

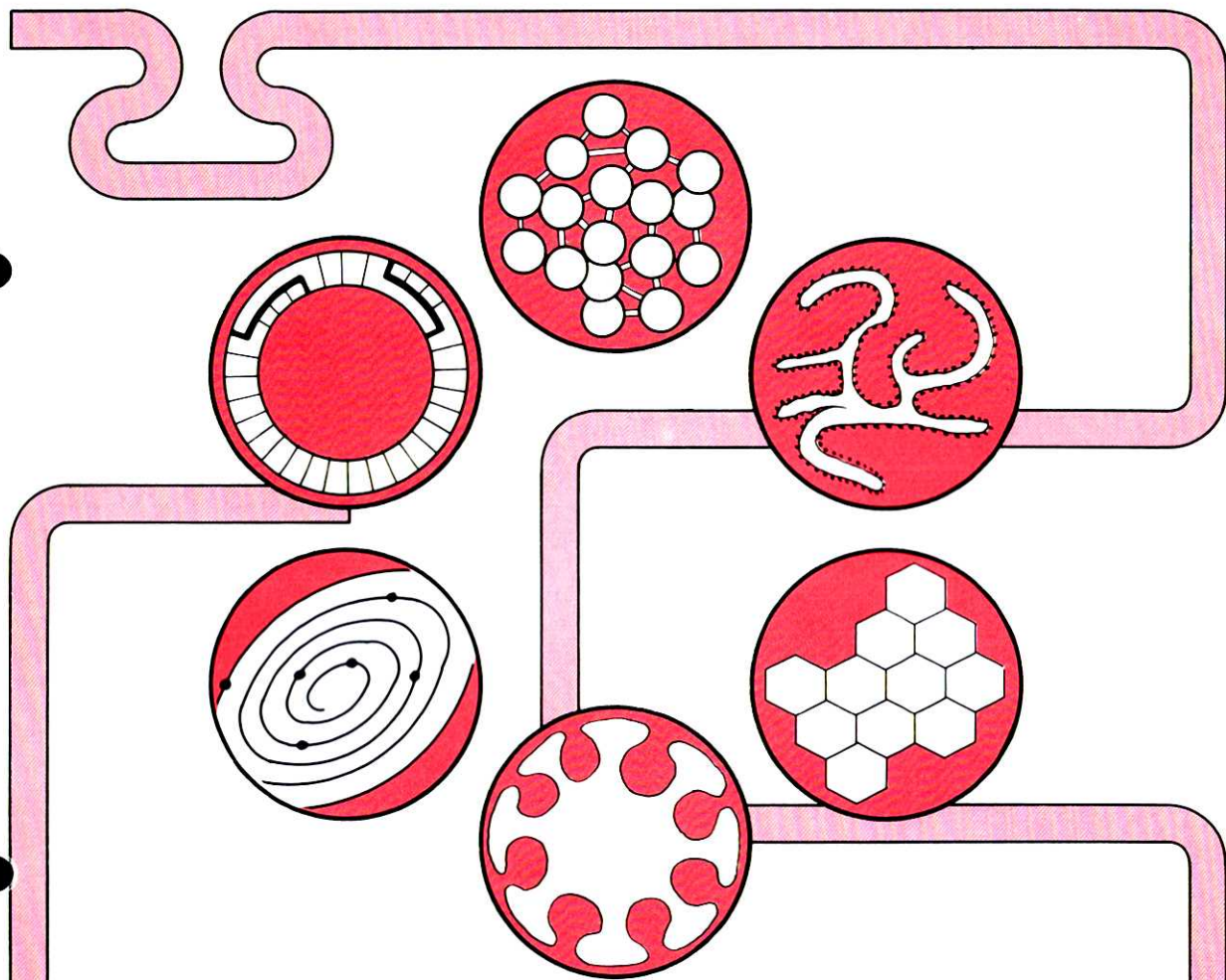
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1986年 No.4 (通巻122号)



目次

臨床化学と臨床化学検査への接近

1. 臨床化学検査のプロフィール	札幌医科大学附属病院 医学博士 佐々木 禎	2226
高温を用いた有機合成	検査部 助教授 理学博士 木 藤 武 利	2232
超高純度試薬「ウルトラピュア」について	九州工業大学 材料工学科 教授 工学博士 福 田 寿 夫	2235
「分子をいかにしてフッ素で	関東化学㈱中央研究所 主任研究員 北 爪 智 哉	2241
修飾するのか」Part 1	東京工業大学 工学部 生物工学科 助教授 工学博士 山 崎 孝	
薬学ゆかりの外国人 (24)	日本薬史学会 薬学博士 根 本 曾 代 子	2246
— トロムスドルフ Johann Bartholomäus Trommsdorff —		

新製品紹介	2248
編集後記	2248

臨床化学と臨床化学検査への接近

1. 臨床化学検査のプロフィール

札幌医科大学附属病院 検査部 助教授 医学博士 理学博士 佐々木 禎 一

I. はじめに

長い歴史の積み重ねの上に立っている化学の、その中の一分野である臨床化学 Clinical chemistry, 並びにその応用である臨床化学検査とはどんなものであろうか。化学に関心のある人は化学の面から、また健常時や疾病時の生体内の代謝や変調を知ろうとする生物学的視野を持っている人々はその面から、それぞれ臨床化学のプロフィールについて理解しているはずである。

臨床化学や臨床化学検査は、他の分野の場合と同じくこの20年位の期間に大幅の進展をみせている。われわれの生体内での代謝の様相や、疾患時におけるそれ等代謝の変動の様相は詳細に調べられ、またさらに生体試料(血液、尿、髄液その他)中の生化学成分値の面からそれ等の変調を知ろうとする臨床化学検査の方法が急速に進歩したため、現時点での全貌を掴まえるのは仲々困難なことである。

臨床化学並びに臨床化学検査では、現象を説明するにはそのベースにある化学反応を理解する必要がある、またその研究には諸化学薬品や化学分析機器が広範囲に使用されており、従って化学分野の多くの人々の関心をそそる学問である。

筆者は理学部化学科を卒業し(生物化学を専攻)、初め基礎医学微生物学教室に入り免疫化学関係の研究を行ってきたが、新しい医療のニーズに応じて病院検査部門の中央化の機運が高じてきた約20年前、当札幌医大附属病院中央検査部に赴任し、生化学検査部門を担当することになった。最も封建的であると信じていた医学の中、特に臨床分野へ足を踏み入れた非医学部出身の筆者は、覚悟をしていたとはいえ正直なところ戸惑うことが多かった。しかし日常多数の患者検体について行なっている臨床化学検査業務の中に、またそのベースとなっている臨床化学の研究の中には、筆者の様な毛色の異なった人間のすべきものが数限りなくあることを痛感した。

筆者は最近の臨床化学並びに臨床化学検査に焦点を合わせ、その概要を化学者の目で見ながら、これから幾回かにわたって解説してみようと思う。本誌の読者が最近の臨床化学並びに臨床化学検査を把握するのに役立つことができれば幸いである。

II. 臨床化学と臨床化学検査

臨床化学は人間を研究の対象としており、具体的には、

①人間の構成成分の種類を調べ(検出、定性分析)、

②その量的変動を調べ(定量分析)、

③これ等成分の代謝の様相を知る

化学である。従って生体試料を用いて健常時および病態時の生体試料内諸成分を分析し、代謝の様相を追跡し、それ等成績中に種々の診断情報を求めるのが臨床化学検査であるといえよう。

臨床化学検査の内容は、かつて医化学 Medical chemistry や生理化学 Physiological chemistry 等と呼ばれていた学問と類似しているが、もちろん同じではなく、臨床的により広くより高度の内容となり、その結果有用性はより増大している。

以下臨床化学検査の検体の種類、検査項目、および用いられる分析法について簡単に説明してみよう。

1. 検体の種類:

臨床化学検査は患者からの検体を用いた分析検査をする、いわゆる検体検査である。検体として用いられるのは、

①体液—血液(全血、血漿或いは血清として)、脳脊髄液

②分泌物—胃液、唾液、胆汁、唾液、汗、結石

③穿刺液—腹水、胸水、関節腔液

④排泄物—尿、糞便、呼吸

⑤組織片—各種生検 biopsy 材料、他

等である。その種類は多いが、通常はこの中の血液および尿検体が圧倒的に多い。また血液検体はほとんどが血清として測定に供せられ、事実生化学検査値は大部分が血清試料での値として表わされている。全血は血球や蛋白等の影響が大きく、また血漿は各種の抗凝固剤を用いて分離するため大部分の生化学検査成績を狂わせる可能性がある、共に特別な例以外では用いられない。

一方尿試料は患者に苦痛を与えることなしに、最も容易に採取できる検体であるので、よく用いられている。しかし外因性並びに内因性の代謝産物や排泄物が多種含まれているため、腐敗し易くまた複雑な干渉がみられ、正確な値を求めるには充分な注意が不可欠である。さらに尿中に排泄される成分の量は尿量に大きく左右され、その尿量は生理的諸条件で変動するので、定量値は24時間中の排泄量として測定しなければならないという制約がある。

他に脳脊髄液、胃液、その他も必要に応じて検査の対象となる。

2. 臨床化学検査項目：

20余年前臨床化学検査の対象となった項目は極く僅かであったが、最近では大幅に増加し、高度の技術を要したり特殊な場合に実施する様ないわゆる特殊検査も含めると、その種類はかなり多い。

表1および表2に、現在生化学検査室および一般検査室等で実施されている血清や尿試料を対象とした代表的な臨床化学検査項目を並べてみた。表中()内に記載し

た項目は、特殊な或いは普及度が少ないものである。他に血液検査室或いは免疫血清検査室で実施されているものの中にも、本質的には生化学検査と見做すべきものも多い。

表1. 臨床化学検査の種類(その1)

	血 液 (清)	尿
電 解 質 並びに無機物	Na, K, Cl, Ca, 無機リン, 血清 Fe, (Cu, Mg, Li, 総鉄結合能, 不飽和鉄結合能), 他	Na, K, Cl, 無機リン
血 液 ガ ス	pH, pCO ₂ , pO ₂ , HCO ₃ ⁻ , 総CO ₂	pH
含 N 化 合 物	ammonia, 総N, 残余N (NPN), 尿素N (UN), 尿酸, creatinine, creatine, (アミノ酸、等)	ammonia, 総N, NPN, 尿素N, 尿酸, creatinine, creatine
蛋 白	総蛋白, albumin, globulin, A/G 比, hemoglobin, fibrinogen, 各種免疫 globulin (IgA, IgM, IgG, IgE) (antitrypsin, α ₁ -acid glycoprotein, haptoglobin, ceruloplasmin, transferrin, β ₂ -microglobulin, 補体成分, 等), その他特殊蛋白並びに腫瘍マーカー	総蛋白, albumin, globulin, hemoglobin, (β ₂ -microglobulin), その他特殊蛋白
酵 素	amylase, acid phosphatase (AcP), alkaline phosphatase (ALP), cholinesterase (ChE), aspartate aminotransferase (AST, GOT), alanine aminotransferase (ALT, GPT), lactate dehydrogenase (LDH), α-hydroxybutyrate dehydrogenase (α-HBD), leucine aminopeptidase (LAP), γ-glutamyltransferase (γ-GT), creatine kinase (CK), lipase, guanase, aldolase, adenosine deaminase, iso-citrate dehydrogenase (ICDH), ornithine carbamyltransferase (OCT), monoamine oxidase (MAO), 赤血球内酵素, peroxidase (POD), 他]	amylase, [N-acetylglucosaminidase (NAG), γ-GT, 他]
糖, 有機酸等	glucose, (galactose, pentose, 果糖, glucose-6-phosphate, ATP, pyruvate, 乳酸, acetone 体, 他)	glucose (galactose, pentose, 果糖, acetone 体等)
脂 質	cholesterol (総, 遊離型, エステル型, エステル比), 総脂質, β-リポ蛋白, triglyceride, リン脂質, 遊離脂肪酸 (FFA, NEFA), HDL-cholesterol, (LDL-cholesterol), 等	
色素関連物質, その他	bilirubin (総, 遊離型, 抱合型), urobilinogen, urobilin	bilirubin, urobilinogen urobilin, ジアゾ反応陽性物質, (ポリフィリン前駆物質)
肝機能検査	黄疸指数, bilirubin (総, 遊離型, 抱合型), BSP 或いは ICG 排泄試験, 硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT), チモール混濁試験 (TTT), cephalincholesterol-lecithin 絮状反応 (CCLF), 他	bilirubin, BSP 排泄試験
腎 機 能 検 査	各種クリアランス系球体濾過量 GFR (inulin, creatinine, mannitol, Na-thiosulfate の測定), 腎血漿流量 RPF (p-アミノ馬尿酸の測定), 等	(左に同じ)
ホ ル モ ン	(別表参照)	
薬 物 検 査	各種抗てんかん剤 (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproate, primidone, ethosuximide, 等), 気管支拡張剤 (theophylline), 抗生物質 (amikacin, gentamicin, kanamycin, 等), 強心配糖体 (digoxin, digitoxin), 抗不整脈剤, 解熱鎮痛消炎剤 (acetoaminophene, salicylate), 抗腫瘍剤, 他	
そ の 他	ビタミン類 (A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , ニコチン酸, C, D, E, biotin, K, ubiquinone, pantothenate, inositol, 等), 他	

表 2. 臨床化学検査の種類(その 2)

分 類	検体	ホルモ ン
蛋白質或いは peptide ホルモン	血清 尿	1. 副甲状腺ホルモン—calcitonin 2. 膵臓ホルモン—insulin, glucagon 3. 下垂体前葉ホルモン—ACTH, 生長ホルモン [growth hormone (GH), somatotrophic hormone (STH)], 甲状腺刺激ホルモン (TSH), 卵胞刺激ホルモン (FSH), 黄体化ホルモン (LH), 間質細胞刺激ホルモン (ICSH), prolactin (LTH) 4. 下垂体中葉ホルモン—メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) 5. 下垂体後葉ホルモン—oxytocin, vasopressin (抗利尿ホルモン ADH)
Steroid ホルモン	血清 尿	1. 副腎皮質ホルモン—aldosterone, cortisol, corticosteroid, dehydroepiandrosterone, 他 2. 男性ホルモン—testosterone, androsterone 3. 女性ホルモン—卵胞ホルモン (estradiol, estrone, estriol), 黄体ホルモン (progesterone, pregnandiol)
低分子ホルモン	血清	1. 甲状腺ホルモン—T ₃ , thyroxine (T ₄) 2. 副腎髄質ホルモン—adrenaline, noradrenaline, dopamine, 等

3. 臨床化学検査に用いられる分析法:

これ等の臨床化学検査の目的には、多くの化学分析法が利用されている。一般の発色反応後の(分光)光電光度法により比色測定することが多く、さらに紫外外部測定や蛍光測定も利用されている。酵素活性の測定等では rate assay が多い。

Na や K、場合によっては Ca も蛍光光度法で、また Fe、Cu、Zn その他の重金属等では原子吸光によっていることが多い。Cl は電量測定により、また血液ガスはいわゆるガス分析法により高い精度で測定可能である。

各種蛋白の測定では抗原抗体反応を利用する測定方法が多く、これ等の場合には最近比濁—nephelometry が利用される様になってきた。また免疫学的測定手法としては、radioimmunoassay (RIA), enzyme immunoassay (EIA), 或いは蛍光強度を指標とする fluoroimmunoassay (FIA), さらに粒子を附加して検出精度を向上させた測定法が、次々と開発され利用されており、この手法はまたホルモンその他の微量蛋白成分の測定等に不可欠なものとなっている。

その他使用頻度は少ないが、各種の chromatography (薄層 chromatography, gas chromatography, 高速液体 chromatography, ion-exchange chromatography, ゲル濾過 chromatography, 等)、さらに NMR 等、特殊な分析法も必要に応じて利用されているのが実情である。換言すれば目的とする測定のために、あらゆる分析法が用いられているといえることができる。

最近になって日常臨床化学検査に広く利用される様になった分析手法としては、酵素を用いて分析する方法 (Enzymatic assay) や、各種センサーによる迅速測定 (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, ammonia, H₂O₂, O₂ 等) も重要な位置を占めているもので、双方共今後さらに進展する方法であろう。また従来の溶液状態中での化学反応により測定する湿式化学 Wet chemistry (或いは液体化学 Liquid

chemistry) に対し、試験紙 Test paper や薄い多層フィルム Multi-layer film, さらに Plate や Vessel 上で反応させるいわゆる乾式化学 Dry chemistry (或いは固体化学 Solid chemistry) も開発され、特に緊急検査室や小規模検査室並びに病棟サイドでの迅速、簡易検査に珍重がられている。

今後さらに新しい分析法の導入も十分想定されるところである。

III. 臨床化学検査用検体の変化、変質

臨床化学検査用検体内の成分の量或いは酵素活性は、採取、前処理並びに測定までの保存状態で、大幅に変わることがあり得る。正しい検査値を得るために、それ等を十分把握し対応をこうずることは不可欠なことである。これ等条件について簡単に述べてみよう。

1. 採取時の注意:

検査検体を採取する時には、血液か尿かを問わず一般的な汚染を避け、また変質が考えられる様なことを回避することは当然のことである。また血液試料では溶血があると後述の様に多くの項目で異常値がみられる。

2. 放置による検体の変化、変質:

生体から採取した検体は、放置により、また保存の状況如何によって変化、さらに変質がおこることが多い。これは生体内で行われている代謝が保存中にも続行しているための変化と、この様な代謝とは無関係な放置による変化との両方が考えられる。尿の場合は特に腐敗し易いので保存上の注意が大切である。これ等放置による検体の変化、変質を表 3 にまとめて示した。

(1)尿成分の変化

尿は保存により、比較的早く細菌が発育し、またその尿中細菌により尿素が分解されて ammonia を生成する他、細胞成分も溶解してしまう。他に日常調べられている尿成分の変化としては、

表3. 試料中諸成分の安定性

成分		保存成績					
		不可	時間	日	週	月	年
電解質・無機物質	Na				②	(数)	①
	K				②	(2)	②
	Cl				①	(1)	②
	Ca			①—(3)	①		
	Mg						
	無機リン			①	(1)	②	
	Fe, Cu			数	(2)	②	
蛋白・含N化合物	総蛋白, albumin				①	(1)	②
	蛋白分画			③	(1)	②	
	リボ蛋白分画	☒		①—(3)			
	ceruloplasmin			②	(2)	②	
	TTT, ZTT			①—(3)		⑦	
	ammonia	⊗	(1)	①			
	NPN, BUN			①	(1)	②	
	creatinine			③	(1)	②	
	尿酸			③—(4)		②	
糖・脂質	glucose			< ①	(1)	⑦	
	cholesterol				(1)	(数)	②
	エステル型 cholesterol	⊗		(3)		②	
酵 素	acid phosphatase	⊗	(1~2)			③	
	alkaline phosphatase			①—(1)		⑥	
	amylase, lipase			②	(3)	②	
	cholinesterase			①	(1)	②	
	creatine kinase		数?	(3)?		②?	
	LDH (LDH ₅)	⊗		(1)	①		
	AST (GOT)			③	(1)	①	
	ALT (GPT)			①—(3)	②		

○室温, () 氷室, ⊗凍結下で保存

○, (), ⊗内の数字は保存可能期間を示す (例えば Na は室温で2週間, 氷室で数ヵ月, 凍結下で1年は保存可能であることを表わす)。

①bilirubin が酸化して biliverdin となる (この場合通常用いられている bilirubin 呈色反応は陰性となる)。

②urobilinogen は urobilin へと酸化される。

③acetone は揮発散逸して減少~消失する。

④ジアゾ反応陽性物質は同じく酸化され反応は陰性化する。

⑤アセト酢酸は容易に脱炭酸して acetone と CO₂ に変化する。

等の例があげられる。

(2)glucose の減少

採血後全血のまま室温に放置すると、血漿中の glucose (いわゆる血糖) は血球中の解糖酵素類の働きで pyruvic acid を経て乳酸へと変化する (解糖 glycolysis) ため、血糖値は低下する。速心後血餅と分離して血清として別に保存するとか、除蛋白するとこの影響は防ぐことができ

る。通常は容器に解糖阻止作用のある NaF を入れて採血するが、この場合その低下は最少限に抑え得る。

(3)蛋白類の変質

保存状態が悪ければ蛋白は変質腐敗し、その結果 amine 類や ammonia の生成をみることがある。血中 ammonia 量は含 N 化合物の分解により、1 分当たり 0.3 μg/dl (23℃) の割合で増加するといわれている。また酵素は失活し易いので特に注意が必要である。

(4)血液ガスと血清 pH の測定値の変動

これ等の測定値は保存条件により大幅に変動する。通常採血後血清 pH および pO₂ は急速に減少し、一方 pCO₂ は上昇傾向を示す。このような変化は低温保存よりも室温保存の方が顕著である。従って空気との接触を避けながら流動パラフィン重層下に採血し、直ちに血清に分離して測定することが要求されている。

(5) bilirubin の変質

血清中の bilirubin は尿中の場合と同じく、酸化により緑色の biliverdin に変る。黄疸血清や尿等を保存していると緑色を呈する様になるのはこのため、biliverdin になると現行の大部分の測定法では定量できない。

(6) acid phosphatase (AcP) の失活

前立腺癌の診断には血清中の前立腺由来 AcP prostatic AcP (PAP) の上昇が有力な指標となるが、この PAP は非常に不安定で、採血後室温で速やかに失活する。氷冷や pH を弱酸性側に調整すると若干失活防止ができるが、採取後直ちに測定しない限り正しい値を求めることはできない。

(7) 室温保存時の血清 K 値の増加と Na 値の低下

一般に生体試料を保存するには低温の方が安全である。

しかし採血後氷室等に保存すると、血清中の K 値が上昇し、Na 値は逆に若干低下する。これは氷室保存下では、血球膜中の能動輸送 active transportation (酵素が関与する) が抑えられ、結果的に血球中に多量に含まれている K が血漿中に移動するため、逆に Na は低濃度の血球中に移行するためである。従って血清中の K や Na の測定には、採血後全血は室温で測定する方が望ましい。

3. 検体前処理による測定成績の変動:

(1) 抗凝固剤による干渉

血液検査 (赤血球数、白血球数、血小板数や形態学的検査等) 等では、凝固作用を抑えて血漿試料として用いることが多い。抗凝固剤としては heparin (Na 塩、Li 塩)、クエン酸 (Na 塩)、シュウ酸 (Na 塩、K 塩、アンモニウム塩)、EDTA-2Na および NaF 等が用いられて

表 4. 赤血球並びに血漿中の諸成分の濃度と溶血の影響

成 分 (単位)		濃 度 お よ び 濃 度 比			溶 血 の 影 響
		赤 血 球	血 漿	赤血球/血漿比	
蛋白並びに含 N 化合物	総蛋白 (g/dℓ)	64	7.5	8.5	屈折法で↑ BCG 法で~, HABA 法で↑
	albumin (g/dℓ)				α ₂ , β 分画が↑
	蛋白分画 (%)				~
	非蛋白性 N (mg/dℓ)	44.0	25.0	1.76	~ (urease 法で↑)
	尿素 N (mg/dℓ)	14.0	17.0	0.82	~ (除蛋白, 血清盲検が必要)
	尿酸 (mg/dℓ)	2.5	4.6	0.55	~
	creatinine (mg/dℓ)	1.8	1.1	1.64	~
	bilirubin (mg/dℓ)	0	0.1~1.0	0	↓
電解質並びに無機物	K (mEq/ℓ)	100	4.4	22.7	↑↑
	Na (mEq/ℓ)	16	140	0.11	~
	Ca (mEq/ℓ)	0.5	5.0	0.10	シュウ酸塩法で~, KMnO ₄ 法で↓
	Cl (mEq/ℓ)	52	104	0.50	~, Schales & Schales 法(肉眼法)で↑
	HCO ₃ ⁻ (mEq/ℓ)	19	26	0.73	~
	Mg (mEq/ℓ)	5.5	2.2	2.45	~
	無機リン (mg/dℓ)	2.5	3.2	0.78	~ (除蛋白, 盲検が必要)
	血清 Fe (μg/dℓ)	11,600	120	96.7	↑↑ (速やかに除蛋白が必要)
糖並びに脂質	glucose (mg/dℓ)	74	90	0.82	o-Toluidine 直接法で↑, o-TB 法で~
	非糖還元物質 (mg/dℓ)	40.0	8.0	5.00	~
	cholesterol (mg/dℓ)	140	195	0.72	~ (Zurkowski 法で↑)
	エステル型 cholesterol (mg/dℓ)	0	130	0	~
	総脂質 (mg/dℓ)	600	530	1.13	~
	リン脂質 (mg/dℓ)	1,200	200	6.0	~
酵 素	AST (GOT) (単位)	31.5	0.8	39.78	↑↑ (血清盲検が必要)
	ALT (GPT) (単位)	1.6	0.24	6.67	↑
	LDH (単位)	58,000	360	160	↑↑↑
	alkaline phosphatase (単位)	1.5	8	0.19	~ (血清盲検が必要)
	acid phosphatase (単位)	200	3.0	66.7	↑↑↑
	cholinesterase (単位)	true 型	pseudo 型	5.0	~ (血清盲検が必要)
	amylase (Somogyi 単位)	0	40~150	0	~
	creatinine kinase (単位)	0	0.8	0	~
	leucine aminopeptidase (単位)	21	130	0.16	~
	aldolase (単位)	900	3~20	150	↑↑↑

いるが、多くの生化学検査がその影響を受ける。例えば EDTA、クエン酸或いはシュウ酸を用いた場合は、chelating 反応のため Ca を初め Na、K の測定はできない。また Mg^{2+} 等の様なイオンを活性化因子としている多くの酵素の活性測定も不可能となる。従って生化学検査では血漿試料を避けるのが常識である。

(2)除蛋白の影響

除蛋白してから血清検体中の成分を測定する場合、用いた除蛋白剤の種類によりその後の測定成績に影響を与えることが多いので、検査毎に適した除蛋白剤を選ぶことが必要である。しかし最近ほとんどの生化学検査で除蛋白操作を必要としない直接法が使われる様になり、この点からの懸念は実際上ほとんどなくなっている。

(3)その他

検体の運送時にも細心の注意を払い、汚染や溶血等を招来しない様に心掛けることが大切である。一部の病院で使用されている air shooter による検体輸送は、ほとんどの検査で有意の影響を与えないことが確かめられている。

4. 溶血による測定値の変動 (表4参照):

不適切な条件下で採血した場合、赤血球膜がこわれて内容が流出し、いわゆる溶血という現象がみられることが多い。溶血の程度により、また測定法如何によりもちろん異なってくるが、血清も流出した hemoglobin (Hb) により赤色を呈し、溶血は多種のしかも顕著な干渉の原因となる。

(1)流出した Hb による干渉

赤血球中には多量の Hb が含まれるが、この Hb は赤色を呈しかつ Fe を含む1種の色素金属蛋白である。従っ

て総蛋白、albumin の測定値も異常高値を示し、また電気泳動による血清蛋白分画では α_2 -および β -globulin 分画が異常高値を示す。Fe ももちろん異常高値となり、さらに Hb の有する赤色が多くの比色測定に直接或いは間接に顕著な干渉を示し、測定不能となってしまふ。

(2)赤血球および血漿中含有量に差がみられる成分の変化

表4に示した様に、赤血球中と血漿中で濃度が大幅に異なる様な多くの血漿成分が知られている。例えば赤血球中の濃度は血漿中に比べて K は23倍、Fe は97倍、GOT (AST) は40倍、LDH は160倍、AcP は67倍、aldolase は150倍も高値であるため、血清中のこれ等成分の測定値は溶血時に大幅に上昇する。他に数倍程度高濃度の成分や、逆に赤血球中よりも血漿中の濃度の方が高い様な例もあり、溶血の程度に応じて血清中のこれ等の濃度は大幅に変動することは明白である。従ってこれ等の測定には溶血血清試料の使用は絶対に避けるべきである。

(3)その他の干渉

その他溶血時赤血球中に多く含まれる非糖還元性物質の影響も知られている。また程度やメカニズムがはっきりしてないが、赤血球中の各種成分が種々の干渉の原因となり得る訳で、溶血試料は絶対回避すべきである。

IV. まとめ

現在の臨床化学検査の実態を解明する目的で、その基盤となっている臨床化学に言及しながら、臨床化学検査に用いられる検体の種類、検査項目、分析測定法を概説した。さらに採取、保存、並びに前処理に伴う検体中諸成分の変化、変質、特に、溶血時の干渉について紹介した。

用手法から自動機用まで用途に合わせてお選び下さい。

Merck-1-Test®	1	77001	Merck-1-Test® CK(NAC)	30回測定用
		77002	Merck-1-Test® CK-MB(NAC)	30回測定用
Merckotest®	M	77007	Merckotest® CK(NAC)	25回測定用
		77008	Merckotest® CK-MB(NAC)	25回測定用
Merck System	S	77009	System CK(NAC) Reagent mixture	32ml用×15本
		77010	System CK(NAC) Starting reagent	4ml用×6本
		77011	System CK(NAC) Buffer solution	500ml
Control Serum	Seronorm®	51151	Seronorm® CK-MB	1ml用×6本



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-7
〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地

☎03 (270) 6500
☎06 (231) 1672

高温を用いた有機合成

九州工業大学工学部 材料工学科 教授 工学博士 木 藤 武 利

1. はじめに

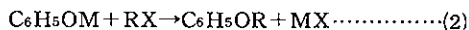
最初にお断りしておかなければならないのは、「高温」といっても、500℃とかの温度ではなく、せいぜい200℃前後のことであり、場合によっては150℃前後のこともある。この程度であれば、有機合成では特に高い温度ではない。たとえば接触還元は、しばしば100℃以上の温度で行う。かつて Claisen rearrangement を経験したことがあるが、200℃近くまで加熱した。またテレフタル酸の一つの製法に Henkel 法があり、フタル酸ジカリウムを250°~300℃まで加熱すると、テレフタル酸ジカリウムに転位する。このように挙げていくと、まだまだ幾らでも出てくる。私は高分子合成も行っているが、特に重縮合では高温反応は常套手段である。

常圧反応では、反応温度は反応混合物中の、最低沸点により規制される。普通は溶媒の沸点が、反応温度を決めてしまう。それ以上の温度で反応を行おうとすれば、より高い沸点の溶媒に変えるか、密閉反応容器（オートクレーブ）を用いなければならない。私の言う高温反応とは後者のことであり、圧力釜で御飯を炊くときのように、必然的に内圧が上昇する。したがって「高温、高圧を用いる」有機合成とも言えるが、圧力の上昇は副次的な現象に過ぎない。接触還元におけるような、水素圧が反応速度を速めるのとは異なる。

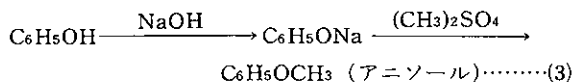
では何故「高温を用いる」としたのであろうか。確かに高温を用いる有機合成反応は数多くあるが、私の狭い経験からしても、通常常圧下で行われている反応でも、もう少し温度を上げて（もちろんオートクレーブ中の反応となるが）反応を行えば、さらに好い結果が期待できるように思えるからである。その数例を、私の研究を中心にお話したい。

2. O-アルキル化反応

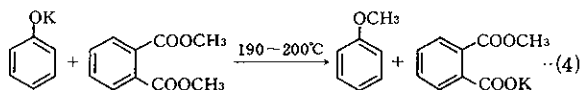
アリール=アルキル=エーテルの合成法には次の2つが考えられ（X=Cl, Br; M=Na, K など）



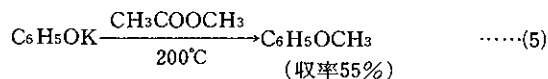
普通は後者（Williamson ether synthesis）の方法で行うのが良いとされている。しかし R=Me ならば、ジメチル硫酸を使った、次の方法がベターであろう。¹⁾



この反応は、ナトリウムフェノキシドと強酸のエステルからアニソールを得る反応と解釈出来る。したがってジメチル硫酸の代わりに、酢酸メチル（弱酸のエステル）を用いても成功しない。しかし次の反応は King-Wright のアルキル化として知られている。²⁾ フタル酸は $\text{pK}_1 = 2.95$ であるから酢酸 ($\text{pK}_a = 4.76$) よりは強酸ではあっても、やはり弱酸である。そのため190°~200℃という高い温度を必要とするのであろう。



ところで偶然であるが、色々やっている内に次のような反応を見つけた。³⁾



この反応は更に拡張された。結果の一部を表1に示す。

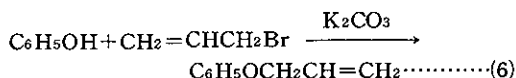
表1 フェノール類のエステルによる O-アルキル化

R-C ₆ H ₄ OM R	M	エステル の種類	温 度 (℃)	O-アルキル 化収率(%)
H	K	AcOMe	200	4 1
H	K	AcOMe	250	5 5
H	Na	AcOMe	200	5 5
m-CH ₃	K	AcOMe	250	7 4
p-Cl	K	AcOMe	250	5 0
H	K	AcOEt	250	4 6
H	K	AcOBu	250	5 3
H	K	MA	200	4 2
H	K	EA	200	1 8
H	K	MMA	200	7 3
H	K	EMA	200	4 6
H	K	BMA	200	3 0

表中、Me, Et, Buなどは、メチル、エチル、n-ブチル基、MA, EAなどはアクリル酸のメチル、エチルエステル、MMA, EMA, BMAなどはメタクリル酸のメチル、エチル、n-ブチルエステルである。反応は200°、250°Cで5時間行っているが、長鎖アルキルエステル、電子吸引基のついたフェノール類などを用いた反応などでは、収率が低下する。また200°C以下の温度（たとえば150°C）でも収率低下が認められる。しかしこの反応は、常圧では起り難い弱酸のエステルによるO-アルキル化も、温度を上げれば可能となる例である。

3. エーテル合成反応

前の項で触れた Williamson ether synthesis が良く用いられるが、うまくいくものもあり、そうでないものもある。例を挙げてみると、⁴⁾



アセトン溶媒中で10時間還流すると、目的物が82%の収率で得られる。通常 Williamson ether synthesis では、フェノール（あるいはアルコール）をNaまたはK塩としておくが、この反応では炭酸カリウムを用いている。それ程臭化アリルは、反応性に富んでいる。

ところで次の反応は Izard らによる反応であるが、⁵⁾ 長時間反応を続けた割には目的物の収率は低い。

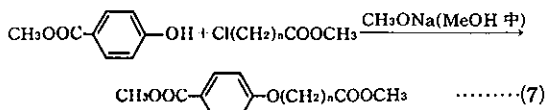


表2は、Izard らと同様な方法で行った結果である。⁶⁾

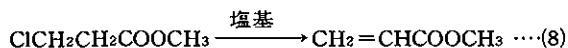
表2 還流下の反応

n	反応時間 (h)	収率 (%)
1	15	60
2	1.5	0
3	10	20
4	13	30
5	10	21
6	10	20

註1 還流温度 ; 76~80°C

2 生成物の構造は式(7)を参照

n=5の場合文献では82時間反応させているのに、収率は52%であった。n=1のとき収率が良いのは、モノクロ酢酸メチルの反応性が大であるためであり、n=2のときの収率が悪い(0%)のは、次式の脱離反応による。



さてそこで、この反応を高温で行うとどうなるであらうか。表3はその結果である。⁶⁾ わずか3時間反応なのに、

表3 高温での反応

反応温度 (°C)	n = 1	3	4	5	6
100	80	51	46	62	41
130	84	83	80	80	83
160	85	79	80	80	85
180	80	78	78	81	82

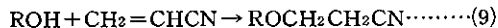
註1 反応時間は全て3時間。また反応は全てオートクレーブ中で行った。

註2 生成物の構造は式(7)を参照。

130°C 反応では収率は80%を越えている。それ以上温度を上げて、それ程効果はない（なおこの収率は減圧蒸留後の収率である）。Williamson ether synthesis は極くありふれた反応であるが、還流下で反応させても収率が思わしくないときは、少し温度を上げてみたら、あるいは思わぬ良い結果が得られることもあるかもしれない。

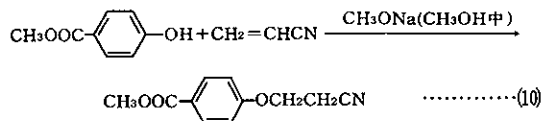
4. シアノエチレーション

二重結合を持った化合物への付加反応は数多いが、次の反応もその一つであり、シアノエチル基が生成するので、シアノエチル化とも呼ばれており、塩基触媒が有効



で、低級脂肪族アルコールでは、Na, CH₃ONa, NaOH, KOH, トリトン B（水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム）などが使用されている。⁷⁾ 反応は室温またはそれ以下の温度で進行する。ROH としてフェノールを用いるときは強塩基触媒を必要とし、反応温度も高い(120° ~ 140°C)。文献によると、1%のNaを含んだフェノール中に、130°~140°Cにおいてアクリロニトリル（沸点、78°C）を徐々に加えていくと、目的物（PhOCH₂CH₂CN）が好収率で得られたと記載されている。⁷⁾

しかし次の反応は、p-位に電子吸引基がついているので、更に困難であらう。塩基としてトリトン B および Na



を用い、温度を変えて反応させたが、還流下では目的物はほとんど得られなかった。好結果が得られたのは、触媒にもよるが100°~140°Cの範囲であり、当然オートクレーブ中の反応となる。また150°Cで検討したところ、炭酸ナトリウム（Na₂CO₃）、酢酸カリウム（CH₃COOK）などの弱い塩基を用いても、十分効果があつた（収率25%以上）。またトリトン B や Na を用いたときでも、160°C 位から上ではかえって収率が落ちた。これは、反応温度が高ければ副反応も起り易いからであらう。⁸⁾

以上述べてきた例は、いずれも低温では反応性が低い
ため、温度を上げて反応を行ったのであるが、次のは温
度を上げるにより、反応の型が変わった例である。

5. ナフトールのアルコールによるアルキル化

芳香族化合物のアルキル化反応としては、Friedel-Crafts 反応が最も著名である。これについては、種々の
書物に詳細に書かれているので、ここでは省略する。こ
こで述べる反応は、次式で示される。

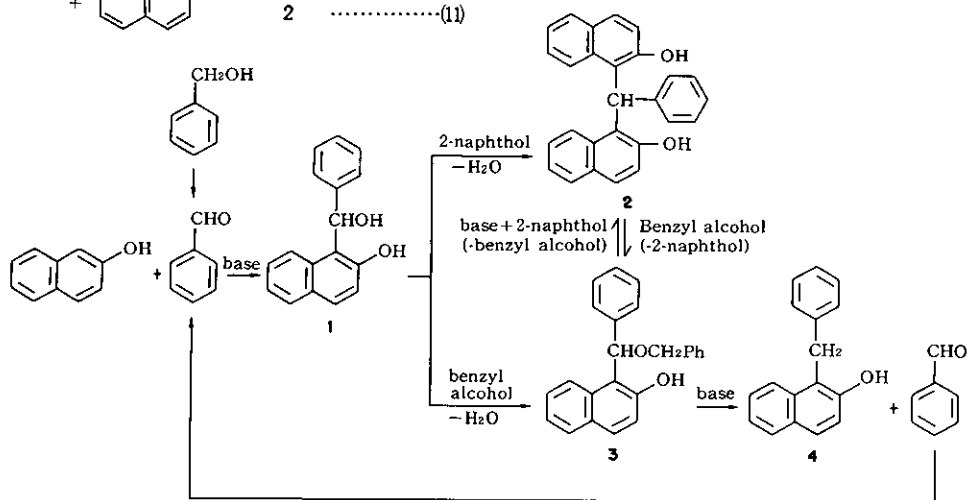
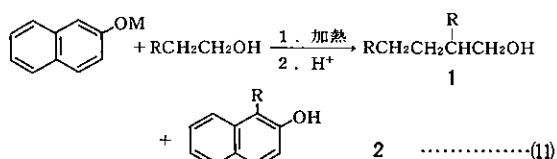
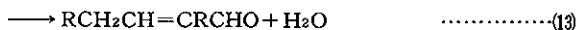
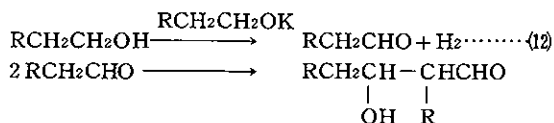


図 1

結局この反応は、アルコールが高温で酸化されてアル
デヒドとなり、そこから反応が始まる、と解釈出来る。
では最初からアルコールの代わりにアルデヒドを用い、
同じような方法で反応させたら、もっと良い結果が得ら
れるであろうか。試してみたが、無数の生成物が得られ
分離不可能であった。つまり、アルコールが少しずつア
ルデヒドに変化していくところが、この反応のポイント
である。

ところで、高温においてアルコールから生成したアル
デヒドが反応の主役となるメカニズムは、他にもある。
Guerbet (ゲルベ) 反応がそれである。¹¹⁾ 古くからある
反応で、たとえば、次のようなメカニズムが提案されて
いる。¹²⁾



$\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ は一級アルコールで、式(11)の 1 は副反応に
より生成 (もっとも、収率も大なので副反応というのも
当たらないかもしれないが、ここでは目的としない生成物)
した 2-アルキル置換アルコール (二量体) である。

さて当初この反応メカニズムは、カリウム=2-ナフ
チルオキシドがアルコールにより直接アルキル化される、
と考えていた。しかしその後のベンジルアルコールを用
いた研究 (構造上、二量体が出来ない) により、図 1 の
過程を通ることがほぼ明らかになった。¹⁰⁾

(14)式の還元は、アルコールにより行われる。この他に
も幾つかのメカニズムがあるが、大筋では一致している。
式(11)の反応においても二量体の生成は、一種の Guerbet
反応であろう。

ともかく、Guerbet 反応も含めてこの章の反応は、高
温において反応の型が変わった (アルコールとではなく、
アルデヒドとの反応) 例といえる。ただし、図 1 の 1 は
カリウム=2-ナフチルオキシドとベンズアルデヒドから
低温でも得られ、160°C 位から 2, 3 を経て 4 に変わる。
しかし実際の反応ではベンジルアルコールを用いており、
高温において次式の反応によりベンズアルデヒドが微量



生じ、図 1 の経路に従って目的物 4 が生成すると共に、
ベンズアルデヒドが再生される。

以上見てきたように、高温反応には色々興味ある点
が多い。

参考文献

- 1) G. Hilgetag; A. Martini, "PREPARATIVE ORGANIC CHEMISTRY", p. 358, JOHN WILEY & SONS (1972).
- 2) H. King; E. W. Wright, J. Chem. Soc., 1939, 1168.
- 3) T. Kito; N. Yanai; I. Hirao, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1972, 45, 3490. T. Kito; K. Yamamoto; I. Hirao, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1977, 50, 706.
- 4) S. R. Sandler; W. Karo, "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", Vol. 1, p. 133, ACADEMIC PRESS (1983).
- 5) E. F. Izard; S. L. Kwolek, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 1861.
- 6) 木藤; 南; 平尾, 工業化学雑誌, 1971, 74, 2313.
- 7) H. A. Bruson, "Organic Reactions", Vol. V, p. 79, p. 93 (1957).
- 8) 木藤; 下山; 平尾, 日本化学会誌, 1972, 1534.
- 9) K. Kito; K. Ota, J. Org. Chem., 1977, 42, 2020.
- 10) T. Kito; K. Yoshinaga; S. Ohkami, K. Ikeda, M. Yamaye, J. Org. Chem., 1985, 50, 4628.
- 11) M. Guerbet, C. R. Acad. Sci., 1917, 165, 559 など.
- 12) C. Weizmann; E. Bergmann; M. Sulzbacher, J. Org. Chem., 1950, 15, 54; E. F. Pratt; D. G. Kubler, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 52; M. N. Dvornikoff; M. W. Farrar, J. Org. Chem., 1957, 22, 540 など.

超高純度試薬「ウルトラピュア」について

関東化学(株)中央研究所 主任研究員 福田 寿夫

1. はじめに

近年、分析化学における各種機器の発展に伴い、元素の測定感度が向上し、極めて微量でも検出できるようになってきた。これにつれ環境科学、生物科学、地球宇宙科学などの分野で、超微量成分分析が盛んに研究されている。元素の濃度レベルが低くなる程、従来あまり問題とならなかった汚染がクローズアップされてくる。一般に汚染は試料を取扱う雰囲気、化学操作に用いる器具、容器、及び試料の処理に用いられる試薬に由来するとされている¹⁾。

雰囲気については半導体関係において、いち早く使用されたヘパフィルター(クリーンベンチ)等の普及により防止され、又器具、容器についても高純度石英やテフロン等の出現とその洗浄方法の研究などにより、多くの元素が汚染なく定量できるようになった。当社では試薬からの汚染のない(ppbレベルでブランク値を示さない)メタルフリー試薬を、超高純度試薬シリーズの一環として製品化したので、その取扱いや保証値等について記述する。

2. 試薬の精製

酸の精製法には、蒸留、イオン交換、ガス吸収、等温蒸留、など種々の方法があるが、近年特に広く普及してきた方法で、最も高純度が得られる方法の一つとして非沸騰蒸留法がある。当社で製品化した「ウルトラピュア」硝酸、塩酸、硫酸、フッ酸、過塩素酸、は非沸騰蒸留法で精製した。これは1972年、E. C. Kuehner²⁾らが最初に研究し以後多くの研究者によって精製が試みられている³⁻¹⁰⁾。ここでその非沸騰蒸留法の装置と酸を精製する時のいくつかの問題点を示す。酸をポンプ等でオーバーフローの液

面まで入れ、これを電圧調整器に接続した赤外線ヒーターにより加熱すると、液の表面が赤外線の輻射熱によって強く加熱され、酸が表面蒸発し、V字の冷却管にて凝縮し液滴となって留出する、という単純な原理である。市販の蒸留器を図1に示した。

ミストの発生や原料のクリーピングなどが起らない為、非常に高純度の酸が得られる。特に蒸気圧の高い元素は精製されない。重金属元素については酸の種類や蒸留条件によって大きく異なる。精製効果についてその一例を表-1, 2に示した。60%過塩素酸を蒸留した表-1は条件によって効果が大きく異なる。これは温度の上昇により過塩素酸が分解しクロムが塩化クロミルとなって蒸発する為であろう。

表-2は特級を蒸留した時の効果を示した。大方の元素は $10^{-4} \sim 10^{-5}$ の精製効果であった。

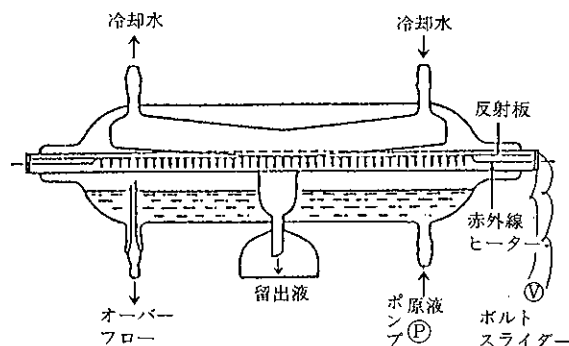


図1 全石英製非沸騰蒸留器

表-1 精製効果

(単位: ppb)

元素	原料	条件(V)	精製品
Cr	250	40	3.5
		45	40
		50	87

表-2 精製効果

(単位: ppb)

元素	特級	精製品
Al	36	1 ↓
Cd	56.4	0.008
Co	78	0.05
Cu	24	0.10
Cr	230	0.43
Fe	118	0.16
Mg	60.7	0.021
Mn	36	0.007
Ni	16	0.03
Pb	284	0.05 ↓
Sn	42	1 ↓
Zn	21.1	0.027

表-3 容器、器具の洗浄方法¹⁾

テフロン・石英容器・器具

<新品>

1. 石ケン・合成洗剤で洗浄→塵・付着物の除去
2. アセトン・クロロホルムで洗浄→油成分の除去
3. 熱濃硝酸で3日間煮沸→表面付着物の溶解・分解, 材質内からの溶解
4. 熱希硝酸(0.1M)で5日煮沸→材質内部から溶出
- 4'. 石英製品はフッ化水素酸(3M)で10分洗浄→表面溶解除去

<使用中のもの>

5. 熱塩酸(6M)で1日煮沸
6. 熱濃硝酸で3日煮沸
7. 熱希硝酸(0.1M)で3日煮沸, ただし5日以上行なう方が良い
8. 真空乾燥, ポリエチレンラップで包んで保存

ポリエチレン製容器・器具

<新品>

1. 石ケン・合成洗剤で洗浄
2. アセトンで洗浄
3. 希硝酸(2M)で1日加熱(〜70°C)
4. 希硝酸(0.1M)で3日加熱(〜70°C)

<使用中のもの>

5. 希硝酸(2M)で3日加熱(〜70°C)
6. 希硝酸(0.1M)で3日加熱(〜70°C), ただし1日以上行なう方が良い
7. 真空乾燥, ポリエチレンラップ・袋に包んで保存

酸を製造する場合の問題点として

①有毒なガスが条件により大量に発生する(特に過塩素酸の蒸気は有機物に触れると爆発)が危険である。

②沸点の高い硫酸等は材質に欠陥があると水との接触により大事故となる。

③留出速度を向上させる為に電力を上げると留出液の組成が変化する(過塩素酸)

④本質的な問題として留出速度が小さい。

⑤留出物が雰囲気からの汚染を受けない為にクリーンベンチ等で製造する必要がある。

以上の問題点を改良して, 安価に連続的に生産出来る様になった。

3. 超高純度酸の取扱いについて

使用する容器, 器具の洗浄方法については, 表面に付着している有機物や金属化合物は, 一般に硝酸, 塩酸, 王水などの酸で煮沸すると容易に除くことが可能であるが, 材質内部の汚れは使用する材質ごとに対処する必要がある。以下一般的な洗浄方法を表-3に示したので, これらの方法で洗浄してから使用する。

以下製品の取扱い上の注意を示す ①中栓は使い捨ての手袋等を用いて開閉して下さい。Na, Fe, Zn, などが手より汚染する。又クリーンベンチ等がない場所では, 実験室の雰囲気レベルに依存して汚染される為使用後直ちに栓をして下さい。②中味の出入れは上記の洗浄方法にて洗浄した器具を用い直接ビペット類の出入れは汚染の原因となる, (ガラスを用いると Al, Si, B, Cu, Mg, Zn 等が汚染する)。

4. 製品の分析方法と規格値

製品中の不純物の分析はフレイムレス原子吸光法とICP発光分析法によって実施, フレイムレス原子吸光法の感度が高く直接定量が可能な元素(Ca, Mg, Na)についてはフレイムレス原子吸光法で直接定量を, その他の元素については, クラス100のクリーンベンチ内で10~100倍濃縮して分析している。分析方法と結果の一例として, 硝酸中の亜鉛について示す。

分析方法

硝酸100gをクリーンベンチ内の蒸発皿にて蒸発し残渣を硝酸1mlで溶解, 水で10mlとし標準添加法にて定量。同一試料について8回のくり返し実験を行なった。

次頁に測定条件と結果を示す(表-4)。

測定条件

Model	SAS-704
Element	Zn
Wavelength	213.8 nm
Slit	3 (1 nm)
Current	7 mA
High Voltage	-512 V
Exp.	1
Response	1
Mode	S, B, C
Sample	HNO ₃
Sample size	10 μ l
Recorder range	100mV
Chart speed	10 mm/min
Date	1985. 4. 10
Operator	S, E

表-4 分析結果

(単位: ppb)

測定回数	分析値
1	0.11
2	0.08
3	0.10
4	0.06
5	0.06
6	0.09
7	0.08
8	0.06
$\bar{x}$	0.08
σ	0.018
CV(%)	22.5

雰囲気や容器などから非常にコンタミをうけやすい亜鉛が1 ppb以下のレベルで精度良く定量され、規格値に対して $1/10$ 以下となっている。

次に洗浄容器と未洗浄容器の比較データを表-5に示す。

	Dry	Ash	Atom.
Temp.	3	7	15
Time	30	12	2
Ramp.			
Carbon tube treated :			
Metal boat : W			
Gas flow :			
Ar :	kg/cm ² , 5.0 l/min		
H ₂ :	kg/cm ² , 0.2 l/min		
Air :	kg/cm ² , 1/min		
C ₂ H ₂ :	kg/cm ² , 1/min		
N ₂ O :	kg/cm ² , 1/min		
Note	Vタイプ		

表-5 洗浄容器と未洗浄容器の比較

(保存期間1ヶ月, 単位: ppb)

びんNo.	未 洗 浄	洗浄(酸処理)
1	1.0	0.4 ↓
2	1.3	0.4 ↓
3	2.3	0.4 ↓
4	0.8	0.4 ↓
5	2.3	0.4 ↓
6	0.8	0.4 ↓
7	1.0	0.4 ↓
8	1.6	0.4 ↓
9	0.8	0.4 ↓
10	0.7	0.4 ↓

テフロン容器に蒸留した塩酸を充てんし1ヶ月後に溶出してくる鉄をフレイムレス原子吸光で定量した。洗浄容器からは鉄の溶出が認められなかった。さらに5ヶ月後のデータも同様に全く変化なく安定であった。このように製品は十分に洗浄した容器に充てんされている。

以下ウルトラピュアの規格値を示した。

Cat. No. 77700

Hydrochloric Acid

HCl

塩酸

FW: 36.46

Certificate of Guarantee

Assay	30.0~32.0 %	Iron (Fe)	max. 2 ppb
Aluminium (Al)	max. 2 ppb	Lead (Pb)	max. 0.5 ppb
Antimony (Sb)	max. 1 ppb	Magnesium (Mg)	max. 1 ppb
Arsenic (As)	max. 2 ppb	Manganese (Mn)	max. 0.5 ppb
Barium (Ba)	max. 0.2 ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2 ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1 ppb	Selenium (Se)	max. 1 ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.5 ppb	Silver (Ag)	max. 0.1 ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.1 ppb	Sodium (Na)	max. 2 ppb
Calcium (Ca)	max. 2 ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5 ppb
Chromium (Cr)	max. 1 ppb	Tin (Sn)	max. 1 ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2 ppb	Vanadium (V)	max. 0.5 ppb
Copper (Cu)	max. 0.2 ppb	Zinc (Zn)	max. 2 ppb
Gallium (Ga)	max. 1 ppb	Appearance	colorless, clear liquid
Indium (In)	max. 1 ppb		

Cat. No. 77701

Hydrofluoric Acid

HF

ふッ化水素

FW: 20.01

Certificate of Guarantee

Assay	min. 48.0 %	Iron (Fe)	max. 5 ppb
Aluminium (Al)	max. 1 ppb	Lead (Pb)	max. 1 ppb
Antimony (Sb)	max. 1 ppb	Magnesium (Mg)	max. 1 ppb
Arsenic (As)	max. 1 ppb	Manganese (Mn)	max. 0.5 ppb
Barium (Ba)	max. 0.5 ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2 ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1 ppb	Selenium (Se)	max. 1 ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.2 ppb	Silver (Ag)	max. 0.1 ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.05 ppb	Sodium (Na)	max. 2.5 ppb
Calcium (Ca)	max. 2 ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5 ppb
Chromium (Cr)	max. 0.2 ppb	Tin (Sn)	max. 1 ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2 ppb	Vanadium (V)	max. 1 ppb
Copper (Cu)	max. 0.2 ppb	Zinc (Zn)	max. 1 ppb
Gallium (Ga)	max. 0.5 ppb	Appearance	colorless, clear liquid
Indium (In)	max. 0.5 ppb		

Cat. No. 77702

Nitric Acid

HNO₃

硝酸

FW: 63.01

Certificate of Guarantee

Assay	60.0~62.0 %	Iron (Fe)	max. 1 ppb
Aluminium (Al)	max. 1 ppb	Lead (Pb)	max. 0.5 ppb
Antimony (Sb)	max. 0.5 ppb	Magnesium (Mg)	max. 1 ppb
Arsenic (As)	max. 0.5 ppb	Manganese (Mn)	max. 0.1 ppb
Barium (Ba)	max. 0.5 ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2 ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1 ppb	Selenium (Se)	max. 0.5 ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.5 ppb	Silver (Ag)	max. 0.1 ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.05 ppb	Sodium (Na)	max. 2.5 ppb
Calcium (Ca)	max. 1 ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5 ppb
Chromium (Cr)	max. 0.1 ppb	Tin (Sn)	max. 0.5 ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2 ppb	Vanadium (V)	max. 0.1 ppb
Copper (Cu)	max. 0.1 ppb	Zinc (Zn)	max. 1 ppb
Gallium (Ga)	max. 0.5 ppb	Appearance	colorless, clear liquid
Indium (In)	max. 0.5 ppb		

Cat. No. 77703

Perchloric Acid

HClO₄

過塩素酸

FW: 100.46

Certificate of Guarantee

Assay	60.0~62.0	%	Iron (Fe)	max. 2	ppb
Aluminium (Al)	max. 1	ppb	Lead (Pb)	max. 1	ppb
Antimony (Sb)	max. 1	ppb	Magnesium (Mg)	max. 2	ppb
Arsenic (As)	max. 1	ppb	Manganese (Mn)	max. 0.2	ppb
Barium (Ba)	max. 0.5	ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2	ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1	ppb	Selenium (Se)	max. 1	ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.5	ppb	Silver (Ag)	max. 0.1	ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.05	ppb	Sodium (Na)	max. 5	ppb
Calcium (Ca)	max. 5	ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5	ppb
Chromium (Cr)	max. 10	ppb	Tin (Sn)	max. 2	ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2	ppb	Vanadium (V)	max. 1	ppb
Copper (Cu)	max. 0.2	ppb	Zinc (Zn)	max. 1	ppb
Gallium (Ga)	max. 0.5	ppb	Appearance	colorless, clear liquid	
Indium (In)	max. 0.5	ppb			

Cat. No. 77704

Sulfuric Acid

H₂SO₄

硫酸

FW: 98.08

Certificate of Guarantee

Assay	min. 96.0	%	Iron (Fe)	max. 2	ppb
Aluminium (Al)	max. 1	ppb	Lead (Pb)	max. 0.5	ppb
Antimony (Sb)	max. 0.5	ppb	Magnesium (Mg)	max. 1	ppb
Arsenic (As)	max. 0.5	ppb	Manganese (Mn)	max. 0.2	ppb
Barium (Ba)	max. 0.5	ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2	ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1	ppb	Selenium (Se)	max. 10	ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.5	ppb	Silver (Ag)	max. 0.1	ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.05	ppb	Sodium (Na)	max. 2.5	ppb
Calcium (Ca)	max. 1	ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5	ppb
Chromium (Cr)	max. 0.1	ppb	Tin (Sn)	max. 0.5	ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2	ppb	Vanadium (V)	max. 0.5	ppb
Copper (Cu)	max. 0.1	ppb	Zinc (Zn)	max. 1	ppb
Gallium (Ga)	max. 0.5	ppb	Appearance	colorless, clear liquid	
Indium (In)	max. 0.5	ppb			

5. 非沸騰蒸留した酸を用いた応用例を示す

- 1) フレームレス原子吸光法による三臭化ほう素、四塩化ゲルマニウム、四塩化ケイ素及び二酸化ケイ素中の極微量不純物の定量

古河電工時報 68, 137(1980)。

- 2) 溶媒抽出-黒鉛灯原子吸光法による血中アンチモン及びセレンの定量

分析化学, 30, 170(1981)

- 3) 同位体希釈-表面電離質量分析法によるカドミウムの定量

日化, 1978, 226

- 4) マイクロ吸光分析法を用いるタンタル微量試料中の極微量銅の定量

分析化学, 27, 566(1978)

- 5) 超微量分析におけるテフロン容器からの汚染防止

分析化学, 32, 22(1983)

文 献

- 1) 水池 敦, ふんせき, 1980, 314.
- 2) E. C. Kuehner, et al., Anal. Chem., 44, 2050(1972).
- 3) J. M. Mattinson, ibid, 44, 1715(1972).
- 4) J. W. Mitchel ibid., 45, 492 A(1973).
- 5) R. W. Dabeka, et al., ibid., 48, 1203(1976).
- 6) 水池 敦, ふんせき, 1978, 2.
- 7) 室住正世, 日化, 1981, 124.
- 8) J. M. Mitchell, Talanta, 29, 993(1984).
- 9) J. W. Moody, et al., ibid., 29, 1003(1982).
- 10) 平尾良光, ふんせき, 1984, 706.

超高純度試薬 Ultrapur

Reagents

Cica-MERCK

超高純度試薬・Ultrapurは現在ある試薬のうち最高の純度を誇るもので、通常の分析機器では検出不能な程度までに不純物の含有量を低めてあります。

1ppb以下の不純物

Ultrapurの規格は金属を主として25項目について設定されており、規格値はほとんど全ての項目で、1ppb以下におさえられております。(下記規格値参照)

汚染を防ぐ特殊容器

Ultrapurの品位を保つためには容器からの汚染があってはなりません。たとえばガラス容器からは多量のNa等が溶け出します。このため、特殊なテフロンビンに封入してあります。

不純物値の測定

関東化学の品質管理部門ではUltrapurの純度保証をするために、専用のクリーンベンチを設置しております。ICP発光分析法とフレイムレス原子吸光法とにより正確な分析がなされています。

■品目

Cat. No. 77700	塩 酸	250 ml	¥20,000
Cat. No. 77701	ふっ化水素酸	250 ml	¥40,000
Cat. No. 77702	硝 酸	250 ml	¥20,000
Cat. No. 77703	過塩素酸	250 ml	¥40,000
Cat. No. 77704	硫 酸	250 ml	¥20,000

■規格値の一例

Cat.No. 77702 硝 酸

Certificate of Guarantee

Assay	60.0 ~ 62.0 %	Iron (Fe)	max. 1 ppb
Aluminium (Al)	max. 1 ppb	Lead (Pb)	max. 0.5 ppb
Antimony (Sb)	max. 0.5 ppb	Magnesium (Mg)	max. 1 ppb
Arsenic (As)	max. 0.5 ppb	Manganese (Mn)	max. 0.1 ppb
Barium (Ba)	max. 0.5 ppb	Nickel (Ni)	max. 0.2 ppb
Beryllium (Be)	max. 0.1 ppb	Selenium (Se)	max. 0.5 ppb
Bismuth (Bi)	max. 0.5 ppb	Silver (Ag)	max. 0.1 ppb
Cadmium (Cd)	max. 0.05 ppb	Sodium (Na)	max. 2.5 ppb
Calcium (Ca)	max. 1 ppb	Thallium (Tl)	max. 0.5 ppb
Chromium (Cr)	max. 0.1 ppb	Tin (Sn)	max. 0.5 ppb
Cobalt (Co)	max. 0.2 ppb	Vanadium (V)	max. 0.5 ppb
Copper (Cu)	max. 0.1 ppb	Zinc (Zn)	max. 1 ppb
Gallium (Ga)	max. 0.5 ppb	Appearance	colorless, clear liquid
Indium (In)	max. 0.5 ppb		

関東化学株式会社 試薬事業本部

103 東京都中央区日本橋本町3-7 03(663)7631
541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796

「分子をいかにしてフッ素で修飾するのか」 Part I

東京工業大学 工学部 生物工学科 助教授 工学博士 北 爪 智 哉
工学博士 山 崎 孝

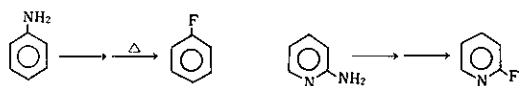
一はじめに

「フッ素」という言葉が創り出すイメージは、「冷媒、界面活性剤、表面処理剤、新素材、人工血液、医薬薬等」の多種、多様の分野へと展開可能な潜在力ではないだろうか。新しい機能や作用をもたらす物質や生理活性物質の開発研究をおこないたいと考えるとき分子のフッ素修飾は研究対象の一分野であろう。しかしながら、分子のフッ素修飾研究上での大きな阻止力となっているのが「いかにしたら分子の特定の位置をフッ素修飾できるのか」という単純な問いなのではないだろうか。この小文では、「モノフルオロ」と「トリフルオロ」に的をしぼり、現在、我が国で入手可能な試剤を使用しての実験室的規模での実用的な合成法について述べてみたい。

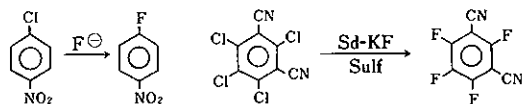
1. 分子のモノフルオロ修飾

芳香核のフッ素修飾

勿論フッ素ガスでの直接フッ素化が行えば良いのであるが、しばしば爆発的に反応し取り扱いが難しい。芳香核をフッ素修飾する基本的な方法はシーマン反応、すなわちアミノ基のフッ素への変換反応である^{1,2)}

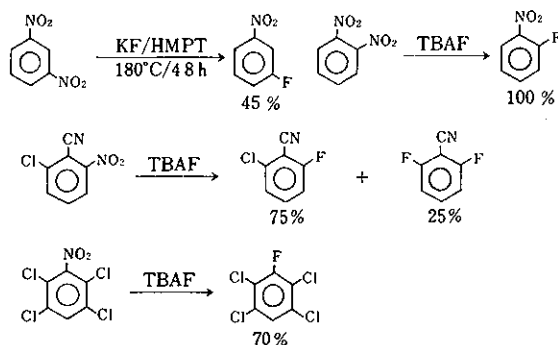


実用的な方法のひとつとして活性化された芳香核の置換基交換によるフッ素修飾がある。DMFなどの非プロトン性極性溶媒中、市販のフッ化カリウムを用い、裸のフルオリドイオンによる求核置換反応である。用いるCsF, KFは電気炉や培焼法、現代方式なら電子レンジ等で脱水乾燥することが必要であるが、最近、Sd-KFが市販され、そのまま使用出来るためフッ素化に初めて取り組む人でも簡単にフッ素修飾出来るようになった^{3,4)}

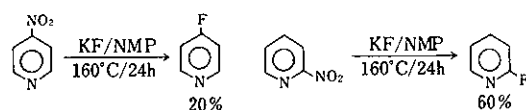


芳香核のニトロ基をフルオリドイオンによって求核的に置換する方法も実験室的に有用な方法である。しかもこの方法を利用すれば他の方法では合成が難しいフッ素化合物が得られる。たとえば m-フルオロニトロベンゼンは m-クロロニトロベンゼンのハロゲン交換法では生成し

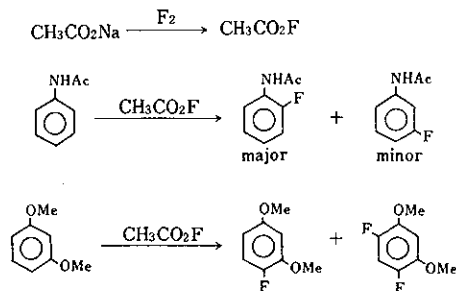
ないが、m-ジニトロベンゼンからなら比較的容易に合成出来る⁵⁾ 特に、最近クラーク等⁶⁾によりTBAFを用いる方法が報告され、目的とする位置へまずニトロ基を組み入れ、これをフッ素で置換する方法が広汎な意味あいでの応用範囲が期待出来る⁷⁾



この方法を利用すれば、ニトロピリジンからフルオロピリジンの合成も可能である⁸⁾



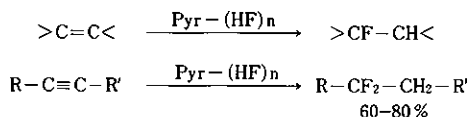
先にも述べたように F₂ ガスが使用出来る研究機関では CH₃CO₂F を下式により合成し芳香核のフッ素修飾に利用するのも簡便な方法である^{8,9)}



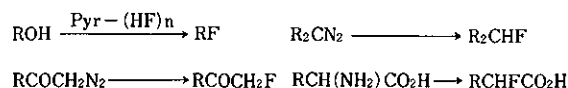
ピリジン-(HF)_n (Pyridinium polyhydrogenfluoride)

便利な試剤のひとつに Pyr-(HF)_n が入手可能である。但し、取り扱いには慎重さが要求される。ドラフト中、手袋をし、器具としては少量ならガラス器具でも問題は

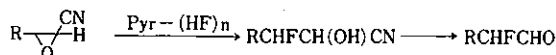
ないが、安全を期してポリエチレンかテフロン製ビーカー等で反応をおこなうことをすすめたい。本試剤を用いれば、炭素-炭素多重結合を室温下で容易にフッ素化でき分子の目的位置をフッ素原子で修飾することが可能である。特に炭素-炭素三重結合なら同じ炭素上へ2ヶのフッ素原子を導入することが出来る。¹⁰⁾



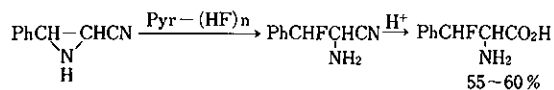
アミノ酸のアミノ基、さらにジアゾ基のフッ素への変換なども行え、¹¹⁻¹³⁾ アダマンタンの橋頭位をフッ素修飾することもできる。¹⁴⁾



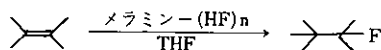
さらにエポキシ環の開裂を伴いながらのフッ素修飾もできる。¹⁵⁾



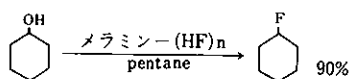
又、β-フルオロアミノ酸の合成もこの試剤で行うことができ、¹⁶⁾ 立体化学的知見についても報告されている。¹⁷⁾



このほか、いくつかの活性なアミン-(HF)_n塩を利用するフッ素化剤については、最近米田等によって活発に研究されており、分子のフッ素修飾を行ううえで有用な方法となっている。特に2級、3級アルコールの水酸基をフッ素へ変換するのに適している。¹⁸⁾

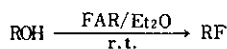


1-hexene : 80%,  98%, 1-octene : 80%

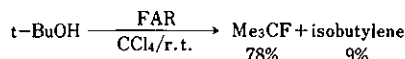
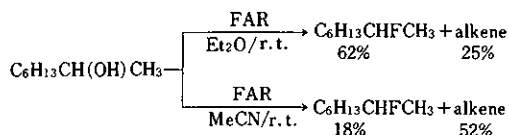


DAST 試剤と FAR 試剤¹⁹⁾

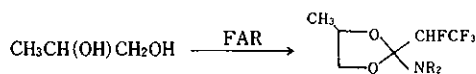
市販されているフルオロアルキルアミン (FAR) 試剤を利用しての水酸基のフッ素への変換反応も実験室的には簡便な方法である。第1級アルコールは比較的容易にフッ素へ変換できるが、2級、3級アルコールでは脱水反応によるオレフィン生成との競争反応となり分子の目的位置のフッ素修飾は容易ではない。^{20,21)} 副生成物として、-OCOCHF₂CF₃ という種のエステルが生成してくる。



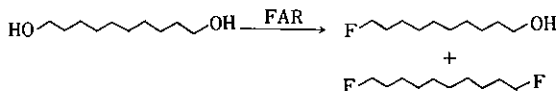
R = C₆H₁₇ 90% ; PhCH₂CH₂ 89%



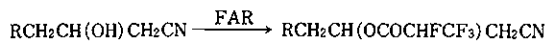
しかしながら、ジオール類に適用する場合には少し注意が必要となる。1,2-, 1,3-ジオール類では下式のごとく環状化合物が主として生成する。²²⁾



しかしながら、1,5-位以上離れたジオール類ではフッ素修飾できる。



ハロヒドリンの場合には前述したエステルが生成する。²²⁾



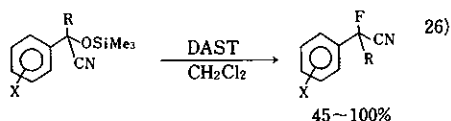
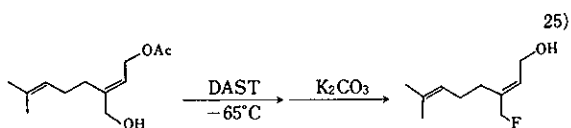
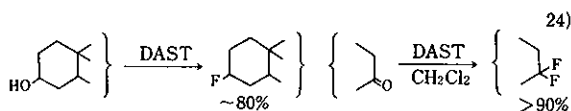
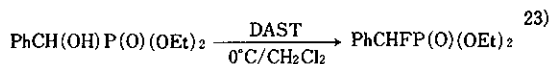
さらに、ヒドロキシエステル化合物からは、相当する水酸基の位置をフッ素修飾できる。²⁰⁾



上記の例のように FAR 試剤を用いる OH 基の F への変換には制限があり例を参考にして分子内のフッ素修飾を設計してはいいものである。なお、FAR 試剤の取り扱いが簡単であり、ガラス器具を用いて行うことができるが、重要なことはフッ素修飾された分子は沸点に比して揮発性が高いことである。このためしばしば単離に失

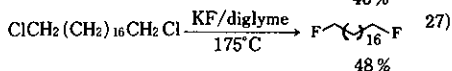
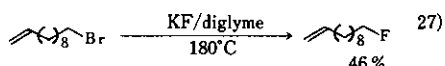
敗する。単離のためにはフッ素修飾の後、混合液のまま減圧下でフラッシュ蒸留を行い、フッ素化合物を水冷下でトラップすることをすすめたい。さらに系内に発生するHFをトラップするためNaFとNaOHを充填したU字管を経路の途中にセットすることが大切である。スケールを大きくした場合は蒸留後ただちに真空ポンプの油を交換することが真空ポンプをHFで腐蝕させない重要な後処理法である。

水酸基をフッ素へ変換する試剤として市販されているものに DAST (R_2NSF_3) と呼ばれている試剤がある。この試剤の取り扱いには慎重に行うべきであり反応温度を 50°C 以上に上げると爆発の危険がありさけるべきである。フッ素化剤としては発火しやすい性質をもっており OH 基以外にも $\text{C}=\text{O}$ 基を CF_2 基へと変換できる。

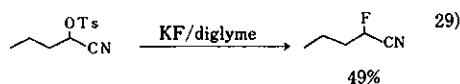
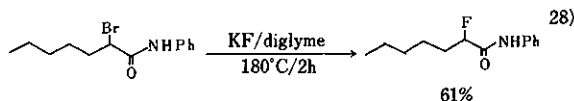


MF (CsF, KF) を用いる

安価であり使いやすいものとしてKFがあり、このものを用いたフッ素化は良く知られている。¹⁹⁾ 前述した芳香核へのフッ素修飾のほか脂肪族での分子のフッ素修飾が知られている。

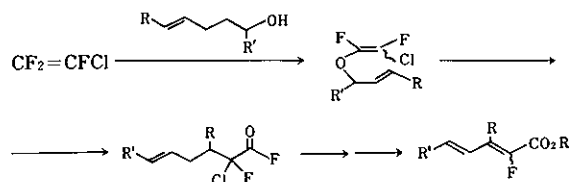
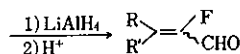
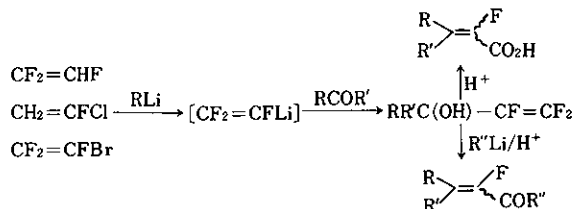


特に官能基に隣接する位置をフッ素修飾するためには便利である。

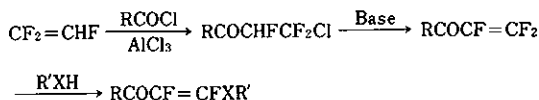


フルオロオレフィンより誘導できるもの

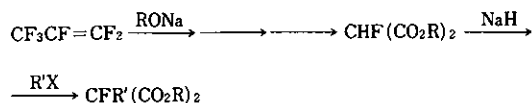
現在何種類かのフルオロオレフィンあるいはフレオンが入手可能であり、これらを種々の合成ブロックとして利用できる³¹⁻³⁶⁾



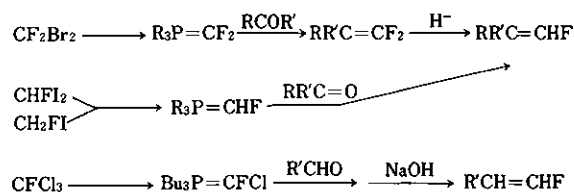
クライゼン転位系のビニル部分を修飾したフッ素は転位を促進することが見いだされ、中間体としてのフルオロビニル体の合成ブロックとしての有用性が見いだされている³⁷⁻³⁹⁾



さらに六フッ化プロピレン(bp-28°C)は毒性も少なく取り扱いが簡単でありこれから合成できるものにモノフルオロマロン酸誘導体がある。⁴⁰⁾

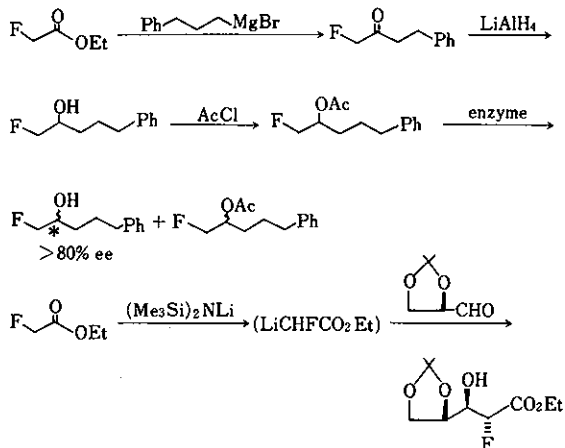


ハロフルオロカーボンも合成ブロックとして活用できる。⁴¹⁻⁴⁹⁾

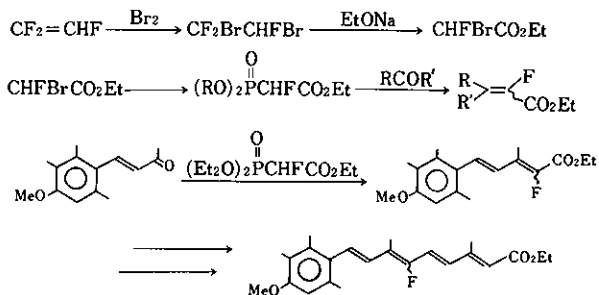


モノフルオロ酢酸から

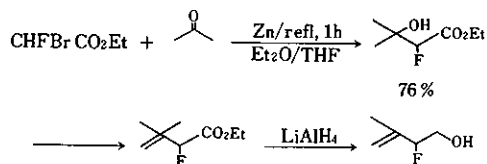
モノフルオロ酢酸誘導体は毒性があるので手袋を使用し、注意して取り扱うことが必要である。合成化学的には通常の酢酸誘導体と同様な反応を行うことができ、若干の立体化学的考察もなされている⁵⁰⁾



有機合成の面からは市販されている $\text{CHFBrCO}_2\text{Et}$ の方が便利であり、Wittig 反応を駆使できる合成ブロックとして広汎に利用できる^{51, 52)}



Reformatsky 型反応も利用できる^{53~55)}



以上のように分子のモノフルオロ修飾について簡単に述べてきたが、光学活性なフッ素修飾については後述したい。

文 献

- 1) H. Suschitzky, "Adv. Fluorine Chem.," 4, 1 (1965).
- 2) A. E. Pavlath, A. J. Leffer, "Aromatic Fluorine Compounds," Reinhold (1962).
- 3) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T.

- 4) N. Ishikawa, T. Kitazume, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi, 34, 173 (1976).
- 5) G. Bartoli, A. Latrofa, F. Naso, P. E. Todesco, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 2671.
- 6) J. H. Clark, D. K. Smith, Tetrahedron Lett., 1985, 2233.
- 7) N. Ishikawa, T. Tanabe, D. Hayashi, Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 359 (1975).
- 8) S. Rozen, O. Lerman, M. Kol, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, 443.
- 9) O. Lerman, Y. Tor, S. Rozen, J. Org. Chem., 46, 4629 (1981).
- 10) G. A. Olah, et al., J. Org. Chem., 44, 3872 (1979).
- 11) G. A. Olah, M. Nojima, Synthesis, 1973, 785.
- 12) G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, Synthesis, 1973, 779; 780; 786.
- 13) G. A. Olah, J. Welch, Synthesis, 1974, 652; 653; 654; 896.
- 14) G. A. Olah, J. G. Shin, B. P. Singh, B. G. B. Gupta, Synthesis, 1983, 713.
- 15) J. Cantacuzene, D. Ricard, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 1587.
- 16) A. I. Ayi, M. Remli, R. Guedj, J. Fluorine Chem., 18, 193 (1981).
- 17) T. Tsushima, T. Sato, T. Tsuji, Tetrahedron Lett., 1980, 3591.
- 18) N. Yoneda, T. Abe, T. Fukuhara, A. Suzuki, Chem. Lett., 1983, 1135.
- 19) C. M. Sharts, W. A. Sheppard, Org. React., 21, 158 (1974).
- 20) A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 52, 3377 (1979).
- 21) S. Watanabe, T. Fujita, K. Suga, I. Nasuno, J. Am. Oil Chem. Soc., 60, 1678 (1983).
- 22) S. Watanabe, T. Fujita, Y. Usui, T. Kuramochi, Nippon Kagaku Kaishi, 1985, 2191.
- 23) G. M. Blackburn, D. E. Kent, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1981, 511.
- 24) K. Boulton, B. E. Cross, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1979, 1354.
- 25) C. D. Poulter, P. L. Wiggins, T. L. Plummer, J. Org. Chem., 46, 1532 (1981).
- 26) M. E. Le Tourneau, J. R. McCarthy, Tetrahedron Lett., 1984, 5227.
- 27) F. L. M. Pattison, J. J. Norman, J. Am. Chem. Soc., 78, 2311 (1957).
- 28) W. T. Moreland, D. P. Gameron, R. G. Berg, C. E. Maxwell, J. Am. Chem. Soc., 84, 2966 (1962).
- 29) E. D. Bergmann, I. Shahak, Bull. Res. Council. Isr. 10A, 91 (1961).
- 30) E. Elik, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2254.
- 31) M. Schlosser, Tetrahedron, 34, 3 (1978).
- 32) J. F. Normant, J. P. Foulou, D. Masure, R. Sauvetre, J. Villieras, Synthesis, 1975, 122.
- 33) R. Sauvetre, D. Masure, C. Chuit, J. F. Normant, Synthesis, 1978, 128.
- 34) C. Chuit, R. Sauvetre, D. Masure, M. Baudry, J. F. Normant, J. Villieras, J. Chem. Res., 1977, 104.
- 35) D. Masure, R. Sauvetre, J. F. Normant, J. Villieras, Synthesis, 1976, 761.
- 36) D. E. Bergstrom, M. W. Ng, J. J. Wong, J. Org. Chem., 48, 1902 (1983).

- 37) N. Ishikawa, H. Iwakiri, K. Edamura, S. Kubota, Bull. Chem. Soc. Japan, **54**, 832(1981).
 38) N. Ishikawa, A. Takaoka, H. Iwakiri, S. Kubota, S. R. F. Kagaruki, Chem. Lett., **1980**, 1107.
 39) Y. Nakayama, T. Kitazume, N. Ishikawa, J. Fluorine Chem., **29**, 445(1985).
 40) N. Ishikawa, A. Takaoka, Chem. Lett., **1981**, 107.
 41) D. J. Burton, J. Fluorine Chem., **23**, 339(1983).
 42) D. G. Nae, D. J. Burton, Syn. Commun., **3**, 197(1973).
 43) S. Hayashi, T. Nakai, N. Ishikawa, D. J. Burton, D. G. Nae, H. S. Kesling, Chem. Lett., **1979**, 983.
 44) M. Suda, Tetrahedron Lett., **22**, 1421(1981).
 45) W. A. Vinson, K. S. Prickett, B. Spahic, R. R. Ortiz de Montellano, J. Org. Chem., **48**, 4661(1983).
 46) M. J. Van Hamme, D. J. Burton, J. Organomet. Chem., **169**, 123(1979).
 47) M. J. Van Hamme, D. J. Burton, J. Fluorine Chem., **13**, 407(1979).
 48) D. J. Burton, D. G. Cox, J. Am. Chem. Soc., **105**, 650(1983).
 49) D. J. Burton, P. E. Greenlimb, J. Org. Chem., **40**, 2796(1975).
 50) H. Molines, M. H. Massoudi, D. Cantacuzene, C. Wakselman, Synthesis, **1983**, 322.
 51) H. Machleidt, R. Wessendorf, Ann., **679**, 20(1964).
 52) E. Elkik, M. Imbeauxoudotte, C. R. Acad. Scie, Ser II-Mec Phys., **292**(14), 1023(1981).
 53) H. Machleidt, R. Wessendorf, Ann., **674**, 1(1964).
 54) C. D. Poulter, E. A. Mash, J. C. Argyle, O. J. Muscio, H. C. Rilling, J. Am. Chem. Soc., **101**, 6761(1979).
 55) N. Ishikawa, M. G. Koh, T. Kitazume, S. K. Choi, J. Fluorine Chem., **24**, 419(1984).

セミ分取高速液クロ用カラム

Semi-prep Column

Reagents

MERCK

高速・高性能分取に！

○接続は分析用カラムと同様、各社の HPLC 装置に接続可能です。

○充填剤に LiChrosorb (7 μ m) を使用しているため、分析カラムの豊富なデータをそのまま移行でき、分析カラムで得られる高分離能を再現できます。

○サンプル負荷量は、分析カラムの数倍から数百倍程度で多量の方取が一度に行えます。

○カラム毎にテストクロマトグラムとコンピューター処理した性能データがついています。

カラムサイズ250× ϕ 7mm

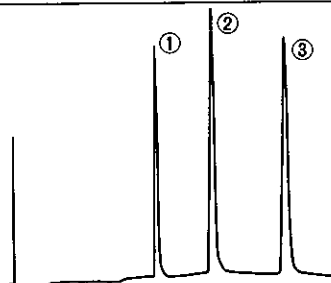
Cat No. 50735 ハイパーカラム	LiChrosorb Si60	¥ 90,000
Cat No. 50741 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-8	¥ 98,000
Cat No. 50794 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	¥ 98,000
Cat No. 50771 ハイパーカラム	LiChrosorb NH ₂	¥108,000
Cat No. 50769 ハイパーカラム	LiChrosorb CN	¥108,000
Cat No. 50772 ハイパーカラム	LiChrosorb DIOL	¥ 98,000

カラムサイズ250× ϕ 10mm

Cat No. 50935 ハイパーカラム	LiChrosorb Si60	¥110,000
Cat No. 50941 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-8	¥120,000
Cat No. 50994 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	¥120,000
Cat No. 50971 ハイパーカラム	LiChrosorb NH ₂	¥128,000
Cat No. 50969 ハイパーカラム	LiChrosorb CN	¥128,000
Cat No. 50972 ハイパーカラム	LiChrosorb DIOL	¥120,000

カラムサイズ250× ϕ 25mm

Cat No. 51435 ハイパーカラム	LiChrosorb Si60	¥230,000
Cat No. 51441 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-8	¥320,000
Cat No. 51494 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-18	¥320,000
Cat No. 15748 ハイパーカラム	LiChrosorb NH ₂	¥320,000
Cat No. 51469 ハイパーカラム	LiChrosorb CN	¥320,000
Cat No. 51472 ハイパーカラム	LiChrosorb DIOL	¥320,000
Cat No. 51464 ハイパーカラム	LiChrosorb RP-Select B	¥380,000



ハイパーカラム LiChrosorb Si60の
テストクロマトグラム(カラムサイズ250× ϕ 25mm)

①Benzene ②Naphthalene ③Biphenyl

サンプル負荷量 (mg)	2.68	0.17	0.05
ピーク対称性	1.6	0.9	0.8
理論段数 (段/m)	40308.9	46085.0	42863.4

(理論段数：40,000段/m以上保証)



薬学ゆかりの外国人(24)

トロムスドルフ Johann Bartholomäus Trommsdorff

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

近代薬学の偉大な先駆者

本年は Prof. Dr. J. B. トロムスドルフ (1770~1837) の生誕 216 年に当たる。18 世紀の末葉、23 歳の薬剤師トロムスドルフは、旧態の薬剤師教育改革の先頭に立ち、近代薬学開発を主旨とする薬学雑誌を創刊した。25 歳で近代式薬学校を創立して、進歩的な薬剤師の養成に力を尽くした。

更に大学教授の識見と医学薬学の見地から、生地の保健衛生の向上発展に力を注ぎ、公定の薬局方(処方書)を編纂した。定期刊行物の発行および著書の出版のほか、広範な研究論文は 510 編を超える著作活動も抜きんできていた。

薬剤師の典型

J. B. トロムスドルフは 1770 年 5 月 8 日、ドイツ連邦のエルフルト市で、Schwanen-Ring Apotheke (白鳥薬局) を経営する父の長男として生まれた。ドイツの薬局では独自の名称で特色づける慣習があった。

父の Wilhelm Bernhard Trommsdorff (1738~1782) は、エルフルト大学の化学と医学教授を務めていた。1776 年トロムスドルフは 6 歳で学校に通い始めたが、不幸にして 12 歳の年に父は 44 歳で帰らぬ人となった。

不測の事態から、彼は幼い弟妹の長兄としての責任から、大学進学よりも薬局を相続する急務に迫られた。1884 年 14 歳で、ワインマル市の著名な薬局で 3 年間、薬局の実務の修業に打ち込んだ。

当時のドイツ連邦の医療は、公定の医薬分業制が施行されていたが、商工業に属する薬局は条例に従って、同業組合 gild を組織していた。薬局には実験室が併設されて、薬局主は徒弟制度によって薬剤師に仕込む義務があったが、薬の知識よりも営利に傾く商習慣は否めなかった。徒弟は一定期間修業した証明によって、成年に達すれば領主から薬剤師免状が下付された。ドイツの大学にはまだ実験室が無かったので、優良な薬局実験室を指定して、薬局主を大学教授に任命する便法がとられた。

トロムスドルフは 3 年間の修業で、薬局実務のすべてを修得した証明を得た。成年になるまで実力と視野を広めるため、ポーランドの宮廷薬局の助手を務めた。義父が死去したためエルフルトに帰郷した翌年、20 歳で薬剤師免状を取得すると同時に、最初の著書「調剤術便覧」を出版して、鋭鋒を現わした。

Journal der Pharmacie 創刊の先見性

彼は白鳥薬局の後継者として、未成年の弟妹たちの保護者の責任感から、業務に精勤するとともに、旧態の薬剤師教育の向上について、適切な方法を思考していた。

その頃、18 世紀のヨーロッパは、フランス革命(1789)や英国に始まる産業革命などの大きな変革の影響で、社会情勢の機運が近代化の方向へ急速に波動していた。

科学の分野も錬金術や phlogiston の燃素説の迷夢から覚めて、酸素の発見に始まる実験と原理によって、物質の本体を確認する近代化学が台頭した。化学知識の普及には、教科書の役割が極めて大きかった。しかも時代の進歩に即応した内容の定期刊行物であれば、その効果は更に倍加するわけであった。

1780 年フランスの薬剤師たちが初めて編集した化学の定期刊行物「Annales de Chemie」(化学年報)は、まさにトロムスドルフの非凡な着眼に合致した。薬剤師が薬局で処方調剤を行う本務について、単に経験的に習慣的に有効成分の不明な生薬を調剤する旧法を打破するために、生薬を化学的実験によって、性状や有効成分を確認し、的確に治療に寄与する原理の追究にあった。

1793 年 23 歳のトロムスドルフは、一般科学および薬学の科学的問題を啓発する自信を得て、画期的な薬学の定期刊行物「Journal der Pharmacie」(薬学雑誌)をライプチヒ市の出版社から創刊した。同市は書籍出版や化学機器類の生産等で知られる。

進歩的な薬剤師や化学者の支持を得て Journal は充実したが、飛躍的転機を迎えた。トロムスドルフに師事した薬剤師 F. W. A. ゼルチュルネルのモルヒネ発見(1811)の論文発表が、フランス化学会で高く評価され、賞金を贈られたことから、Journal 創刊の意義と名声が一段と高まった。この年、誌名を「Neues Journal der Pharmacie」と改題した。

本誌は晩年に近い 1834 年まで続刊した。付言すると、1832 年 J. リービッヒが創刊した「Annalen der Pharmacie」(薬学年報)に合併された。本誌も時と共に変遷を経たが、トロムスドルフの創刊した歴史的な Journal が、薬学、化学の進歩に貢献した命脈は潜在しているはずである。

序でにトロムスドルフの著書歴によると、1799 年に医師の要望に応じて、処方に必要な薬学、化学の知識と技

術を記述したテキストを発刊した。1800年には酸素と水素に始まる化学の基本原理解説した化学書のほか、植物化学書を出版。1812年刊の主著は、彼が開発した植物成分を蒸気で抽出する方法と理論を述べた薬学書で好評を博した。

大学の化学教授と薬剤師教育の理念

Journal 創刊の翌年24歳で、エルフルト大学に提出した化学に関する学位論文が合格して、ドクトルの学位が授与された。当時ドイツの大学の化学科は哲学部に所属していたので、彼の称号は哲学博士 Ph. D. であった。

翌年かねてからの念願で、ドイツでは最初の近代化学に基づいた薬剤師養成学校を白鳥薬局に併設して創立した。25歳であった。これを機にエルフルト大学は、父の跡継ぎとして彼を化学教授に推薦するとともに、必然的に薬学校の実験室供用を付帯条件とした。



薬学校と白鳥薬局

彼は快諾して、化学の講義は大学で行い、実験は薬学校実験室で、大学生は薬学生と合同で指導を受けた。27歳で結婚した彼は、薬学校の運営は聡明なマルタ夫人の内助に大いに支えられた。

1805年、大学の医学教授を併任したが、1811年41歳になると化学の正教授に昇進して、身辺多忙の円熟した境地にあった。

その頃は薬学校の名声も揚がり、国の内外から続々と学生が参集した。後年、E.メルク社を創設したH.E.メルクは1810年当時16歳で、グルムシュタットのエンゲル薬局を継承する薬剤師を志して入学したのであった。

薬学校の授業は、午前6時から講義を開始する。実験指導は極めて熱心で、午後2時から6時の規定が8時頃まで延長した。独創の装置による蒸溜法によって、植物の有効成分を抽出、分析する技術と理論の解明に力を注いだ。学生にそれぞれテーマを与えて、研究報告をJournal der Pharmacieに投稿するよう奨励した。

校長は学期末には学生を引率して、恒例のライブチヒの化学工場見学の行事は、往復の川の船旅が和やかな師弟のきずなを深めた。所定の授業の受講者には、校長から修了証書の授与とともに、将来の発展を祝福する激励の言葉が贈られた。

薬局方公定とインジゴ研究の先駆

有機化学の芽がまだ発現しない近代科学の草創期に、トロムスドルフは大学教授と薬学校長を兼務して、化学に基礎づけられた薬学研究に日夜努力を惜しまなかった。また、Journal 主幹および著作活動に教智を傾ける薬剤師の第一人者として、請われるままに活動分野も広がるばかりであった。

ドイツ人のビール愛好は有名であるが、トロムスドルフは18世紀の終りから、エルフルト市のビール醸造会社の理事に推されて、ビールの品質管理の指導は懇切を極めた。

彼は市の初の企画による公定薬局方編纂の委嘱を受けて、独力で知能を傾けた。薬局方は市民の保健衛生の安全と有効を確保するための薬の規格基準書である。トロムスドルフは鋭意力を注ぎ、1808年に完成して、エルフルト市の薬局方として公布された。因みにドイツの国定薬局方は、1871年にドイツ帝国が成立した翌1872年に公布された。世界国定薬局方の第16番目である。それまでは各都市の独自の薬局方が公定された。

1811年トロムスドルフは、出身者たちが共同出資した製薬事業の応援を依頼された。主要目的はインジゴの生産であった。古代からインジゴの深い神秘的な青藍色は、染料・医薬品として極めて商品価値の高い交易品であった。

アイの生葉は緑色であるが、乾燥すると青藍色に変る生態から、原始人は素朴な技法で、しかも原理に適った酸化工程で、インジゴの製法を発見していた。すなわち、アイの全草に含まれる配糖体が加水分解によってインドキシルを生成し、インドキシルは空気中で酸化されてインジゴに変化するという科学的原理に適合していた。

トロムスドルフの指導によって、まずアイの自家栽培から着手した。原植物を製造原料として、考案した装置で化学的に処理する工程は順調に進み、インジゴ生産事業は成功を収めた。

インジゴ研究は更に新境地を拓く方向へ発展した。トロムスドルフの指導を受けた協力者のひとりO.ウンフェルドルベンは、インジゴの成分研究に没頭して1826年、重要な物質クリスタリンを発見して報告した。

クリスタリンは後に1843年、A.W.ホフマンが石炭タールから発見したベンゼンと同一組成のものと確認して、インジゴの古名にゆかりのアニリンと命名した。こうして石炭タールからアニリン染料の合成が可能となり、有機合成の発展に寄与した。更に付け加えると、同年リービヒ門下のA.バイヤーがインジゴの合成に成功した。トロムスドルフは既に6年前現世の人では無かった。

さかのぼって1824年当時54歳のトロムスドルフは、初対面の33歳年下のJ.リービヒの訪問を受けた。要件は21歳のリービヒがギーセン大学助教授に抜擢されて、ドイツの大学では最初の化学実験室創設の大役を果たすために、大先輩の教示を懇請したわけであった。リービヒは翌年教授に昇進して、目的達成に大奮闘の過程で有機化学を開発した。

栄光の横顔

トロムスドルフは薬剤師が老年になり、または勤務中に不慮の事故で障害者になった時に、年金を支給する制度を提唱した。賛同を得て資金を集め、1820年に共済組合を設立して、長く薬剤師の福利の保持に寄与して感謝された。

トロムスドルフは大学教授として尊敬をあつめた。また、薬学の教育・研究の先駆者として、薬学雑誌の創刊および著述によって、常に高邁な指導的見地から、薬剤師の知性や社会的地位の向上発展につくした貢献度は計り知れないものがあつた。最大級の薬剤師としての信望を得て、幸福の絶頂にあつた。

1834年彼は64歳で、それより50年前に14歳で薬剤師を志してから、誠実に後進育成および近代薬学・化学の進歩発展、市民の保健衛生の向上確保に鋭意つくして来た。

このような功績が市民の間で賞賛がわき起こり、市をあげての50年記念式典が盛大に挙行されることになった。1834年10月1日の記念日に備えて、彼の横顔を浮き彫りにした金・銀・銅のメダルを800個作成して、内外の関係者および参列者に寄贈した。各方面から寄せられたお祝い金をもとに、「トロムスドルフ基金」として有効に利用された。

トロムスドルフは自身で、または信頼する助手たちが各地から収集したと思われるが、多種多様の植物・鉱物などの標本のほか、著書、関係資料を分類整理した資料目録には、400点に上る品名が記録されている。たとえば、インジゴ、阿片、砂糖、大黃、タバコ、樟腦、紅茶、金、銀、プラチナ、水銀、コバルト、瀉利塩などはごく一部に過ぎないが、研究材料から広範な研究領域の歴史を跡付けている。

1834年体力の限界を感じて、心身の負担の重いJournalの編集は、リービッヒのAnnalenに合併して後事を託した。マルタ夫人は激務の夫を助けて、円満な家庭生活は希望の的であつたが、1836年夫人は病没した。

先立たれた夫人の後を追うように、翌1837年3月8日、惜しまれつつ、67歳の栄光の生涯を閉じた。彼の孫が祖父トロムスドルフの伝記を著わし、門下たちが偉大な恩師の足跡を偲ぶ追憶の辞を寄せた。

参 考

- 1) Dr. Wolfgang Götz "Bibliographie der Schriften von Johann Bartholomäus Trommsdorff" (1985).
- 2) "MERCK AND DARMSTADT" (E. MERCK).

＜新製品紹介＞ 近日発売予定 けい光ラベル化剤

●9-Butyl-10-hydroxymethylanthracene (BHA)

種々のカルボン酸と安定な強い光エステルを生成し、プレカラム法により数f molの検出が可能です。

●7-Amino-4-methylcoumarin (AMC)

γ-グルタミルトランスベプチダーゼ、ピロリドニルベプチダーゼ活性の測定等に使用できます。

●Malononitrile (MN)

シアラ酸と弱アルカリ性条件下で容易に反応し、強く発けい光する他、カテコール類のけい光分析も高感度に行なえます。

上記品を含め、近日中に10品目程度発売予定。

＜編集後記＞

今年の夏は、前半が割合涼しかったのに比べ、後半は肌に焼け尽くような猛暑に悩まされ、ことに9月初めには今夏最高の気温を示すなど、厳しい日々が続きました。

皆様方には暑い最中、日夜お仕事や、研究、学問などにご研鑽のことであつたと拝察しております。然し忙中閑有り、ときにはバケーションを有効にご利用されて、英気を養われた方も多かったことと存じます。

さて今回は、札幌医大の佐々木先生、九州工大の木藤先生、東京工大の北爪・山崎両先生方の夫々専門分野におけるお立場から、バラエティーに富んだ興味ある内容の玉稿や、何時もながらの根本先生の流暢な運筆による文章を賜り、紙上を借りて厚くお礼申し上げます。

また今回は特に弊社の福田研究員による「超高純度試薬ウルトラピュア」について、そのレポートを紹介することができましたが、内容について大方のご批判を賜りたく存じます。

これからは、美術の秋、読書の候、食欲の秋など、いろいろ形容のついた爽やかな秋のシーズンの到来です。皆様方には尚一層ご活躍されますよう、編集委員一同心よりお祈り申し上げます。
〈松田記〉



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地
電話 (03) 279-1751

編集責任者 松田 三郎 昭和61年10月1日 発行