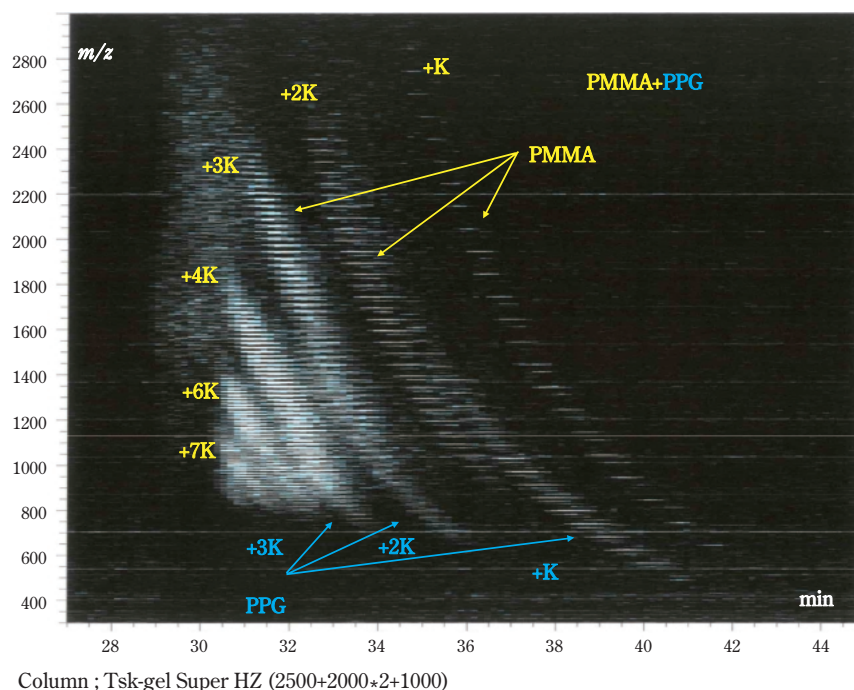


Fig. 13 2-D Plots of SEC/ESIMS of PMMA+PPG

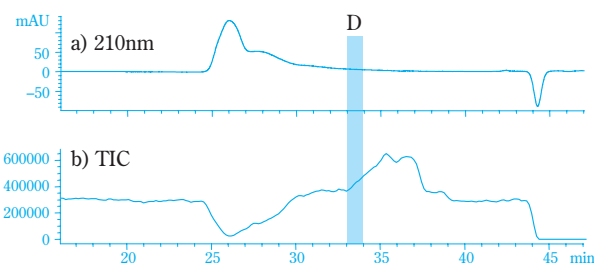
ら両者を区別する事はできないし、2成分の存在を推定する事も不可能である。Fig. 12のスペクトルを用いて、各ピークを詳細に解析すればPPGとPMMAの混合物である事を導き出せるかもしれないが、時間と労力とひらめきが必要である。従来のMSスペクトルからの解析では、混合物になった途端に解析が非常に困難になる。

そこで、2次元プロットからの解析を試みた (Fig. 13)。SEC/ESIMS測定で得られたデータを、縦軸： m/z 、横軸：溶出時間 (分)、各イオンピークの強度を濃淡で表したものである。一見して、2成分の存在を推定する事ができる。その情報を元に、マススペクトルを解析すると、一連の成分のうちどのピーク群がPPG、PMMAに対応するのかを用意に解析できる。また、価数については、マススペクトルが複雑で判断つかないような高分子量成分までも各成分の溶出挙動から価数の推定が可能である。Fig. 13より、高分子量成分はSECによる分離が不十分である事が見て取れ、高分子量成分の更なる解析にはカラムを増やす等の分離能力の向上が有効な事も容易に判断がつく。

このように、混合物だけでなく、複雑な組成の合成高分子の解析には2次元プロットが非常に有効である事がわかる。

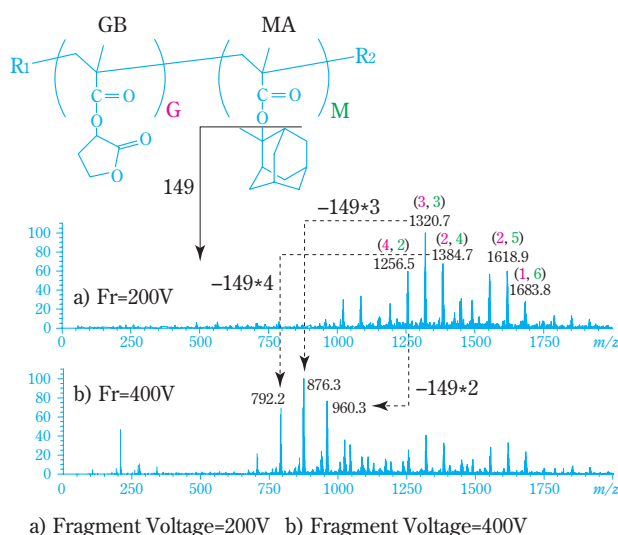
GB/MAコポリマー

より実的な試料である2元のコポリマーの測定結果をFig. 14～16に示す。本試料は2元のラジカル共



a) 210nm b) TIC of SEC/ESIMS
D ; averaging area of mass spectrums in Fig.15
Column ; Tsk-gel Super HZ (2500+2000*2+1000)

Fig. 14 SEC of GB/MA copolymer



a) Fragment Voltage=200V b) Fragment Voltage=400V

Fig. 15 GB/MA copolymer SEC/ESIMS Spectrums at D

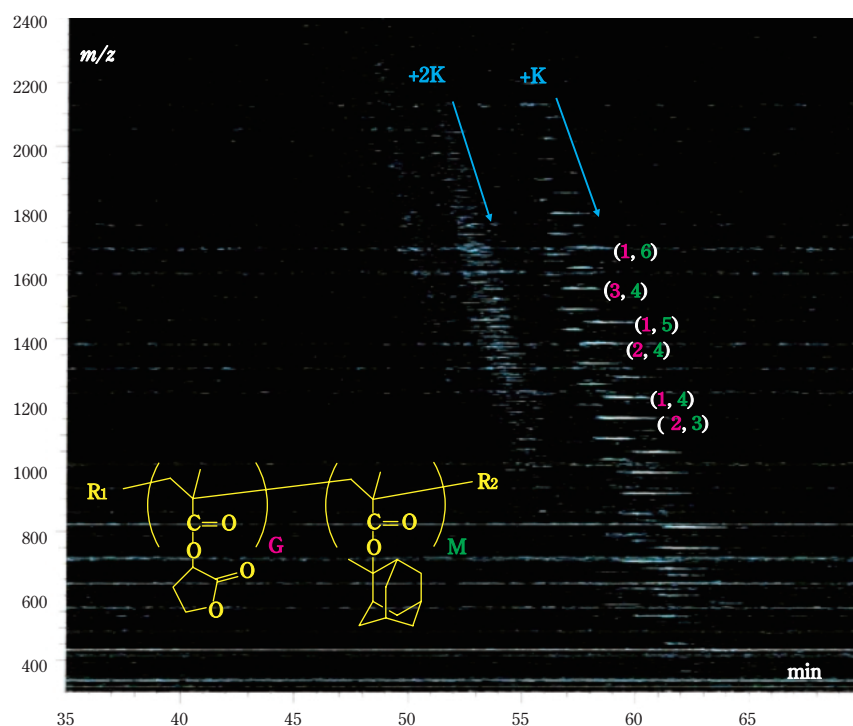
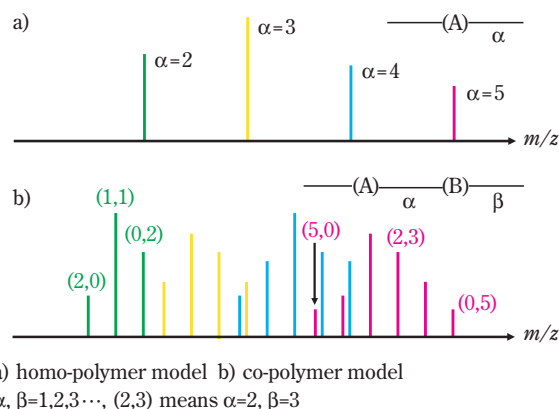


Fig. 16 GB/MA copolymer 2-D plot by SEC/ESIMS (1,6) means G=1, M=6

重合体で、重量平均分子量 (M_w) 10000、分散 (M_w/M_n) 1.9である (ポリスチレン換算)。分子量は比較的小さいが、分子量分布が広くランダムなシーケンスを持つため非常に複雑な組成をもつ試料である。このため、SECを用いないフローインジェクション法によるESIMS測定ではスペクトルが複雑でイオン化しているかどうかの判断すら難しかった。

SEC/ESIMS(+KCl)法では、 $MW = 2500$ 程度までの低分子量成分について、コポリマー組成を反映したマスペクトルが1価イオン $[M+K]^+$ として検出され分子量を容易に推定でき、各ピークの組成を同定する事ができた (Fig. 15 a)。また、キャピラリースキーマーCID法を利用すればさらに詳細な情報が得られる事がわかった (Fig. 15 b)。

加えて、2次元プロット (Fig. 16) からは、マスペクトルの解析に役に立つ、溶出挙動や価数に関する情報が得られる事がわかった。2次元プロットでは、通常のマスペクトルでは確認できなかった、2価イオンについても検出されている事が明瞭に確認できた。しかし、この2価イオンのスペクトルは非常に複雑で、成分の特定や、分子量推定は困難であった。Fig. 17に2元コポリマーのマスペクトルの複雑性をイラストで示したが、たった2元のコポリマーであるが、マスペクトルが想像以上に複雑化する事を理解願えると思う。多元のコポリマーの解析にはクロマトグラフィーの高い分離能力が必須である。



a) homo-polymer model b) co-polymer model
 $\alpha, \beta = 1, 2, 3 \dots$, (2,3) means $\alpha=2, \beta=3$

Fig. 17 Complexity of copolymer mass spectrum

おわりに

以上より、カチオン化剤を用いるSEC/ESIMS法を用いれば疎水性の合成高分子でも分子量数万程度までイオン化させる事ができるが、その組成が複雑な場合は分子量の推定等が困難になる事が判った。従って、高性能な質量分析装置よりも分離能力の高いクロマトグラフィーの手法を用いる事が合成高分子の構造解析には重要であると言える。

また、Fig. 2 PMMAを例にとるが、繰り返し構造の分子量を解析する場合、 $n=100$ 体のみを取り出し精製して測定しても、 $n=100$ 体の分子量が判るだけ

で、繰り返し構造の分子量は判らない。N=・・・98, 99, 100,・・・のように連続する一連の群を捉えて解析しなければならない。これら群の判断は、Fig. 13, 15に示した2次元表示が有効で、UVやTICからは判断できない。2次元表示から直接、3価イオンのみのスペクトルを表示させたり、バックグラウンド処理する機能があれば、解析しやすいマススペクトルが得られるし、結果としてより効率的に詳細な解析が可能となると思う。

近年、コポリマー組成解析の為に新しいソフトウェアの報告¹³⁾もされるようになり、今後の発展が期待される。

謝辞

最後になりましたが、本研究に興味を示して戴き、ご助言、激励をいただきました関西大学 化学生命工学部 荒川 隆一教授に感謝いたします。

引用文献

- 1) 浅野 哲, 山本 潔, 広明 修, 加藤 三典, 住友化学, 1998-I, 68(1998).
- 2) X.Michael Liu, E. Peter Maziarz, David J. Heiler and George L. Grobe, *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, 14, 195 (2003).
- 3) 柏木 俊彦, 広明 修, 加藤 三典, 滝川 宏司, 住友化学, 1993-II, 71 (1993).
- 4) John B. Fenn, Matthias Mann, Chin Kai Meng, Shek Fu Wong and Craig M. Whitehouse, *Mass Spec. Revi.*, 9, 37 (1990).
- 5) 荒川 隆一, 奥野 昌二, ぶんせき, 2002年9号, 502 (2002).
- 6) Laszlo Prokai and William J. Simonsick, Jr., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 7, 853 (1993).
- 7) Michel W. F. Nielen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10, 1652 (1996).
- 8) 土田 好進, 山本 恵子, 山田 公美, 森本 真次, 山本 潔, “第54回質量分析総合討論会要旨集” (2006), p.42.
- 9) 山本 恵子, 土田 好進, “第9回高分子分析討論会要旨集” (2006), p.147.
- 10) 土田 好進, 山本 恵子, 山田 公美, 森本 真次, 山本 潔, “第11回高分子分析討論会要旨集” (2006), p.71.
- 11) Y. Yokoyama, *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, 18, 1914 (2007).
- 12) David J. Aaserud, Laszlo Prokai and William J. Simonsick, Jr., *Anal.Chem.*, 71, 4793 (1999).
- 13) Steffen M. Weidner, Jana Falkenhagen, Sergey Maltsev, Volker Sauerland and Marian Rinken, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 21, 2750 (2007).

PROFILE



土田 好進
Yoshinobu TSUCHIDA
住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
主席研究員



山田 公美
Hiromi YAMADA
住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
研究員



山本 恵子
Keiko YAMAMOTO
住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
主任研究員

体感教育による 安全確保への取り組み

住友化学(株) 生産技術センター
丸 野 忍

New Training in Safety for Core Engineers in Sumitomo Chemical

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Process & production technology center
Shinobu MARUNO

FE (Fire & Explosion) Training has been carried out as a new practical training course for all core engineers at Sumitomo Chemical since January 2007. It aims to develop the engineers' knowledge of safety and disaster prevention, and sensitivity to danger in the chemical industry so that they can complete safe and stable operations in all factories and safe work in all laboratories. The training curriculum makes them safely experienced the danger of fire and explosions. Every trainee will gain sure and practical knowledge supported by the experience.

はじめに

住友化学(株)では、あらゆる事業活動において、安全、環境、品質に関して最優先に取り組むべき事項を、「安全、環境、品質に関する基本方針」として定め、当社全部門、全従業員はもとより、国内外のグループ会社にもこの方針を伝達し、グループをあげ

て周知徹底を図っている (Fig. 1)¹⁾。また、社会的責任を果たし、事業活動を円滑に展開する上で不可欠なレスポンスブル・ケア活動について、「安全、環境、品質に関する基本方針」に基づき「レスポンスブル・ケア活動方針」を定め、重点的に取り組むべき事項を明確にしている (Fig. 2)¹⁾。そこには、安全防災に関連して「無事故、無災害の達成による安定操

改訂 2005 年 11 月 1 日
(制定 1994 年 4 月 1 日)

安全、環境、品質に関する基本方針

当社は、住友の事業精神にのっとり、人類生存の基盤を支え、社会の発展に幅広く貢献する製品を開発、生産、供給することを使命とし、「安全をすべてに優先させる」ことを基本に、「無事故無災害」、「顧客重視」、「社会との共存共栄」を経営の基本理念として活動している。

この理念に基づいて、当社は研究開発、生産、物流、販売など事業活動のあらゆる段階において、安全、環境、品質に関し以下の事項を最優先事項として取り組む。

1. 無事故・無災害の操業を続け、従業員と地域社会の安全を確保する。
2. 原料、中間品、製品の安全性を確認し、従業員、物流関係者、顧客、一般消費者などの関係する人々への健康障害を防止する。
3. 顧客が満足しかつ安心して使用できる品質の製品とサービスを提供する。
4. 製品の開発から廃棄に至るまで製品の全生涯にわたり、環境負荷の評価と低減を行い、環境保護に努める。

全部門、全従業員はこの方針の重要性を認識し、法令および規格を遵守することはもとより、常に改善に努められたい。

住友化学株式会社
社長 米倉弘昌

Fig. 1 Corporate Policy on Safety, Environment, and Product Quality
安全、環境、品質に関する基本方針

レスポンスブル・ケア活動方針

改訂 2006 年 3 月 2 日
(制定 1995 年 1 月)
レスポンスブル・ケア委員会

当社は、「安全、環境、品質に関する基本方針」に従って、レスポンスブル・ケア活動を積極的に推進し事業の発展につとめるとともに、持続可能な発展につとめ、社会からの信頼を得る。

- (1) 無事故、無災害の達成による安定操業を確保する。
- (2) 開発、製造、物流、廃棄の全ライフサイクルにわたりリスク管理を行い、従業員と地域社会の安全と健康を確保するとともに、環境の保全につとめる。
- (3) 安全、環境に関する国内外の法律・規程を遵守し、更にそれを上回るようつとめる。
- (4) 製品安全および品質に関する事故の発生予防とリスクの低減を推進する。
- (5) 省資源、省エネルギーを推進し、環境負荷の低減を図る。
- (6) 従業員の安全、環境、品質に関わる必要な教育・訓練を実施し、効果的にレスポンスブル・ケア活動を推進する。
- (7) 安全、環境、品質に関する市民や行政当局の関心に留意し、対話等を通じて説明責任を果たす。
- (8) 労働安全・衛生、保安防災、環境保護、化学品安全、製品安全、品質保証に関し、レスポンスブル・ケア監査によりその実施内容の評価と改善を図る。
- (9) 海外を含むグループ会社、協力会社のレスポンスブル・ケア活動への支援を行う。

Fig. 2 Policy on Responsible Care Activities
レスポンスブル・ケア活動方針

業を確保する。」「開発、製造、物流、廃棄の全ライフサイクルにわたりリスク管理を行い、従業員と地域社会の安全と健康を確保するとともに、環境の保全につとめる。」といった方針が掲げられている。これらに対して、生産部門における安全・安定操業、研究開発部門における業務の安全遂行をになう社員一人一人が、安全防災に対する知識や危険に対する鋭い感受性をもたなければ、各職場や各業務での安全を確保することは難しい。また、当面の状況として、当社では団塊世代の大量定年退職を迎えることなどから、実践的な保安防災の知識を有した後継技術者を育成する必要がある²⁾。さらに、化学プラントの安全操業における制御技術の高度化や長期にわたる安定した制御成績などにより、生産現場での災害や異常体験の機会がなくなっている。昨今のこうした背景から、生産現場の新入社員あるいは生産部門や研究開発部門の技術者や研究者に対する安全教育において、机上の学習だけでは完全に習得するのが難しい危険に対する感受性や知識の向上のための体感教育の必要性が増している。当社では、危険災害に関連する事象を安全に体感できる「体験型の危険災害教育・訓練システム」を取り入れて従業員のレベルアップをはかっている。

当社の体感教育システム

当社で行っているおもな体感教育の研修コースとして、「オペレーター新入社員研修」と「FE（火災・爆発）体感研修」がある。それぞれの1回の研修には、各職場から1コースにつき規定人数の受講者が総務部（愛媛工場および大分工場）あるいは人事部HRディベロップメントセンターを通じて選抜され、一定期間集合研修の形式で参加する。

1. オペレーター新入社員研修について（愛媛工場および大分工場にて実施）

事業場採用新入社員を対象とした「原理・原則を踏まえ、基本を忠実に実践できるオペレーター」を目指した教育訓練カリキュラムである。従来は座学中心の教育プログラムであったものを見直し、生産現場業務での安全操業のための基礎知識を徹底的に反復学習するとともに、生産現場での日常と同じ作業環境での「実習・実技を通した基本動作、役割意識の習得」（2ヶ月間）プログラムに改めた。現場作業での基本動作や役割意識についての諸事項を「マナー」「技術」「知識」の3つの側面から、体験、体感して習得するカリキュラムとなっている（Fig. 3）。また、技能研修における「基本動作」については、日常の現場作業で「してはいけない行為をしてしまった

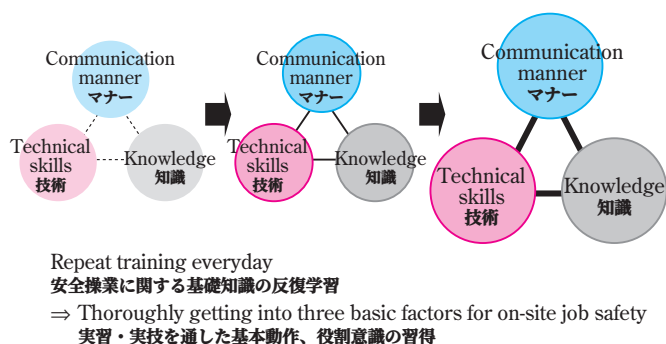


Fig. 3 New worker training course
オペレーター新入社員研修



Fig. 4 Experiential training how to handle piping trouble safely for inexperience operators
給液配管作業でのトラブルシミュレーション

場合（取えてすることでどうなるか）の危険を知る（体得する）」という方法を採用している。Fig. 4は、現場を模した給液配管作業でのトラブルシミュレーションを行っているところである。

2. FE（火災・爆発）体感研修について（FE：Fire & Explosionの略称）

このコースは、全社の生産部門・研究部門の核となる管理者・技術者・監督者を対象とした化学工場内での火災爆発に対する安全防災教育として2007年1月から運用を開始した。本コースの運営は、人事部HRディベロップメントセンターと生産技術センター

安全工学研究室が共同で行っている。また、本コースでは、机上学習と引き続いて内容的につながりのある充実した体感実習を通して、防災の知識を経験に裏打ちされた真に自らのものとするができる。受講者は、この研修で得られた知識やより高められた感受性を活用し、これまではなかなか見出し難かった自職場での安全課題の抽出、それらの解決のための防災におけるハード面・ソフト面の改善、部下の指導や同僚への啓発を行い、火災爆発事故・トラブルの未然防止を図れるようになることを目指している。なお、使用されるプログラムは、生産技術センター安全工学研究室によって作成されたものである。以下に、このFE体感研修について紹介する。

FE体感教育のための研修施設

FE体感研修に必要な教育機材を常備し、安全かつ効率的に集合研修を実施するための専用設備として、FE体感研修棟を新たに愛媛工場内に建設した（Fig. 5）。この体感研修棟には、後述のカリキュラムに組まれたそれぞれのカテゴリーの体感実験が可能な実験室と、座学を行う為の講義室を研修の運用目的にかなうよう配置している。また、受講者を少人数に班分けし、各班ごとに実習ないしは座学を受けてローテーションするという形式になっている。各班の受講者が積極的に参加するという意識付けができるように、各班の人数に上限を設けている。各実験室の規模も、受講者が現象をより近くで体感できるよう考慮されている。



Fig. 5 The Experiential FE (Fire & Explosion) Training Center
FE体感研修棟

FE体感教育の進め方と集合研修

1. 進め方

当社は、プロセスの研究開発からプラントの設

計・建設を経て運転・維持、最終的な廃棄にいたるまで、各ステージでの安全性評価を行い、無事故・無災害の達成に努めている³⁾。それぞれのステージでのプロセス危険性評価を適切に行うために、各種保安防災指針が編集、製本され社内各部署に配布されている（Fig. 6）。FE体感研修では、各種保安防災指針の中から、基礎的かつ重要な「静電気安全対策指針」、「混合混触危険安全指針」、「化学プロセス安全指針」、「事故トラブル文献集」を教材として活用している。



Fig. 6 The Company's Internal Disaster-prevention Guidelines
各種保安防災指針

一連の教育の流れは、まず事前にこれらの保安防災指針を自習（2ヶ月間）し、テストによって一定の理解度に達したことを自己チェックした後、研修施設での集合研修（座学・体感実習）に臨むこととしている。さらに、集合研修を終えてからその成果をふまえた各自の職場での安全に対する取り組みに関するレポートを提出して一連の教育が終了する（Fig. 7）。

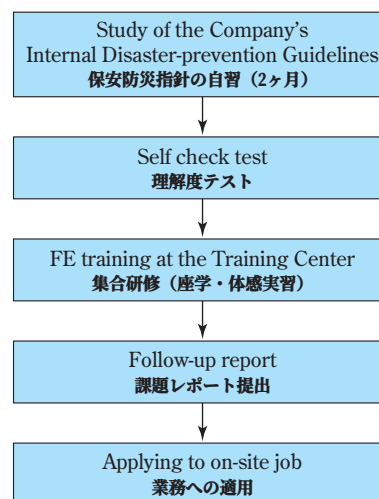


Fig. 7 Flow of the Experiential FE Training
FE体感研修の進め方

2. 集合研修

集合研修は、数種のカテゴリー（「混合危険・熱安定性」、「着火燃焼性・粉じん爆発」、「静電気」など）からなるカリキュラムについて、2日間で座学と体感実習を実施する。

(1) 座学

座学では、それぞれのカテゴリーに分類される事故事例とそれらから得られる危険性評価方法、安全対策、教訓などについて紹介している。この時間は、受講者が受身にならないように講師と受講者のクイズを交えたディスカッション形式を採用している。本形式により、活発な意見交換が促され受講者と講師の間、あるいは、受講者同士で貴重な情報を共有することができる（Fig. 8）。また、生産技術センター安全工学研究室の課員が講師を担当しているので、受講者は自職場の安全に関する疑問や研修中に感じた安全に関する疑問について集合研修の間に相談し、アドバイスを受けることができる。このような座学に対して、受講者から以下のような意見を得ており、ディスカッション形式の採用が知識の習得に有効であることがわかった。



Fig. 8 A scene of the lecture
座学

- ・ディスカッション形式で進行するので、集中力を高め、興味深く、記憶に強く残って良いと思う。
- ・事例紹介を通してのディスカッション＋説明だったので、考えながら学んでいくことができ、スムーズに理解を深めることができたと感じた。
- ・受講者に対する質問が多いので、緊張感があるという。
- ・受講者が集中して考えながら聞く研修になっている。
- ・質問事項にすぐに解答してもらえるのでありがたい。解答してもらった内容を参考に安全対策を検討していきたい。

(2) 体感実習

① ねらい

FE体感研修では、カリキュラムの中のいくつかのテーマについて、それぞれ下記のようなねらいで安全に体感することが可能な教材を準備している。

- ・混合危険：混合危険の評価方法の理解。取り扱い物質の混合危険の体感。
- ・静電気・ガス爆発：各種静電気現象の理解。静電気による帯電および着火体感により、静電気危険の事前発見能力、安全対策を実施できる能力を養う。
- ・着火・燃焼性：取り扱い温度と引火点の関係による危険性の体感により、可燃物取り扱い現場での着火・燃焼現象について、実際的理解と安全対策を実施できる能力を養う。
- ・粉じん爆発：粉じん爆発の理解。粉じん爆発の体感により、粉体取り扱いに関する危険感受性の向上、安全対策を実施できる能力を養う。
- ・熱安定性：冷却システムの重要性和安全対策の理解。実際の熱暴走（ビデオ）の体感により、安全対策を実施できる能力を養う。

② 体感実習内容

以下におもな実習内容について少し詳しく述べる。原則として化学工場内で実際に行う作業、使用する道具、装置や材料を教材に使っている。

(i) 可燃性液体移し替え時の静電気帯電危険

一例として、ペール缶に入った高引火点溶剤（18L以下）を非接地状態の金属製漏斗を用いて絶縁ポリ容器に移し替える作業中に、漏斗の電位が上昇して放電し、可燃性ガスに着火させるという体感実習を行っている（Fig. 9）。受講者は、この実習により、漏斗（導体）のアースは安全上、極めて重要であることを理解することになる。また、漏斗の電圧測定結

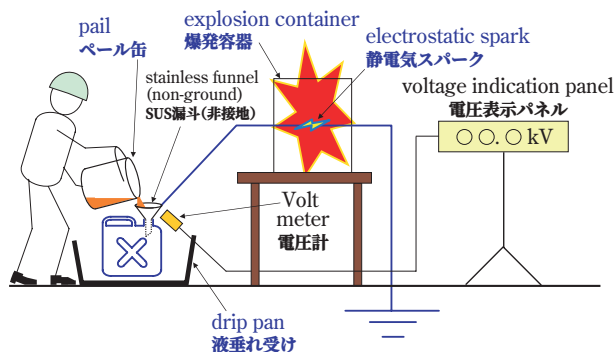


Fig. 9 An example of explosion training by static electricity
可燃性液体移し替え時の静電気帯電危険

果と静電容量から蓄積エネルギーを計算し、可燃性ガスの最小発火エネルギーと比較させることによって着火の理由も定量的にわかりやすく説明している。

(ii) 粉じん爆発危険性

近年、化学工場内では原材料や中間体、製品を粉体で取り扱う工程の多様化や取扱量の増加とともに、粉じん爆発の潜在的危険性の増加が、懸念されるようになってきている⁴⁾。とはいえ、粉じん爆発を経験する機会はほとんどない。そこで、粉じん爆発が発生する様子を実際に確認することにより、受講者は、粉じん爆発で発生する閃光と爆発威力の大きさを直接体感することになる (Fig. 10)。また、受講者が自職場で取り扱っている粉体をサンプルとして使用することもあり、身近な物質の粉体の潜在危険性を直接再認識できる。



Fig. 10 An experiment of dust explosion
粉じん爆発実験

(iii) 混合危険

混合危険とは、2種以上の物質、主として液体が混合された場合に、混合熱が発生したり、ときには化学反応を伴い、発火爆発のような危険性が生じたり、原物質より危険性が増大することを言う⁵⁾。関東大震災の際の出火地点88ヶ所のうち69ヶ所がこの混合危険に由来するものであるともいわれており、最近では運転手や通行人ら23人が負傷した首都高速道路におけ

る過酸化水素積載タンク車の爆発など、混合危険は化学品の貯蔵や運搬も含めた取り扱いにおいて特に等閑視できない重要な問題である⁶⁾。そこで、体感実習では、安全を確保した上で過酸化水素と触媒を混合し、タンク車の事故での化学反応を再現している。本体感実習の実験設備を使用すれば、この事例に限らず様々な混合危険を安全に体感することも可能である。

FE体感研修の教育効果

本体感研修の教育効果について、集合研修後にとった受講者のアンケートと事後レポートの内容を解析した。以下その結果について述べる。

1. アンケート結果

アンケートは、研修前後の理解度の変化と研修に関する意見についてである。理解度評価は、研修前後でのレベルを1 (研修前：全く知識が無かった、研修後：まったく理解できなかった) ～5 (研修前：よく理解していた、研修後：よく理解でき、部下の教育や業務に応用できる) の5段階に分けて受講者が自己の理解度の段階がどう変化したかを評価したものである。研修前後における理解度段階の変化の平均値をTable 1に示す。結果として、管理社員および一般社員 (技術スタッフ、監督者) の「静電気・ガス爆発」、「混合危険・熱安定性」、「着火・燃焼性、粉じん爆発」に関する理解度上昇の平均値は、1.7～1.9であり、それぞれの危険性に関する知識の習得が確実に進んだと実感していることを確認することができた。また、研修に対する受講者の意見の一部を紹介するが、研修後の安全に対する意識の向上や、研修に体感実習を組み込み座学の内容とマッチさせることで知識をスムーズに習得できたという実感も確認することが出来た。

Table 1 Mean value of each categories' knowledge step-up by self estimation after the FE Training
研修前後における理解度段階の変化平均値

	Managers 管理社員	Specialists 技術スタッフ 監督者
Electrostatic hazard 静電気		
Gas explosion ガス爆発	1.7	1.8
Incompatible hazard 混合危険		
Thermal stability 熱安定性	1.7	1.9
Ignitability and combustibility 着火・燃焼性		
Dust explosion 粉じん爆発	1.7	1.8

- ・通常「危険性」については、机上でしか学ばないのでイメージが明確でないが、反応の様子など実際に体感してイメージが鮮明になり非常に良かった。
- ・体感実習は、視覚的、感覚的に経験できるため、非常にわかりやすかった。
- ・本研修の体感で学んだ内容は、現場で安全に運転する上で非常に重要な知識&経験であると強く感じる。本研修で得た知識と経験を活用し、今後も安全・安定操業できる職場を目指す。
- ・座学と体感実習がうまくマッチングしており、非常に理解しやすかった。

2. 事後レポート

事後レポートについては、研修で得た知識、体験を各自の職場の安全性を確保する上で、受講者がどのカテゴリーの危険性に特に注目していく必要があると感じているかを解析した (Fig. 11)。その結果、管理社員および技術スタッフ、監督者共に「静電気」の危険性の注目度が最も高いことがわかった。静電気は目視で確認することが困難な現象であるが、研修を通じて実感し、知識を充実させたことで、今までと違ってより積極的に対応し、職場の安全を確保していこうという受講者の意識の高揚を感じ取ることが出来た。

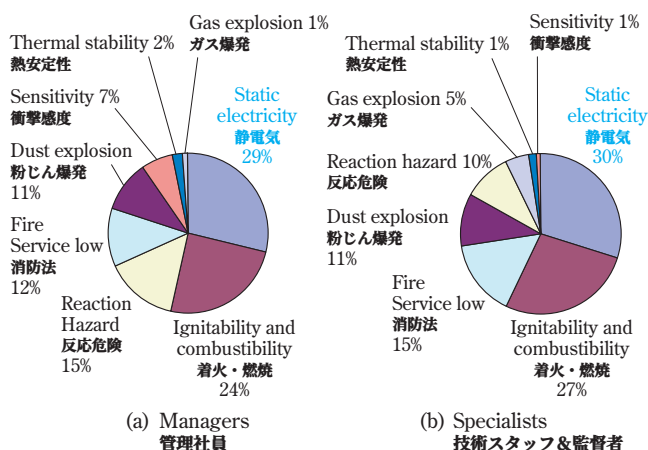


Fig. 11 Percentage of the follow-up report categories by managers and specialists
各種カテゴリーにおける危険性注目状況

3. 職場の潜在危険性の発掘と防災情報の水平展開

研修を受けたある受講者から、職場の粉体の取り出し作業において、使用している掻き出し器具からの静電気放電により着火する危険性がないか相談があった。これは、体感研修を受講したことにより、危険に対する感受性が高まった結果、職場に存在する潜在危険性に注目した好例であるといえる。相談を受けた安全工学研究室の課員は、本人自らが問題

を考え、評価 (実験) して解決することが、真のレベルアップに繋がると考え、その受講者と共に実験にて静電気評価を行った。その結果、相談された作業ではトラブルが発生する危険性が低いことを結論づけることが出来た。この例のように、受講者がFE体感研修を通じて体得した知見を活用して担当職場の生産現場や研究室の状況を改めて見直し、安全工学研究室へ相談することで、必要な対策の提言や情報の全社および関係会社への水平展開を、より効果的に行うことができると考える (Fig. 12)。また、体感研修が工場・研究部門と安全工学研究室との連携を更に強化し、より効果的な潜在危険性の発掘と防災対策の実施に繋がり、レスポンス・ケア活動の活発化とその高揚に寄与するものと考えている。

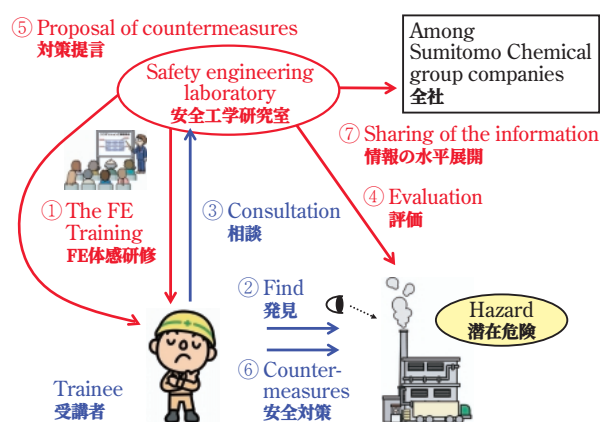


Fig. 12 The effect acquired from the FE Training
FE体感研修による効果

今後の課題と進め方

FE体感研修は、2007年1月から開講し、2007年度末の時点で計341名の社員が受講した。しかし、エビングハウスが提唱したように、人間は忘れやすい生き物であり時間と共に記憶が薄れていく⁷⁾。FE体感研修の受講者についても、体感研修で得た感受性や知識が時間と共に薄れていくであろう。したがって、受講者がこれらを更新して高いレベルで保持するために、本FE体感研修は、5年に一度の頻度で繰り返す予定である (Fig. 13)。また、より効果的な研修を行うためには、現場で起こりうるさまざまな危険性について安全に体感することが可能な教材をさらに充実させることが重要である。そのためにも、適宜体感教材のブラッシュアップを行っていく予定である。

今後も、当社および関係会社の安全を確保するために社員および関係会社社員が、保安防災に関する高い知識と感受性を維持できるように計画的にかつ遅滞なくFE体感研修を運営していく予定である。

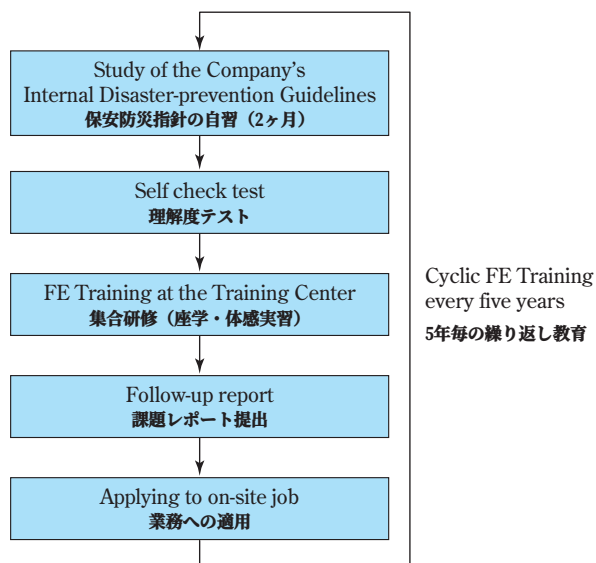


Fig. 13 The Cyclic Experiential FE Training for the training plan
FE体感研修の今後の進め方

引用文献

- 1) 住友化学(株), “CSRレポート 2008”, p.24,25.
- 2) 田代 宏, 安全と健康, 8 (1), 26 (2007).
- 3) 住友化学(株), “環境・安全レポート2003—住友化学のレスポンシブル・ケア—”, p.22.
- 4) 榎本 兵治, “粉じん爆発—危険性評価と防止対策—”, オーム社(1991), p.3.
- 5) 前澤 正禮, “概説 安全工学”, 共立出版(1973), p.92.
- 6) 松井 英憲, 安藤 隆之, 熊崎 美枝子, 安全工学, 41 (2), 114 (2002).
- 7) ヘルマン・エビングハウス, 宇津木 保 (訳), “記憶について—実験心理学への貢献—”, 誠信書房(1978).

PROFILE



丸野 忍

Shinobu MARUNO

住友化学株式会社
生産技術センター
研究員

残留農薬分析の新しいシステムとその方法

住化テクノサービス(株) 環境科学センター
瀧本 善之 長澤 悟

はじめに

食の安全や信頼性確保のために、厚生労働省から2003年5月30日に「食品衛生法等の一部を改正する法律」が公布された。この法律改正により、食の安全面では、残留農薬基準の設定された農薬が基準値を上回る食品に対し流通を禁止したネガティブリスト制度から、残留農薬基準値の設定されていない農薬に一律基準が設定され、残留農薬基準及び一律基準を上回る食品の流通を禁止するポジティブリスト制度に2006年5月29日から移行した。一方、食の信頼性の面では、農林水産省を中心にトレーサビリティの普及に向けた活動が進められており、食品の生産、加工、流通等が記録され、追跡できるようになってきた。

このように食品に対しては、トレーサビリティから散布された農薬の情報が得られ、更にその農薬の作物毎に設定された基準値と、実残留量とを比較すれば、流通の可否が判定できることになる。この状況は、今までのように散布された農薬の情報がなく、日本で登録された農薬原体の229種を、又ポジティブリスト制度導入で海外食品をも対象とした約400種類の農薬を、一斉に分析する多成分同時分析法を、必ずしも適用する必要がないことを意味する。

住化テクノサービス(株)では、GLP生態毒性試験や作物残留分析で要求される微量分析測定技術と共に原体・標品の純度分析技術を基に、上記状況変化に対応し、残留農薬分析の新しいシステムとその方法を開発したので、概要を紹介する。

農薬の残留分析の概要

農薬の残留分析では、通常、ppm (mg/kg) を下回る農薬を対象とするため、取り扱う農薬の絶対量がマイクログラム以下と微量であること、逆に大量に存在する夾雑物との分離・精製操作が必要である

こと及び操作の妥当性を検証することを特徴としており、残留量を測定するためには、1. 抽出、2. 精製、3. 定性・定量分析、4. 回収試験の操作を実施する。以下には非極性農薬の例を述べる。

抽出に当たっては、農薬が溶解し易く、作物組織に浸透する溶媒を選ぶが、水分含量の高い作物(野菜や果実等)には、水と親和する溶媒、例えば、アセトン、アセトニトリルやメタノールを用いる。水分含量の低い穀類等では、水で膨潤化した後、上記の溶媒を使用することが多い。

農薬を抽出した液から、水溶性夾雑物と水を分離するために、非極性溶媒で分液し、溶媒を濃縮する。

濃縮残渣には、脂質や色素等の極性の低い夾雑物が残存しており、定量の妨害となるため、シリカゲル、グラファイトカーボンやイオン交換樹脂を詰めた固相カラムで精製する。

分析にあたっては、定性分析するためのクロマトグラフィによる夾雑物との分離と、定量分析するための微量検出器とを統合したガスクロマトグラフ(GC)や高速液体クロマトグラフ(HPLC)が測定に用いられる。GCの検出器として、炎光光度型検出器(FPD; リンやイオウを検出)やアルカリ熱イオン検出器(FTD; リンや窒素を検出)、電子捕獲型検出器(ECD; 電子吸引基を検出)、質量分析計型検出器(MS; 分子イオンやフラグメントイオンを検出)、又HPLCでは、紫外分光光度計検出器(UV; 紫外吸収物質を検出)、蛍光光度計検出器(FL; 蛍光物質を検出)、MS(-MS)が、対象農薬の構造と性質にあわせて選択される。

分析法の妥当性を判断するために、既知量の対象農薬を抽出前に添加し、操作を経て検出された量を測定し、添加量との比率(回収率)を算出する。この回収試験では、操作中の対象物質の損失、分析上の妨害や抽出物によるその他の影響(Matrix effect)、

例えば、GC注入時の気化阻害や検出器でのイオン化の増減等、を調べることになる。それらを解決し、回収率が70–120%の範囲であれば、分析法として許容され、添加量の下限量が、定量限界となる。通常、0.01ppm以下の定量限界が要求される。一斉同時分析法の場合、回収率は50–200%で、定量限界は0.01ppmである。これらの厚生労働省から公表（「厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知、食安発第1129002号」（平成17年11月29日））されている個別分析法と一斉の分析法の概要例をFig. 1aとFig. 1bに示す。

Homogenized sample (20g)
 | Blending 2 times with acetone (100mL and 50mL) and filtration
 Filtrate
 | Concentrating to remove acetone
 Aqueous solution
 | Shaking 2 times with ethyl acetate/hexane (1/4) with NaCl-saturated solution
 Organic solvent layer
 | Concentrating
 Concentrate
 | Cleaning with silica gel column and concentrating
 Concentrate
 Determination with GC-FPD

a. Schematic single (MEP) method

Homogenized sample (20g)
 | Blending 2 times with acetonitrile (50mL and 20mL) and centrifuging
 Supernatant
 | Partitioning between acetonitrile and water in the presence of NaCl
 Acetonitrile layer
 | Concentrating
 Concentrate
 | Cleaning with ENVI-Carb/LC-NH2 column and concentrating
 Concentrate
 Determination with GC-MS

b. Schematic multiresidue method

Fig. 1 Official residue analytical procedures

残留農薬分析の新しいシステムとその方法

トレーサビリティによる散布農薬とその作物での農薬の基準値と実際の残留量とを比較すれば、商品の流通の可否が判定できるため、住化テクノサービス(株)

では、操作の簡略化と回収試験の不要さを併せ持つ新たな分析システムとして以下の分析法を考案した。

分析用試料の必要量を遠心管に秤量後、 ^2H (d体) 又は ^{13}C で標識した対象農薬を、基準値となるように添加し、アセトンで抽出し、その上に少量のヘキサンを加え農薬を転溶・濃縮し、ヘキサン層をGC-MSに注入する (Fig. 2参照)。

Homogenized sample (10g)
 | Shaking with acetone (20mL)
 | Addition of hexane (10mL) and NaCl, and shaking
 | Centrifuging
 Supernatant
 Determination with GC-MS

Fig. 2 Schematic residue analytical procedures by the proposed system

非標識体と標識体からなる標準溶液をMSに注入し、特徴的な非標識体の質量 (m/z) と標識体のそれ ($m/z + d$ の数) を選択後、基準値相当の標識体に対する非標識体の面積比を基に、抽出液から得られるそれらの面積比とを比較して、基準値以上か未満かを判定する。

Fig. 3には、MEP (フェニトロチオン) のキュウリでの基準値0.2ppm相当の標識体MEP-d6を添加した場合の例を示した。MEPの特徴のある $m/z = 277$ と d6標識体の $m/z = 283$ ($277 + 6$) を選択し、標準液 (Fig. 3a) と抽出液 (Fig. 3b) のクロマトグラムから、キュウリの残留量は基準値未満であると簡単に判定できる。なお、農薬の特定のために、二つ以上のイオンを選択するが、このキュウリの例では、親イオンのみを図に示した。

この新しいシステムでは、分析操作を通して、標識体为非標識体と同じ挙動をするために、回収試験が不必要であり (即ち回収率、真度/Truenessは、定量誤差による若干のバラツキがあるものの、常に100%と考えられるため)、しかも短時間で結果が得られることに特徴がある。又、MSの選択イオンの切り替えにより、精製操作が省略できることに加え、多数の剤の同時分析が可能であり、残留基準値の1/10未満を目的とする場合には、それに相当する量を添加することにより、上記と同様に容易に分析できる。

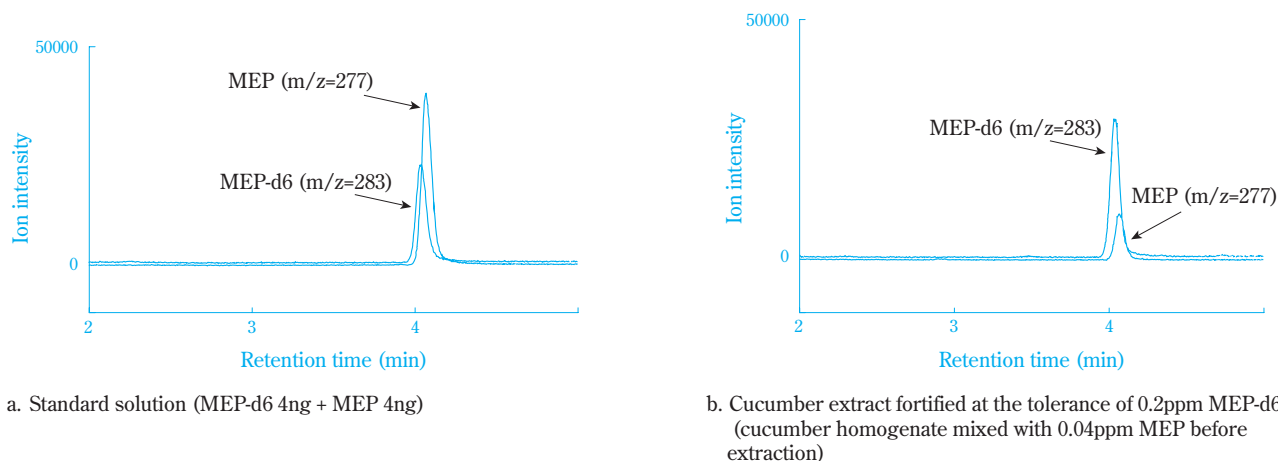


Fig. 3 GC-MS (SIM) chromatograms

Table 1 Critical Comparison of the proposed method with the official ones

Item	Proposed method	Official methods	
		Single residue	Multi residue
Residue	Single and multi residue	Single residue	Multi residue
Target pesticide	To be known	To be known	Not to be known
Extraction, Partition and concentration procedures	Addition of a labeled standard (an internal standard) before extraction. Simple and short system. In one vessel	Step by step system	
Determination	GC-MS (HPLC-MS)	GC-FTD, -ECD, HPLC-UV	GC-MS (HPLC-MS)
Specificity	High, > 2+2 (labeled standard) selected ions	Low, due to detector selectivity	High, > 2 selected ions
Sensitivity	High	High	High
Trueness	Very high due to presence of an internal standard	Depending on recovery rate	
Matrix effect	Neglected by an internal standard	Yes, evidenced by the recovery test	
Standard	Analytical standard Labeled with deuterium or ^{13}C	Non-labeled analytical standard	
Validity study	Unnecessary	Recovery test	
Total analytical time	Hours	Days	Weeks

公定法と新しいシステムとの比較

個別の農薬の公定分析法や一斉同時分析法と新しいシステムの分析上の比較をTable 1に纏めた。

新しいシステムでの特徴は、対象農薬の標識体があれば、数十分程度の短時間で、精度良く分析が終了できることにある。

おわりに

本技術内容については、特願2004-264936で特許査定が終了したため、住化テクノサービス(株)では本システムを、短い期間で収穫から市場へ出回る作物に対しても、短時間で合否判定できる有効な分析方法として活用し、残留農薬の消費者への安全と安心を向上させたいと考えている。

外部表彰受賞紹介

◆2007年度 日本プロセス化学会 優秀賞 (JSPC Award for Excellence 2007)

精密化学品研究所

池本 哲哉

精密化学品研究所

渡邊 要介

精密化学品研究所

友川 淳一

精密化学品研究所
(現職：精密化学業務室)

川上 武彦

精密化学品研究所

上北 泰生

精密化学品研究所

栗本 勲

業 績

「抗エイズ薬共通中間体の実用的製造法の開発」

近年注目を集めている有機分子触媒に着目し、安価で環境にもやさしいL-プロリンを用いた直接的不斉交差アルドール反応を鍵反応に利用することにより、これまで工業的な合成が困難であった抗エイズ薬の共通中間体 (3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ [2,3-*b*]フラン-3-オールの実用的な製造法を開発した。



Tetsuya IKEMOTO



Yosuke WATANABE



Junichi TOMOKAWA



Takehiko KAWAKAMI



Yasuo UEKITA



Isao KURIMOTO



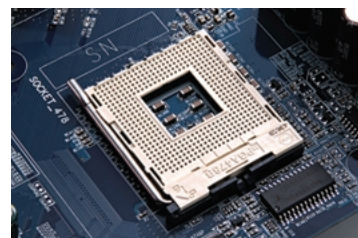
スーパーエンジニアリングプラスチック

スミカスーパー®LCP, スミカエクセル®PES

住友化学(株)では、耐熱性、強度、電気特性、加工性等に優れた高機能のエンジニアリングプラスチックを開発・販売しています。

当社の、液晶ポリマー スミカスーパー®LCP と ポリエーテルサルホン(PES) スミカエクセル® は、難燃剤を使用せずに高度の難燃性を実現している材料です。また、スミカスーパー®LCP は、鉛フリーハンダにも対応できるため、環境対応の観点からも優れた材料として市場から高く評価されています。

住友化学(株)のスーパーエンジニアリングプラスチックは、このような特徴を生かして、電子・電気部品から自動車や航空機まで、私たちの身のまわりのさまざまな分野で広く用いられています。



CPU用コネクタ



プロジェクターランプホルダー
(プラスビジョン(株) 殿ご提供)

コンタクト先:

住友化学株式会社 電子部品材料事業部 (筑波)

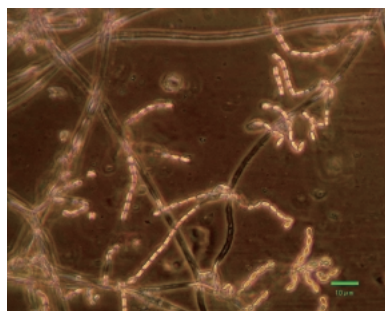
カスタマーサポートセンター

〒300-3294 茨城県つくば市北原6

TEL: 029-864-4177

FAX: 029-864-4745

微生物殺虫剤 ゴッツA®



ペキロマイセス・テヌイペスの分生子



タバココナジラミ(幼虫と蛹)の
ペキロマイセス・テヌイペス菌感染
死亡状況

ゴッツA®は、日本国内の土壌より分離された昆虫病原性糸状菌ペキロマイセス・テヌイペス (*Paecilomyces tenuipes*) の分生子を有効成分とする新規微生物殺虫剤で、施設栽培における難防除害虫コナジラミ類に対して高い殺虫効果を有します。2008年6月、出光興産(株)と共同にて新規殺虫剤として農薬登録を取得するに至りました。

本剤は水に溶かしやすい製剤となっており(オイルフロアブル剤)、500倍から1000倍に水で希釈した後、コナジラミが生息する葉裏を中心に散布することにより、ペキロマイセス・テヌイペスの分生子がコナジラミ体表に付着、発芽した後、表皮から侵入して体内で増殖することによって、コナジラミを死亡させます。

ゴッツA®は、①微生物を利用した殺虫剤であること、②作物や人畜に対する安全性が高いこと、および③ツヤコバチ類、ハナカメムシ類、テントウムシ類等の天敵昆虫に対する影響が少ないこと、が確認されており、総合的病害虫雑草管理(IPM、Integrated Pest Management)に適合した薬剤です。

コンタクト先:

住友化学株式会社 アグロ事業部 お客様相談室

〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1

ナビダイヤル: 0570-058-669

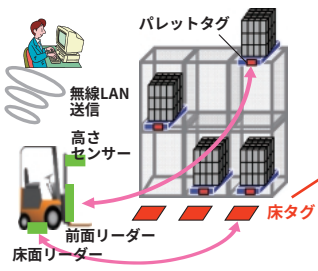
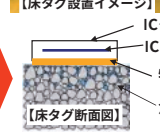
農業支援サイト i-農力: <http://www.i-nouryoku.com/>



ゴッツA® 製品ボトル(500mL)

先進物流をデザインする

RFID (ICタグ) を活用した新しい物流管理ソリューション

ICタグを使用した倉庫ロケーション管理					
●床、パレットに取り付けたICタグをリーダーで読み取り、PCで一括管理します。 ●フォークリフトはデータに基づき所定の製品に簡単にアプローチできます。  無線LAN送信 高さセンサー 前面リーダー 床面リーダー	●床タグ製品特徴 ・フォークで踏んでも壊れない。 ・作業を止めずに床面へ敷設が可能。  【床タグ設置イメージ】  ICタグ保護材 ICタグ (内包) 特殊粘着剤 倉庫床面 【床タグ断面図】				
●効用 <table border="1"> <tr> <td>出荷ミス防止</td> <td>作業時間短縮 入力ミス防止</td> <td>製品を探し回る手間なし</td> <td>平常時の棚卸しが必要</td> </tr> </table>	出荷ミス防止	作業時間短縮 入力ミス防止	製品を探し回る手間なし	平常時の棚卸しが必要	ミス撲滅, コスト削減の実現!
出荷ミス防止	作業時間短縮 入力ミス防止	製品を探し回る手間なし	平常時の棚卸しが必要		
当社の取り組み ●通い箱、パレット、フレコン、ドラム缶等へのICタグ設置により、物流部材や製品の管理のカスタマイズ対応をしております。 ●ICタグ設置には当社の接着、粘着技術を用いて想定されるあらゆる環境下に適応させます。	物流でお悩みの方々へ ●お客様それぞれに適したソリューションをご提案致します。是非下記にお問い合わせ下さい。 コンタクト先：住化ケムテックス株式会社 新規開発部 〒554-8558 大阪市此花区春日出中3-1-98 TEL：06-6466-5146 FAX：06-6466-5457 URL：http://www.sumitomo-chem.co.jp/chemtex/ 共同開発社名：株式会社MTI（日本郵船100%子会社）				

NBR ラテックス サイアテックス®

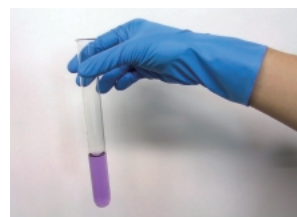
ゴム手袋用 サイアテックス® NK-224

医療・電子産業・食品産業などをはじめ、様々な分野で使い捨てゴム手袋が使われています。一昔前は、ゴム手袋と言うと、ほぼ100%が天然ゴムラテックスから作られていました。しかし、天然ゴムに含まれるタンパク質由来のI型（即時型）アレルギー問題があり、他の素材への切替が徐々に進んでいます。NBR（アクリロニトリル・ブタジエンゴム）ラテックスもその一つとして注目を集めています。

サイアテックス®NK-224はこのようなゴム手袋用に開発されたNBRラテックスであり、下記の特長を持つことで好評を頂いております。

■柔軟な触感と優れた強度 ■優れた耐油性・耐薬品性 ■高白色度 ■低臭気

衛生意識の高まりなどから、今後もゴム手袋の生産量は増加するものと思われます。



化粧パフ用 サイアテックス® NK-301

化粧人口の増加に伴い、化粧用パフの消費量も増加しています。パフの素材としては、NBR以外にも天然ゴム、SBR（スチレン・ブタジエンゴム）、ポリウレタンなどがありますが、NBRラテックスはその優れた耐化粧品性・耐油性という特長により需要を伸ばしています。

男性にはイメージしにくいかもしれませんが、パフにも色々な要求物性があるものです。

■触感 ■耐油性・耐水性 ■強度 ■硬度 ■低臭気

これらの要求物性を満たすよう開発したNBRラテックスがサイアテックス®NK-301です。

これからも消費者の皆様の要求を満足させるべく、日々開発に努めてまいります。



コンタクト先：日本エイアンドエル株式会社 ラテックス事業部 機能材部
〒541-8550 大阪市中央区北浜4-5-33（住友ビル） TEL：06-6220-3693 FAX：06-6220-3697

「デバイス開発センター」を設置

当社はこのほど、高効率で高精細の高分子有機ELデバイスの製造技術を開発することを目的に、愛媛工場に「デバイス開発センター」を設置いたしました。「デバイス開発センター」には、印刷、電極形成、封止、パターニングなどデバイス製造に必要な各工程の設備を導入し、100%子会社であるケンブリッジ・ディスプレイ・テクノロジー社（以下「CDT社」）で開発したデバイス製造に関わる基本技術を活用して、有機ELデバイスの実用的な製造技術を確立してまいります。当社は、この「デバイス開発センター」の活用により、顧客との共同開発を一層加速していく考えです。

当社は、1989年、他社に先駆けて高分子有機ELの開発を開始し、2001年に高分子有機EL開発のパイオニア企業であるCDT社と技術協力契約を締結いたしました。2005年にはCDT社と合弁会社 サメイション(株)を設立、さらに2007年にはCDT社を完全子会社化し、事業化に向けた取り組みを加速しています。このたびの「デバイス開発センター」の設置にあたりましては、デバイスデザイン、素子技術、工業的生産技術などのCDT社が有するデバイス製造に関するプロセス技術や、サメイション(株)の最新の発光材料技術、そして当社がこれまで蓄積してきたカラーフィルターをはじめとする情報電子化学分野におけるエンジニアリングや製造ノウハウなど、3社の持てる技術を最大限に融合、活用することで、実用的なデバイス製造技術の確立を目指してまいります。

現在、市場では低分子型の有機ELの実用化が先行しておりますが、高分子型の有機ELは、インクジェットなど溶液系のプロセスを用いて発光層を成膜することによりデバイスの大型化への適用が可能であり、コスト競争力にも優れています。当社は、今後、有機EL市場の拡大にともない、こうした高分子型の強みがより一層発揮されていくものと考えており、「デバイス開発センター」における製造技術の確立により、高精細でかつ大型の高分子有機ELディスプレイの本格的な市場展開を、早期に実現してまいります。



「FPD International 2008」に出展

10月29日～31日の3日間、パシフィコ横浜にて「FPD International 2008」（主催：日経BP社、共催：SEMI）が開催されました。本展示会は、大手フラットパネルメーカーを始め、部品・部材、製造・検査装置メーカーなど、フラットパネルディスプレイ関連各社が出展する業界最大の総合展示会です。

当社も、例年同様、液晶ディスプレイ部材のトータルサプライヤーとしての技術開発力と、日本、韓国、台湾、中国、ポーランドに製造・研究拠点を展開するグローバルネットワーク、有機ELをはじめとする新技術をアピールすべく、出展いたしました。情報電子化学部門に属する4事業部のほか、東友ファインケム(株)、サメイション(株)、CDT社などの国内外の関係会社の出展協力を得て、住友化学グループとしての大規模な展示を行いました。



「TAKE ACTION! 2008」キャンペーンに協賛 ～コンゴ民主共和国でオリセット® ネットを無償配布～

今年は5月に横浜市でアフリカ開発会議（TICAD IV）、7月に北海道洞爺湖町で主要国首脳会議（北海道洞爺湖サミット）など、地球温暖化対策やアフリカ支援の取り組み等について話し合われる重要な国際会議が開催された年で、それらの問題に対する人々の関心も高まりました。こうした中で、当社は元サッカー選手の中田英寿氏が中心となり立ち上げた「TAKE ACTION! 2008」キャンペーンに協賛しました。このキャンペーンは、世界の注目が日本に集まるこの機会に、環境問題や貧困問題、医療・教育問題など、現代社会が抱える様々な問題に関して、一人ひとりが自ら「なにかできること、ひとつ」を起こすきっかけとなることを目的に実施されたものです。

メインイベントとして、6月7日には「+1 FOOTBALL MATCH」（プラス・ワン・フットボール・マッチ）が横浜市の日産スタジアムで開催されました。当日は、約6万3,000人が観戦する中、中田英寿氏を中心とする「JAPAN STARS」チームと、このイベントのために海外から駆けつけた選手からなる「WORLD STARS」チームが対戦し、試合の様子はメディアで幅広く取り上げられました。当社は、スタジアム前の広場で、オリセット® ネット※を通じたアフリカ支援を紹介するブースを出展し、多数の方にご覧いただきました。

また、試合前日に開催された「チャリティーガラ」で行われたオークションでは、約2,900万円が集まり、国連児童基金（UNICEF）に寄付されました。寄付金は、コンゴ民主共和国におけるマラリア予防のプロジェクトの資金として活用されます。当社はこの趣旨に賛同し、UNICEFに10,000張りのオリセット® ネットを寄付することといたしました。

コンゴ民主共和国では年間20万人もの人々がマラリアにより命を落としています。このプロジェクトでは、最も死亡率の高い地域のひとつである、北部キブ州のムトゥアンガで、「TAKE ACTION! 2008」キャンペーンからの寄付金による約36,000張に、当社の寄付10,000張を加えた、合計約46,000張のオリセット® ネットが無償で配布される計画です。

当社は、オリセット® ネットの生産体制を強化するとともに、関係諸機関との連携も図りながら、今後もマラリア予防の取り組みを積極的に支援してまいります。

※マラリア予防用に防虫剤を練り込んだ蚊帳。練り込まれた薬剤が徐々に染み出るため防虫効果が5年以上持続します。



「+1 FOOTBALL MATCH」にて

「国際光触媒展2008」に出展

10月8日～10日の3日間、東京ビッグサイトにて「国際光触媒展2008」（主催：光触媒工業会、東京ビッグサイト）が開催され、当社も出展いたしました。

当社は、素材メーカーとして長年培ってきた無機粉体生産、金属酸化物合成、材料開発等の技術をベースに、可視光型の光触媒を開発し市場展開しています。今回の展示会では、これまで行ってきた実際の生活環境に近い条件での収集データなどを示して光触媒の具体的な効果への理解を得ながら、当社既存品の約5倍の活性を示す高性能タイプの製品をアピールいたしました。本製品はVOC分解をはじめ、複合化した生活臭などの脱臭に高い効果を示すことが確認されています。

さらに、当社は、可視光型光触媒だけでなく紫外光型光触媒も保有し、製品ラインアップの充実とともに各々の技術の融合による技術面での深化も図っており、これまで進めてきた内装領域への展開に加え、外装領域での展開も図りながら、一段と事業を幅広く展開してまいります。



基礎化学品研究所

(愛媛県新居浜市)

基礎化学部門の
事業強化に寄与する

基礎化学品研究所は愛媛県新居浜市の当社愛媛工場内に立地し、1994年4月の事業部門制への組織改正に当たり、基礎化学部門に所属する研究所、「基礎化学品研究所」として発足いたしました。2001年7月には当時 高槻地区（大阪府）に駐在していた高分子応用グループ、筑波地区（茨城県）に駐在していた高純度アルミニウム部隊を統合し現在に至っています。

基礎化学品研究所の研究分野と研究体制

基礎化学品研究所が担当する研究分野は触媒－有機合成－無機材料－高分子材料－高分子加工と幅広い分野にわたっており、研究所における研究グループ構成は下図に示す如く合成化学グループ、無機材料グループ、高分子グループ、分析物性グループとなっています。



基礎化学品研究所 研究分野構成

合成化学グループはラクタム、MMAモノマー、塩酸酸化等の触媒開発及び反応技術とアニリン系化合物、メチオニン、農業中間体等の有機合成技術を生かした新規の製品開発を行っています。

無機材料グループは水酸化アルミニウム、アルミナ、高純度アルミナ等のアルミナ系製品の粒子径形状制御技術、表面処理技術、アルミニウム、アルミナ等の高純度化技術により、環境浄化、情報通信、エネルギーセーブなどに機能を発揮する高性能無機材料の開発を進めています。

高分子グループはMMA樹脂を主に重合技術、シート成形技術、フィルム加工技術、表面コート等表面処理技術を用いることにより、MMA材料の開発とシート、フィルム等の機能製品の開発を進めています。

分析物性グループは前述の3グループと一体となって最新の有機、無機微量分析技術、表面構造解析技術

等を駆使し研究開発を促進しています。また、根本的に課題を解決するため開発ステージに応じた分析方法の開発、確立を行っています。



基礎化学品研究所

開発方針

基礎化学品研究所では、新事業の創世を意識しながら、現事業の競争力を強化することを基本方針に研究開発に取り組んでいます。現事業の競争力強化のために重点テーマに集中し、時間軸とターゲットを明確にして研究開発のスピードアップに努めています。また、早期事業化のため開発の初期段階から、生産技術センター、工場と一体となった開発を行い、研究成果の早期・確実な実現に取り組んでいます。当研究所の研究領域は、前述の如く非常に幅広い分野にわたっており、異なる分野の技術融合や複合化によって世界に通用する新しい技術開発を目指しています。そのため幅広い分野で、所内各研究グループ間だけでなく、有機合成研究所、筑波研究所等の社内他研究所とも協業を進めています。また社内だけでなく国内外の大学及び各種研究機関とも将来を見据えた新技術の発掘、開発にも取り組んでいます。

国内事業所所在地
○ 本社・支店
● 工場・研究所



農業化学品研究所

(兵庫県宝塚市)

社会に貢献する 新製品・新技術を創出する

住友化学(株)の農業化学部門は、農業の生産性向上を目的として、農薬、肥料、飼料添加物、農業用資材等を用いた総合的かつ多角的なアグリビジネスを展開しています。中でも農薬については、世界の110カ国以上の国で食糧の安定生産に貢献しています。農業化学品研究所は農業化学部門の研究開発拠点として設立以来、農業用および家庭防除用の殺虫剤分野で、数多くの大型商品を開発してきました。さらに除草剤、殺菌剤、あるいは、植物の生長調節剤といった新農薬の開発にも注力しています。また、こうした農薬の研究開発研究を通じて培った栽培技術や植物バイオテクノロジーなどを駆使した種子・苗・農業資材の開発など、総合的なアグリビジネスの研究開発拠点となっています。



農業化学品研究所玄関

農業化学品研究所沿革と開発製品

農業化学品研究所は、1955年に大阪工場春日出地区で農業事業部研究部として誕生し、1971年に当地区に移転しました。以来、一貫して当社ライフサイエンス分野の研究開発拠点の一つとして、農化部門の事業を支える商品群を生み出してきました。2000年にはバイオ研究組織の改変に伴い、旧生命工学研究所のアグリバイオ研究を引き継ぎました。また、2004年以降、住化武田農薬(株)農業科学研究所との統合を段階的に進め、2007年には完全統合し、今日に至っています。現在当地では、当社および関係会社5社が研究開発活動に従事しています。

この間、農業用殺虫剤 スミチオン®、スミサイジン®、スミアルファ®、果樹・蔬菜用殺菌剤 スミレッ

クス®、昆虫成長制御剤 ラノー®をはじめとする農薬や、バーパースリン®、プラル®等、家庭防除用分野で多くの研究成果を生み出してきました。近年では、全く新しい作用性を有する野菜用殺虫剤 プレオ®、蚊に対する高活性と揮散性を特徴とする エミネンス®/スミワン®、衣料用防虫剤 フェアリテール®、農薬入り被覆配合肥料 楽一®等を開発、上市しています。さらに、石油化学品研究所や当社のグループ会社である住化ライフテック(株)との共同研究により、殺虫剤を練りこんだ蚊帳 オリセツト® ネットを開発し、アフリカを中心とするマラリア撲滅活動に大きな進歩をもたらしています。

研究所運営方針

農業化学品研究所は現中期計画運営方針スローガンとして「コア技術の革新と新技術への挑戦をとおり、農業科学・生活環境科学分野の研究開発における世界のフロンランナーを目指す」を掲げ、「スピード」、「差別化」、「付加価値」をキーワードに研究成果の早期達成を目指しています。当研究所は、最新の技術の評価、導入した開発候補化合物の新規母核探索力、構造展開力を強化し、そして、消費者ニーズ、市場・規制動向、川下・周辺事業展開に適合した応用開発研究によって、世界の農業生産と生活環境の向上に貢献する新製品の継続的かつタイムリーな上市を目指しています。



空から見た農業化学品研究所

主な投稿論文・口頭発表

(2008年1月1日～2008年6月30日)

高 分 子 材 料

等間隔分岐ポリエチレンの結晶化挙動

野末 佳伸, 川島 康豊, 永松 龍弘, 細田 覚, K.Wagener*, E. Berda*, G. Rojas*, T. Baughman* (石油化学品研究所, *University of Florida)

第21回日本放射光学会・放射光科学合同シンポジウム(滋賀), 2008年1月12日～14日

リアクティブプロセッシングによる非相容系ポリマーアロイの構造制御と難燃性

森富 悟 (石油化学品研究所)

第19回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2008年6月3日～5日

加硫ゴム配合設計へのパラメータ設計の適用

皆葉 健 (石油化学品研究所)

第16回品質工学研究発表大会 (東京), 2008年6月25日～26日

農 業 化 学 関 連 製 品

Termiticidal Efficacies of Fenobucarb and Permethrin against Japanese Subterranean Termites *Coptotermes formosanus* and *Reticulitermes speratus* (Isoptera: Rhinotermitidae)

久保田 俊一, 庄野 美德, 水戸 信彰, 角田 邦夫* (農業化学品研究所, *京都大学)

日本環境動物昆虫学会誌, 19(1), 31(2008)

家庭用殺虫剤メトフルトリンの開発

氏原 一哉, 松尾 憲忠, 森 達哉, 庄野 美德, 岩崎 智則 (農業化学品研究所)

日本農薬学会誌, 33(2), 190(2008)

新農薬探索のための複素環化合物の合成法開発研究

実光 穰*, 河村 伸一 (農業化学品研究所, *農業化学品研究所 (現 東京農業大学))

日本農薬学会誌, 33(2), 181(2008)

Biological Efficacy of Metofluthrin, a New Pyrethroid Insecticide, Highly Effective against Mosquitoes

石渡 多賀男, 菅野 雅代, John Lucas*², 庄野 美德*¹

(農業化学品研究所, *¹生活環境事業部, *²Sumitomo Chemical (U.K.) plc)

4th Pan Pacific Conference on Pesticide Science (米国), 2008年6月1日～5日

Olyset® Net, a Long Lasting Insecticidal Net for Vector Control

庄野 美德*¹, 伊藤 高明*¹, John Lucas*², 石渡 多賀男 (農業化学品研究所, *¹生活環境事業部, *²Sumitomo Chemical (U.K.) plc)

4th Pan Pacific Conference on Pesticide Science (米国), 2008年6月1日～5日

The Effective Research on Pesticidal Liquid Formulations using the Organic Conceptual Diagram

上月 由美子 (農業化学品研究所)

CIPAC Symposium (ドイツ), 2008年6月10日

ウシ吸血性アブ類の殺虫剤感受性

岡本 央, 白石 昭彦*, 千保 聡, 中田 一英 (農業化学品研究所, *(独) 農業・食品産業技術総合研究機構 東北農業研究センター)

第61回北日本病害虫研究発表会 (山形), 2008年2月7日～8日

シロイヌナズナにおけるサイトカイニン受容体アンタゴニスト化合物の発見

荒田 勇登, 長澤 朝子, 采女 英樹, 中島 寛樹, 柿本 辰男*, 佐藤 良 (農業化学品研究所, *大阪大学)

第49回日本植物生理学会年会 (北海道), 2008年3月20日～22日

新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発 (受賞講演)

采女 英樹, 高延 雅人, 横田 篤宜*, 赤山 敦夫 (農業化学品研究所, *アグロ事業部)

日本農芸化学会2008年度大会 (愛知), 2008年3月26日～29日

イチゴ葉を摂食したハスモンヨトウ幼虫のBT剤に対する感受性低下の原因について

鈴木 岳*, 中西 和子*, 仲井 まどか*, 国見 裕久*, 諫山 真二 (農業化学品研究所, *東京農工大学)

第52回日本応用動物昆虫学会大会（栃木），2008年3月26日－28日

新規殺虫剤スピネトラムの作用特性

佐藤 直樹，石川 亮，藤本 博明（農業化学品研究所）
第52回日本応用動物昆虫学会大会（栃木），2008年3月26日－28日

家庭用殺虫剤メトフルトリンの開発（受賞講演）

氏原 一哉，松尾 憲忠，森 達哉，庄野 美徳，岩崎 智則（農業化学品研究所）
日本農薬学会第33回大会（奈良），2008年3月30日－4月1日

新農薬探索のための複素環化合物の合成法開発研究（受賞講演）

実光 穰*，河村 伸一（農業化学品研究所，*農業化学品研究所（現 東京農業大学））
日本農薬学会第33回大会（奈良），2008年3月30日－4月1日

新規屋内塵性ダニ防除剤アミドフルメト（パンダック®）

千保 聡（農業化学品研究所）
2008年度殺虫剤研究班研究集会（栃木），2008年4月17日

ナシ心腐れ症とナシ輪紋病に対するアビグリシン塩酸塩水溶剤の防除効果

新田 浩通*，森田 剛成*，木澤 悟，相馬 聖人（農業化学品研究所，*広島県立総合技術研究所 農業技術センター）
平成20年度植物病理学会（島根），2008年4月26日－28日

ナシ心腐れ症の防除効果にアビグリシン塩酸塩水溶剤の処理濃度と処理時期が及ぼす影響

森田 剛成*，新田 浩通*，木澤 悟（農業化学品研究所，*広島県立総合技術研究所 農業技術センター）
平成20年度植物病理学会（島根），2008年4月26日－28日

新規殺菌剤イソチアニル（ルーチン®）に関する研究第1報 イネいもち病等に対する作用特性

佐久間 晴彦*，小川 正臣，石川 亮，沢田 治子*（農業化学品研究所，*バイエルクロップサイエンス(株)）
平成20年度植物病理学会（島根），2008年4月26日－28日

新規殺菌剤イソチアニル（ルーチン®）に関する研究第2報 水田におけるイネいもち病に対する防除効果

小川 正臣，佐久間 晴彦*，沢田 治子*，石川 亮（農業化学品研究所，*バイエルクロップサイエンス(株)）
平成20年度植物病理学会（島根），2008年4月26日－28日

バリダマイシンAの作用機作としてのトレハラーゼ活性阻害能と抵抗性誘導能

石川 亮，有江 力*（農業化学品研究所，*東京農工大学）
日本農薬学会 農薬生物活性研究会 バイオサイエンス研究会合同シンポジウム（東京），2008年5月16日

「ピレスロイド系殺虫剤の発展と化学」“発明にコツはあるか”（企業の探索研究で成功するために）

松尾 憲忠（農業化学品研究所）
有機合成化学協会 東北支部「春の講演会」（宮城），2008年5月31日

各種土壌処理用シロアリ剤の効力とその特徴

久保田 俊一，竹林 禎浩，片山 泰之，長尾 真次郎，美馬 伸治（農業化学品研究所）
木材保存協会 第24回年次大会（東京），2008年6月2日

没食子酸エステルシロアリの喫食性に対する効果

森 達哉，久保田 俊一，庄野 美徳，松尾 憲忠（農業化学品研究所）

新規素材探索研究会第7回セミナー（神奈川），2008年6月6日

新規微生物殺虫剤S-1276FL（ゴッツA®）による施設野菜のコナジラミ防除

丸山 威，新田 英二，木村 晋也，齋藤 俊雄，木村 聡*（農業化学品研究所，*日本エコアグロ(株)）
第13回農林害虫防除研究大会（福岡），2008年6月26日－27日

半 導 体 関 連 製 品

Molecular Resists for EUV and EB Lithography

武元 一樹, 安藤 信雄, 枝松 邦茂, 李 榮濬, 高島 正之,
横山 宏幸 (情報電子化学品研究所)

SPIE Advanced Lithography (米国), 2008年2月24
日-29日

Hydrogen-Related Defects in InGaP/GaAs Hetero- junction Bipolar Transistors

山田 永 (筑波研究所)

*14th International Conference of Metalorganic Vapor
Phase Epitaxy* (フランス), 2008年6月1日-6日

EUVレジストの開発

安藤 信雄 (情報電子化学品研究所)

日本化学会第88春季年会 (東京), 2008年3月26日-
30日

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

液晶ディスプレイ向け高分子材料の最新動向 ~位相 差フィルムを中心として~

松岡 祥樹 (情報電子化学品研究所)

工業材料, 56(4), 33(2008)

Optical Characterization of Iridescent Wings of Morpho Butterfly using the High Accuracy Non- standard FDTD Algorithm

バナジー シャッシュォティー (情報電子化学品研究所)

*The 24th International Review of Progress in Applied
Computational Electromagnetics (ACES 2008)* (カナ
ダ), 2008年3月30日-4月4日

分子配向制御とエコロジー

田中 利彦 (筑波研究所)

横浜国立大学公開シンポジウム「分野横断的エコマ
テリアル開発の現状と課題」(神奈川), 2008年2月13
日-14日

高分子有機EL材料の開発と課題

大西 敏博 (筑波研究所)

高分子学会 高分子同友会 (東京), 2008年2月25日

LCD用光学フィルムの開発 -見やすいLCDを目指し て-

一木 直樹 (情報電子化学品研究所)

日本化学会第88春季年会 (東京), 2008年3月26日-
30日

高分子LED素子における電荷バランスとEL劣化

山内 掌吾, 山田 武, 大西 敏博 (筑波研究所)

有機EL討論会 第6回例会 (東京), 2008年6月13日-
14日

環 境 ビ ジ ネ ス 関 連 製 品

ダイオキシン類生物検定法「Ahルシフェラーゼアッ セイ」

横堀 尚之*, 松永 治之 (生物環境科学研究所, *(株)住
化分析センター)

エンバイオ, 44(6), 25(2008)

硝化細菌の高密度固定化

中村 洋介 (生物環境科学研究所)

環境浄化技術, 7(5), 36(2008)

有 機 合 成

3,5-ジメチルピラゾールを配位子とするPd-Au錯体の 合成と性質

木村 和豊*¹, 馬越 啓介*¹, 有川 康弘*¹, 大西 正義*¹,
石坂 昌司*², 喜多村 昇*², 三上 智司 (筑波研究所,
*¹長崎大学, *²北海道大学)

日本化学会第88春季年会 (東京), 2008年3月26日-
30日

インダゾールを配位子とする発光性白金錯体の合成と 性質

木村 和豊*¹, 馬越 啓介*¹, 有川 康弘*¹, 大西 正義*¹,
石坂 昌司*², 喜多村 昇*², 三上 智司 (筑波研究所,
*¹長崎大学, *²北海道大学)

日本化学会第88春季年会 (東京), 2008年3月26日-
30日

触 媒

Recent Advances in Immobilized Metal Catalysts for Environmentally Benign Oxidation of Alcohols

松本 努, 上野 雅晴*, Naiwei Wang*, 小林 修* (有機合成研究所, *東京大学)

Chemistry-An Asian Journal, 3, 196(2008)

Immobilization of Ruthenium in Organic-Inorganic Hybrid Copolymers: A Reusable Heterogeneous Catalyst for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen

松本 努, 上野 雅晴*, Naiwei Wang*, 小林 修* (有機合成研究所, *東京大学)

Chemistry-An Asian Journal, 3, 239(2008)

ニッケル触媒を用いるクロスカップリング反応

神川 卓 (有機合成研究所)

有機合成化学協会関西支部「有機合成のニュートレンド2008」(京都), 2008年2月7日-8日

有機-無機ハイブリッド型ルテニウム触媒を用いる酸素酸化反応の開発

松本 努, 上野 雅晴*, Naiwei Wang*, 小林 修* (有機合成研究所, *東京大学)

日本化学会第88春季年会 (東京), 2008年3月26日-30日

ニッケル触媒を用いたクロスカップリング反応の開発

神川 卓 (有機合成研究所)

京都大学グローバルCOEプログラム 化学研究所講演会 (京都), 2008年5月2日

化 学 工 学

Oxidative Dimerization of Phenol Based on Micromixing in Single- and Two-Phase Systems

大久保 尚人, 東村 秀之*¹, 前 一廣*² (生産技術センター, *¹筑波研究所, *²京都大学)

Industrial & Engineering Chemistry Research, 47(19), 7154(2008)

逐次反応を伴う気泡塔内気泡流の数値実験

島田 直樹, 斉木 理奈, 富山 明男* (生産技術センター,

*神戸大学)

化学工学会第73年会 (静岡), 2008年3月17日-19日

高 分 子 合 成

遷移金属錯体触媒を用いる芳香族ポリマーの精密合成

東村 秀之 (筑波研究所)

高分子, 57(3), 138(2008)

リビングアニオン重合によるマルチファンクショナルポリマーの開発

林 真弓 (石油化学品研究所)

第19回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2008年6月3日-5日

分 析 物 性 関 連

FAIMS-MS (High Field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry - Mass Spectrometry)

岡本 昌彦 (有機合成研究所)

化学と生物, 46(6), 376(2008)

結晶性高分子のシシケバブ構造形成機構

野末 佳伸, 木全 修一, 桜井 孝至, 笠原 達也, 山口 登 (石油化学品研究所)

未来材料, 8(2), 22(2008)

中性子散乱法を用いた射出成形ポリプロピレンの固体構造評価

桜井 孝至, 木全 修一, 野末 佳伸, 笠原 達也, 山口 登 (石油化学品研究所)

成形加工, 20(3), 181(2008)

射出成形PPにおける2D-SANS像に関する検討

~2D-SANS Pattern Observed Injection Molded Isotactic Polypropylene~

桜井 孝至, 野末 佳伸, 木全 修一, 笠原 達也, 山口 登, 遠藤 仁*, 柴山 充弘* (石油化学品研究所, *東京大学)

ISSP-NSL Activity Report 2007 (2008)

微小角入射X線散乱法 (GI-SAXS) によるポリプロピレンフィルム構造評価

桜井 孝至, 佐々木 園*, 増永 啓康* (石油化学品研究

所, *(財)高輝度光科学研究センター)
Spring-8 User Experiment Report 2007A (2008)

Application of X-ray and Neutron Scattering to
 Structural Analyses of Crystalline Polymer under
 Deformation

野末 佳伸, 桜井 孝至, 木全 修一, 笠原 達也, 山口 登
 (石油化学品研究所)

The Polymer Processing Society 24th Annual Meeting
 (PPS-24) (イタリア), 2008年6月15日-19日

1. CIPAC Collaborative Study of Fenitrothion
 2. Small Scale Collaborative Study of Clothianidin
- 浅田 泰 (有機合成研究所)

CIPAC Meeting (ドイツ), 2008年6月11日

1. CIPAC Collaborative Study of Fenitrothion
 2. Small Scale Collaborative Study of Clothianidin
- 浅田 泰 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京), 2008年5月21日

住友化学における中性子利用

岡田 明彦 (筑波研究所)

J-PARCが拓く科学・産業シンポジウム (東京), 2008
 年5月15日

コンピューター利用・情報関連

Optical Properties in Conjugated Polymers

善甫 康成, 秋野 喜彦, 石田 雅也, 石飛 昌光, 栗田
 靖之 (筑波研究所)

Journal of Physics: Condensed Matter, 20, 064231
 (2008)

Molecular Centrality for Synthetic Design of Con-
 vergent Reactions

田中 章夫, 河合 隆, 藤井 三穂子, 松本 努, 高島 哲彦,
 岡本 秀穂*¹, 船津 公人*² (有機合成研究所, *¹九州
 大学, *²東京大学)

Tetrahedron, 64(20), 4602(2008)

Optimal Current Distribution Control for Parallel
 Electrolytic Baths

久下本 秀和, 尾崎 啓太*¹, 轡 義則, 橋本 芳宏*² (生
 産技術センター, *¹愛媛工場, *²名古屋工業大学)
Computers & Chemical Engineering, 32(1-2),
 186(2008)

機能性無機材料の光学的電子的物性と構造設計の研究
 善甫 康成 (筑波研究所)

2007年度東京工業大学TSUBAME利用成果報告書
 (2008)

合成経路設計

高島 哲彦 (有機合成研究所)

日本化学会HP ディビジョンレポート「理論化学・
 情報化学・計算化学 2.情報化学-2.ケモインフォマ
 テックス」(<http://division.csj.jp/>)

時間依存解析に基づく物性量の算出

秋野 喜彦 (筑波研究所)

ナノ分野グランドチャレンジ研究開発 第2回公開シ
 ンポジウム (愛知), 2008年3月4日-5日

閉ループデータを用いた進化的システム同定法

久下本 秀和, 轡 義則, 山本 透*, 川田 和男* (生産技
 術センター, *広島大学)

第52回システム制御情報学会 研究発表講演会 (京
 都), 2008年5月16日-18日

生物環境安全性評価

短期発がん性予測手法開発への取り組み

(財)化学物質評価研究機構, 住友化学(株), (株)三菱化学
 安全科学研究所の3社共同/住田 佳代 (生物環境科
 学研究所)

(財)化学物質評価研究機構HP (http://www.cerij.or.jp/08_03_carcinogen/index.html)

Identification of Respiratory Sensitizing Potential of
 Low Molecular Weight Chemicals Using Bron-
 choalveolar Lavage Fluid Cytokines and Serum IgE
 森 剛志, 太田 美佳, 西岡 和彦, 金子 秀雄 (生物環境
 科学研究所)

47th Annual Meeting of the Society of Toxicology (米
 国), 2008年3月16日-20日

Mode of Action for the Synthetic Pyrethroid Metofluthrin-Induces Rat Liver Tumors: Constitutive Androstane Receptor(CAR) Activation and Associated Liver Changes

山田 智也, 出口 慶人, 廣瀬 行洋, 永堀 博久, 須方 督夫, 串田 昌彦, 住田 佳代, 富ヶ原 祥隆, 吉岡 孝文, 宇和川 賢, 川村 聡, 奥野 泰由 (生物環境科学研究所)
47th Annual Meeting of the Society of Toxicology (米国), 2008年3月16日-20日

Global Gene Expression Analysis in a Common Marmoset Model of Haloperidol-Induced Acute Dystonia

山田 徹*², 福岡 俊文*², 吉岡 孝文, 鈴木 紀之, 斎藤 幸一, 樋口 千洋*², 木村 徹*², 関 高樹*², 大江田 憲治*¹ (生物環境科学研究所, *¹生物環境科学研究所 (現内閣府), *²大日本住友製薬(株))
47th Annual Meeting of the Society of Toxicology (米国), 2008年3月16日-20日

Implementation of the OECD GLP Principles at Test Facilities in Japan

坂田 信以 (生物環境科学研究所)
OECD Event. The implementation of the OECD Principles of Good Laboratory (イタリア), 2008年4月10日-11日

Aquatic Risk of Plant Protection Products with Low Solubility

Michael Leggett*¹, Jon Arnot*², Dan Fay*¹, Allan Rose*¹, 宮本 貢 (生物環境科学研究所, *¹Valent USA, *²Trent University)
4th Pan Pacific Conference on Pesticide Science (米国), 2008年6月1日-5日

Novel Fluorescence Detection of Free Radicals Generated in Photolysis of Fenvalerate

鈴木 祐介, 的場 好英, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)
4th Pan Pacific Conference on Pesticide Science (米国), 2008年6月1日-5日

Pesticides Behavior in Water-Sediment Systems under Illumination

小高 理香, Christopher J Lewis*, 菅野 輝美, 的場 好英, 片木 敏行 (生物環境科学研究所, *Covance Laboratories Ltd.)

4th Pan Pacific Conference on Pesticide Science (米国), 2008年6月1日-5日

トキシコゲノミクス手法を用いた化学物質の短期発がん性予測法の開発

(財)化学物質評価研究機構, 住友化学(株), (株)三菱化学安全科学研究所の3社共同/住田 佳代 (生物環境科学研究所)
第24回日本毒性病理学会 (ランチョンセミナー) (愛知), 2008年2月6日-7日

構造活性相関の基礎 -化学物質の毒性予測-
齋藤 昇二 (生物環境科学研究所)

日本環境測定協会 第1回「化学物質等のリスクアセスメント・リスクマネジメント専門研修会」(東京), 2008年3月13日

安全工学

事故事例を活用した粉体プロセスの安全

田中 則章 (生産技術センター)
粉体工学会 春期研究発表会技術フォーラム「粉体の障災害」(京都), 2008年5月20日

設備材料工学

高経年化設備のメンテナンス

政友 弘明 (生産技術センター)
環境技術会誌, 131, 61(2008)

排水環境でのチタン製熱交換器伝熱管の水素脆化に関する調査結果

大西 浩三 (生産技術センター)
腐食防食協会 2008年度春期講演大会「材料と環境2008」(埼玉), 2008年5月13日-15日

高温・酸化性環境のフランジへの非石棉ガスケット適用の検討

中田 幹俊, 中田 吉彦* (生産技術センター, *千葉工場)
日本高圧力技術協会 平成20年度春季講演会 (東京), 2008年5月30日

ライフサイエンス

Effects of Postnatal Ethanol Exposure at Different Developmental Phases on Neurotrophic Factors and Phosphorylated Proteins on Signal Transductions in Rat Brain

辻 良三, Vittorio Fattori, 安倍 慎一, Lucio G. Costa*, 小林 久美子 (生物環境科学研究所, *University of Washington)

Neurotoxicology & Teratology, 30(3), 228(2008)

カンザワハダニのホストレース形成と個体群の遺伝的分化

西村 慎哉, 田島 隆宣* (農業化学品研究所, *京都大学)

第52回日本応用動物昆虫学会大会 (栃木), 2008年3月26日-28日

Wistar Hannover系ラットの四肢骨格の正常発生

細川 義典, 前田 稔, 稲若 邦文, 川村 聡 (生物環境科学研究所)

第21回関西生殖発生毒性フォーラム (大阪), 2008年4月19日

PTUの周産期曝露によるラット大脳皮質および海馬における遺伝子発現に及ぼす影響

小林 久美子, 阿久根 治代, 住田 佳代, 斎藤 幸一, 吉岡 孝文, 辻 良三 (生物環境科学研究所)

第35回日本トキシコロジー学会 (東京), 2008年6月26日-28日

幼若期のエタノール投与によるラット脳における神経栄養因子および細胞内情報伝達に及ぼす影響

辻 良三, Vittorio Fattori, 安倍 慎一, Lucio G. Costa*, 小林 久美子 (生物環境科学研究所 *University of Washington)

第35回日本トキシコロジー学会 (東京), 2008年6月26日-28日

Wistar Hannover系ラットの四肢骨格の正常発生

細川 義典, 前田 稔, 稲若 邦文, 川村 聡 (生物環境科学研究所)

第48回日本先天異常学会学術集会 (東京), 2008年6月28日-30日



超高分解能0.4nm、各種像観察及びEDX分析を同一試料位置で行うことができる、超高分解能電界放出形走査電子顕微鏡（基礎化学品研究所）

住友化学 2008-II 発刊にあたって

住友化学2008-II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、なにとぞご批判賜りたく、今後ともよろしくご指導くださるようお願いいたします。

2008年11月

（無断転載を禁ず）

住友化学 2008-II

発 行 平成20年11月28日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 神田 直哉

住友化学

住友化学株式会社

技術・経営企画室

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

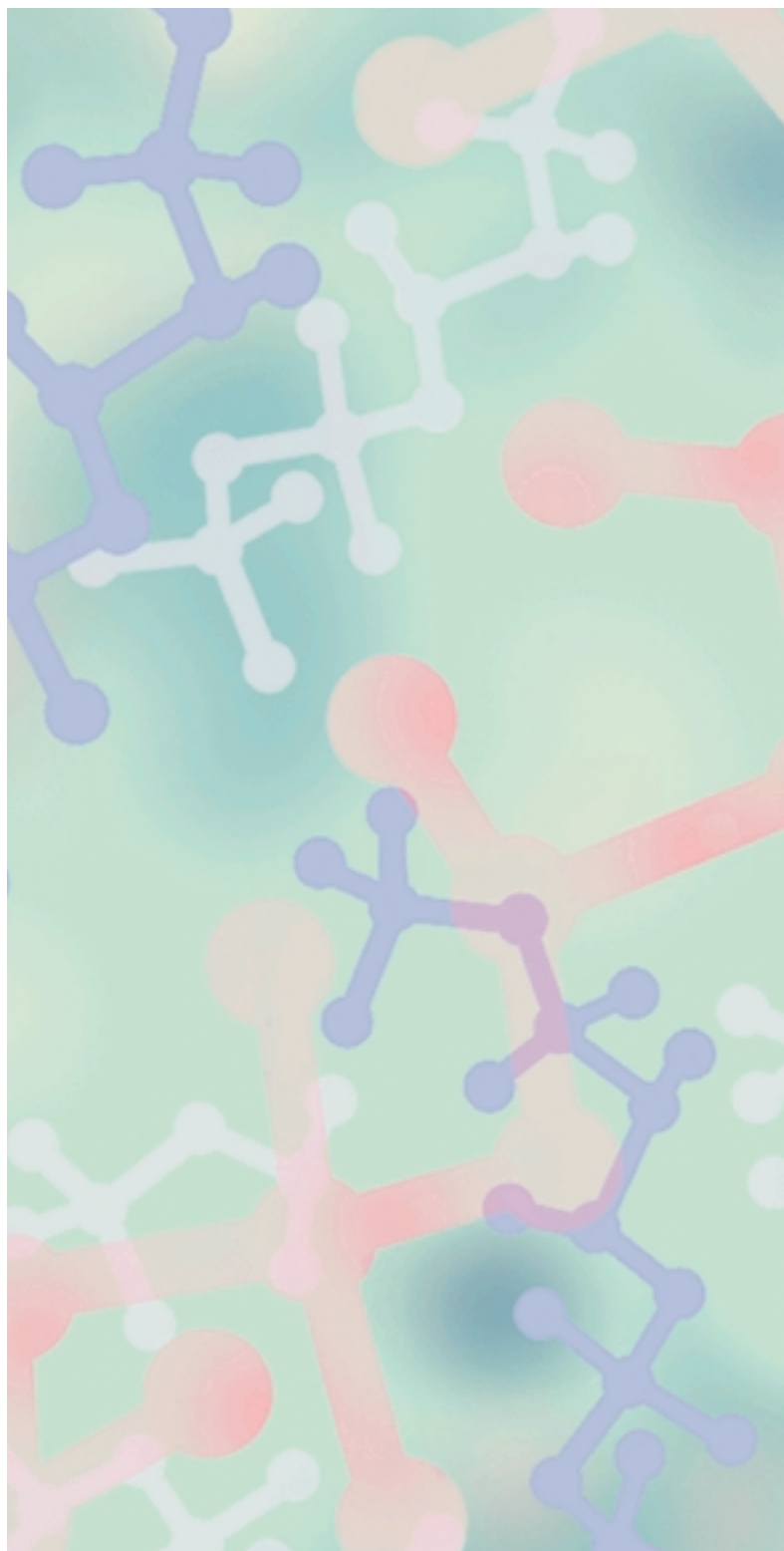
東京住友ツインビル(東館)

Phone:(03)5543-5272 Fax:(03)5543-5909

〒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)6220-3494

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



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、
お送り下さいますよう、お願いいたします。

ご提供いただいた個人情報の取り扱いについては、厳正に管理し、第三者に提供することはありません。

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。

2008-II	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									
技 術 紹 介									
外 部 表 彰									
製 品 紹 介									
トピックス									
工場・研究所紹介									
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下さい。

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
(住友化学株式会社 技術・経営企画室)