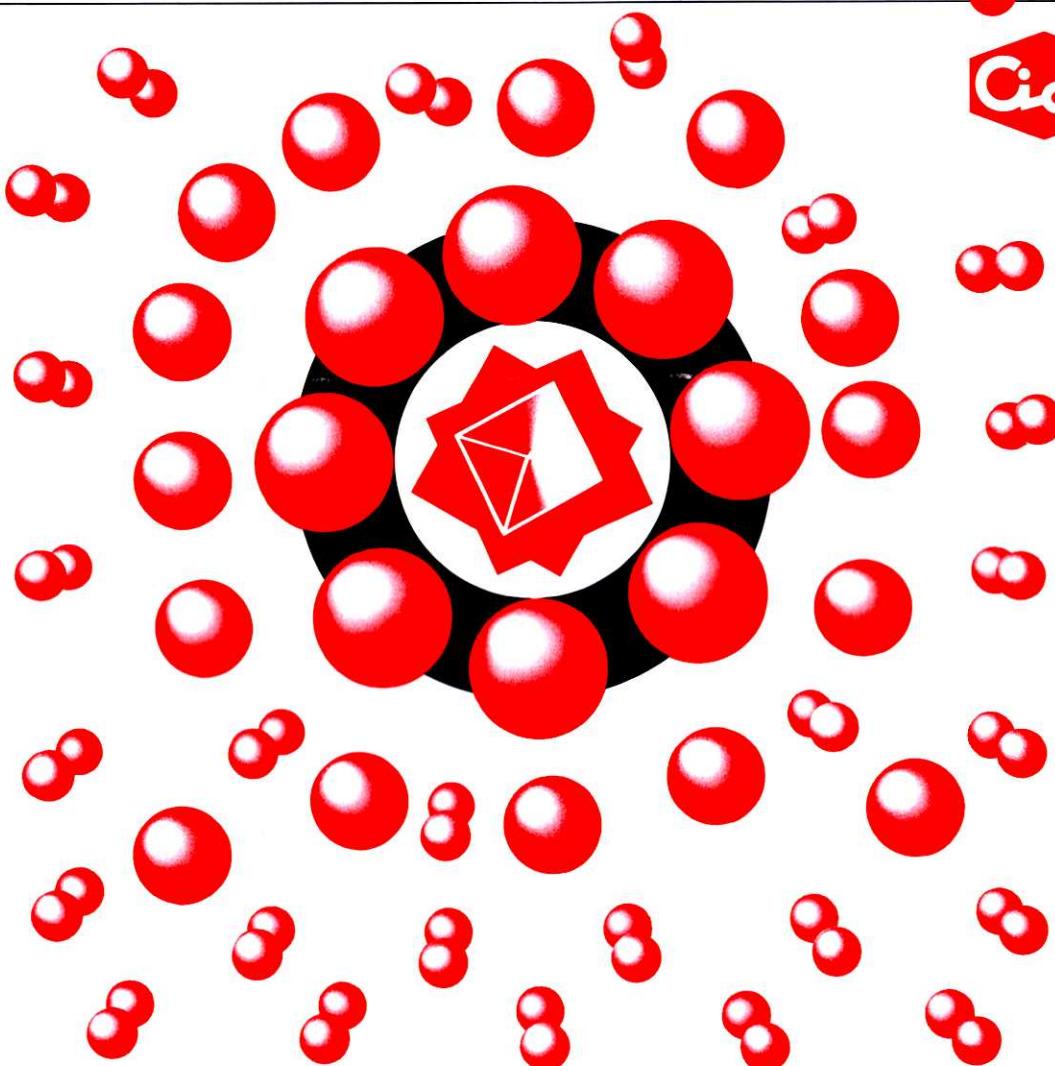


# THE

# CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446  
KANTO CHEMICAL CO., INC.  
1996 No.4 (通巻162号)



## 目 次

有機ホウ素化合物と有機合成化学	石倉 稔	2
複素環化合物合成への展開(1)		
F. F. ルンゲ—アニリンとクロマトグラフィーの発見者(Ⅲ)	原田 鑑	6
オラニエンブルク再訪		
電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果	三宅 清司	12
トランジスタから集積回路への工業的発展(II)		
生体中の微量必須金属元素(1)	今井 弘	19
—Mn, As, Se, Mo, Cd—		
編集後記		24

# 有機ホウ素化合物と有機合成化学； 複素環化合物合成への展開(1)

北海道医療大学 薬学部 助教授 石 倉 稔

## 1. はじめに

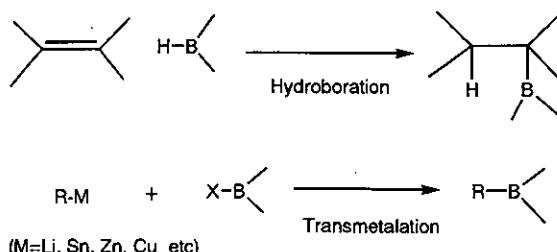
希望する反応だけをおこし、そしてそれをコントロールすることにより欲しいものだけを無駄なく合成する。このような合成ルートをいかに設計するかが精密有機合成化学の分野における大きな目標である。これまでにもこの目的に沿って多くの反応剤が開発されているが、そのなかでも典型および遷移金属化合物の応用研究には著しい進歩がある。3B族元素であるホウ素(B)およびアルミニウム(A1)の化合物も合成的応用が積極的に検討されている代表的な金属化合物である。いずれも  $nS^2nP$  の最外殻電子配置をもち、 $SP^2$  混成により3価化合物を形成する。これ等の三配位化合物は空のp軌道をもつことから電子不足化合物として分類され、容易に二量化して安定化するとともに、種々の求電子試薬を空のP軌道が受け入れて四配位ホウ素化合物(アート錯体)を形成する。またホウ素化合物におけるC-B結合のイオン結合性は6%とC-A1結合におけるそれが22%であることと比較しても共有結合性が高いことがわかる。ホウ素化合物は空気と反応し発火するが、水に対しては比較的安定であり、アルミニウムの化合物が水、空気と激しく反応するのに比べると取り扱いが簡単である。

現在、多くのホウ素化合物は市販品として入手可能であるが、実験室でも容易に合成できる。代表的方法としてはハイドロボレーション、トランスメタル化による合成法が汎用される。特に、H.C. Brown等により開発されたハイドロボレーションは、種々の不飽和結合に対しB-H結合の付加がcis-anti・マルコニコフ則に従いおこることからアルキルボランを立体選択性高く合成できるすぐれた方法である。<sup>1)</sup>

現在までに、合成的化学分野での有機ホウ素化合物の利用に関して数多くの成書が出されていることからも、これ等への関心の大きさがわかる。<sup>2)</sup>

医薬品の多くは複素環化合物であるし、物性の面でも超電導性、光電導性などとの関連から複素環化合物は重要な位置を占めている。古くから複素環化合物の合成に

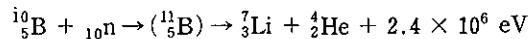
関わっても活発な研究が行われているにもかかわらず、この分野におけるホウ素化合物の利用についてはほとんど検討されていない。本稿では、これまで我々の研究室において行われてきた複素環領域へのホウ素化合物の利用について、前半ではピリジン誘導体の合成、後半ではインドール誘導体の合成への応用を中心として2回に分けて述べさせていただく。

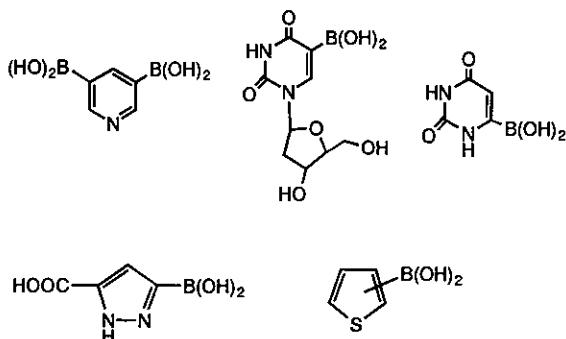


Scheme 1

## 2. 三配位ホウ素化合物の利用

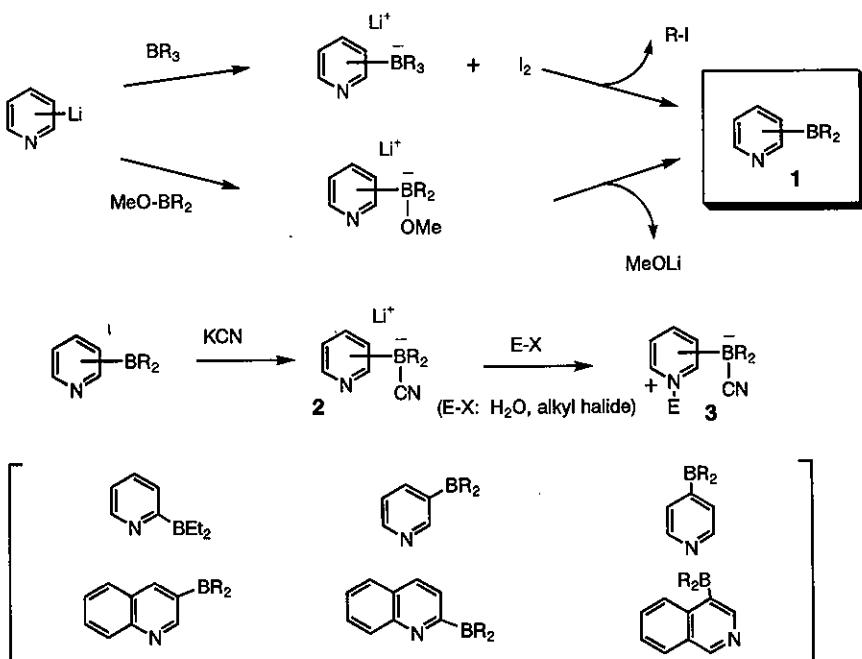
現在、有機合成の分野で汎用されているトリアルキルボラン、トリフェニルボラン等の三配位ホウ素化合物の多くは市販品として入手可能であり、他の化合物についても合成法が確立されている。しかし、我々がこの研究に着手したころ、複素環基を有する三配位ホウ素化合物としてはホウ酸誘導体が知られているのみであった。これらホウ酸誘導体の多くのものは同位体<sup>10</sup>Bを含むものであり、中性子補足によるガン治療への応用を目的として合成されたものである。すなわち、<sup>10</sup>B化合物をガン細胞内に選択的に取り込み、そこに熱中性子線を照射すると核反応がおこり、その際に発生する熱エネルギーでガン細胞のみを破壊しようとする試みである。





Chart

我々の研究室では、リチオピリジンとトリアルキルボランあるいはジアルキルメトキシボランとのトランスメタル化によるジアルキルピリジルボラン類(1)の合成を行い、これ等の反応性について検討を行っている。<sup>3)</sup> ピリジン自身はベンゼンに類似する簡単な構造を有しており、代表的 $\pi$ 欠如含窒素複素環化合物である。ピリジン誘導体は石炭タールの軽油留分中に多量に含まれ、生体内においてはビタミンあるいは酸化還元酵素の複合体などとして、また医薬品としても重要なものが多いため。ピリジンとホウ素、電子不足の化合物である両者を組合せることにより、それぞれの反応性がどのように変化するのか、そしてそれ等の合成化学的応用性はどうなるのか、非常に興味のもたれるところである。



Scheme 2

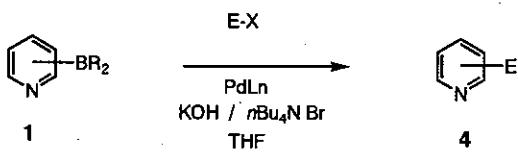
我々は、先ず、ピリジン、キノリン、イソキノリンのジアルキルボラン誘導体の合成を行い、いずれについても安定な結晶として単離できた。これ等の化合物は通常のピリジン化合物について知られているのとは大きく異なる反応性を示す。ピリジン環およびホウ素置換基とともに求電子試薬、求核試薬との反応および還元反応には強く抵抗し、わずかにシアノイオンとの反応においてのみジアルキルシアノピリジルボレート(2)を生成する。このシアノボレートを形成してしまうとピリジン環の求

核性が復活し、求電子試薬との反応ではピリジニウム塩(3)を生成する。しかしながら、この化合物(3)は求核試薬との反応には相変わらず強く抵抗する。

近年、有機金属(スズ、亜鉛など)化合物と有機ハロゲン化合物とのクロスカッピング反応が注目されている。三配位ホウ素化合物についても同様にクロスカッピング反応に適用しえることが鈴木、宮浦等により見いだされて以後、ホウ素化合物を用いる重要な合成手段のひとつとなっている。<sup>4)</sup>

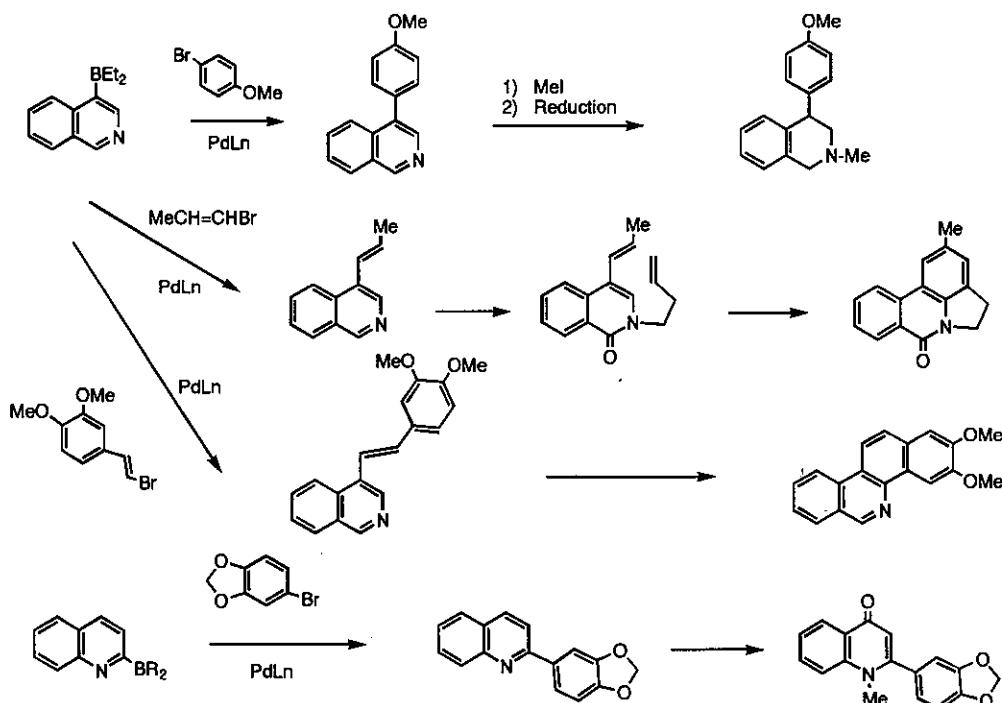
ピリジルボラン類(1)についてもクロスカップリング反応において高い反応性を示す。パラジウム触媒(5 mol %), ピリジルボランおよび有機ハロゲン化合物を塩基の存在下, テトラヒドロフラン(THF)溶媒中で加熱還流することで種々の置換ピリジン誘導体(4)を簡単な操作で得ることができる。

この反応を利用することにより, キノリン, イソキノリン骨格を持つ数種のアルカロイドおよび天然物類縁体の合成を短工程で行うことができる。<sup>5)</sup>



(E-X : Aryl and Alkenyl halides)

Scheme 3



Scheme 4

### 3. 四配位ホウ素化合物の利用

先にも述べたように, 三配位ホウ素化合物は空のP軌道を有することから容易にアニオン性求核試薬を受け入れ四配位ホウ素化合物(アート錯体)を与える。通常はリチウム, 銅, スズなどの有機金属化合物と三配位ホウ素化合物とのトランスメタル化反応により合成される。このアート錯体の特徴的反応性として, 求電子性の反応種が存在するとこれに対して容易にホウ素上の置換基をトランスファーすることから, 合成的には炭素-炭素結合形成の重要な手段として利用されている。<sup>6)</sup>

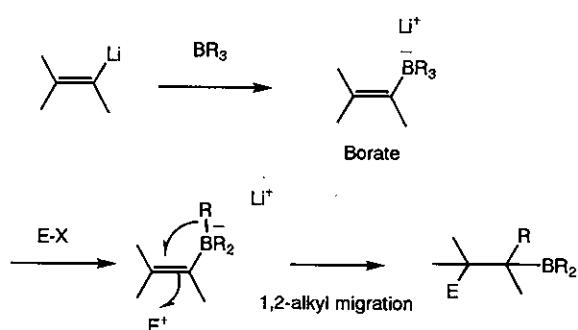
#### 3-1. 分子内アルキル転位反応

ビニル基をもつボレート型化合物ではビニル基の $\beta$ 炭素上に求電子試薬が攻撃することでホウ素上から $\alpha$ 炭素への分子内1,2-アルキル転位反応がおきる。複素環置換基を有するボレート化合物についてもホウ素が置換する炭素上にカチオンを生成できれば同様に転位反応をおこすことができ, 種々の置換複素環の合成に応用できる。

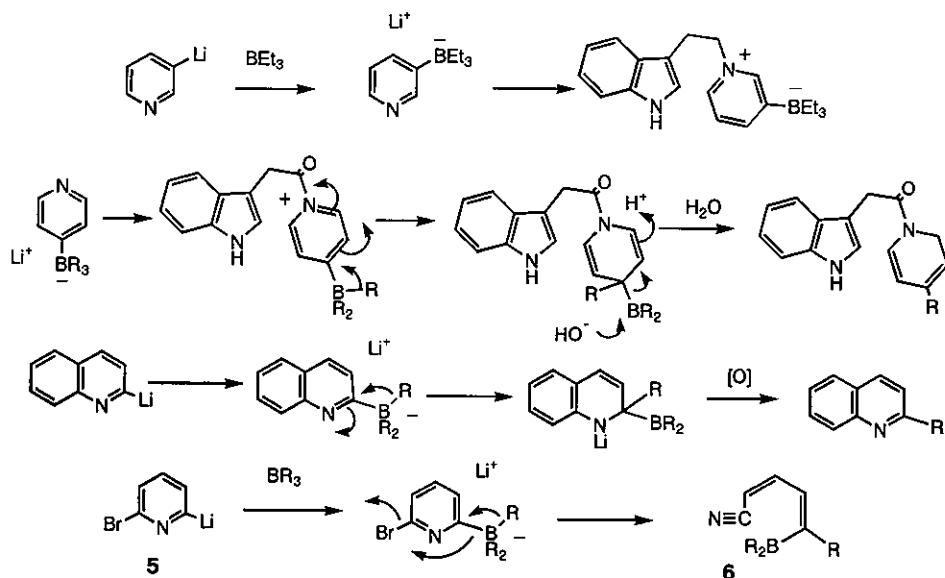
3-トリアルキルピリジルボレート類は先に述べたピリジルボラン類とは異なり, ピリジン環の窒素が種々の求電子試薬と反応しベタイン構造を有する単離可能な化合

物を与える。4-ピリジルボレートも同様に求電子試薬との反応がおきるが、その電子的要因から容易に分子内アルキル転位をおこし4-アルキルピリジンを生成する。2-トリアルキルピリジルボレート自身についてはほとんどアルキル転位を認めることが出来ないが、6位に脱離基を有する化合物(5)は、アルキル転位に伴いピリジン環の開裂をおこしシアノ体(6)を与える。同様の環開裂反応が2-フリルボレートについても知られている。<sup>7)</sup>

(つづく)



Scheme 5



Scheme 6

## 参考文献

- 1) H. C. Brown, "Hydroboration", The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1979.
- 2) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, "Borane Reagents" Academic Press, San Diego, 1988; H. C. Brown, "Organic Synthesis via Boranes", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1975.
- 3) M. Ishikura, T. Mano, I. Oda, M. Terashima, *Heterocycles*, 1984, 22, 2471; M. Terashima, M. Ishikura, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1989, 46, 143.
- 4) 鈴木 章, 宮浦恵夫, 有機合成化学協会誌, 1993, 51, 1043.
- 5) M. Ishikura, I. Oda, M. Terashima, *Heterocycles*, 1987, 26, 1603; *ibid.*, 1985, 23, 2375; M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 4755.
- 6) E. Negishi, M. J. Idacavage, *Organic Reactions*, 1985, 33, 1.
- 7) A. Suzuki, N. Miyaura, M. Itoh, *Tetrahedron*, 1971, 27, 2775; K. Utimoto, N. Sasaki, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5601; M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Heterocycles*, 1986, 24, 2793; M. Ishikura, I. Oda, M. Kamada, M. Terashima, *Synth. Commun.*, 1987, 17, 959.

# F.F. ルンゲ——アニリンとクロマトグラフィーの発見者(III)

## オラニエンブルク再訪

筑波大学名誉教授 神戸松蔭女子学院(短期)大学教授 原 田 鑑

前回オラニエンブルクのルンゲの墓を訪ねたのは1991年のことであった。当時東ドイツ(ドイツ民主共和国, DDR)は西ドイツ(ドイツ連邦共和国, BRD)に合併されて間もなくの頃であり、東独の人々が西独へ、また多くの西側の人々が東へと向かっていた。しかし東ドイツ側には未だ西側の人々を受け入れる宿泊設備はなく、東独への自由な旅行は無理であった。東ドイツの町には家の壁がはげ落ちて内部のレンガを見せたくすんだ色の建物が立ち並んでいた。東ドイツの町を走っている自動車の殆どは西からの車であり、時折 DDR 製の国民車トラバントが煙を吐きながら走っていた。自動車事情だけはベルリンの壁が存在した時代と大きく変わったが、建物と道路の状態は DDR の時代と全く同じであった。当時の東ベルリンには未だ大戦中の市街戦の銃弾のあとを無数に留めた建物が見られた。ベルガモン博物館の西方にある東ドイツ科学アカデミーの物理学会の建物がそれであった。戦後何十年間もドイツ物理学会は彼らの建物の修理をすることができなかつたのである。

このように東ドイツが未だ昔の DDR の状態にあった時に西ベルリン自由大学の化学史家 Dr. E. の車に乗せて頂きベルリンの北方約50km にあるオラニエンブルクを訪ねた。当時西ベルリンから東ドイツへ直接通じる道は無く、それらを結びつける道路工事が行われていた。条件の悪い道路を走り、ベルリン市街を出て約1時間半でオラニエンブルクに到着した。19世紀の半ばにこの町の化学工場の一部となっていたシュロッス(城)、町の小博物館及びルンゲの墓を訪ねた。このオラニエンブルク訪問については本誌に2回にわたり「L.L. ルンゲ——アニリンとクロマトグラフィーの発見者」として本誌に報告した(文献1)。

ここに再び本誌でルンゲを取り上げるのは以下の2つの理由による。1) 当時博物館で興味ある展示物の写真を撮らせて貰えなかったが、今回は自由に写真を撮すことができたこと、2) オラニエンブルクの町に新たに2つのルンゲ記念碑が建立されたからである。

ドイツ民主共和国(DDR)の時代には西側からの一般観光客がカメラを持って町を自由に歩き廻ると云うようなことは全く想像もできないことであった。マグデブルク出身の友人Z氏によると西ドイツ人が入国許可を得て東ドイツに来ることができても、カメラを所持していることはスパイと間違えられる可能性があり、極めて危険であるとの事であった。

1991年 Dr. E と私はオラニエンブルクの小博物館(Kreismuseum Oranienburg)を訪ねたが、見学者は私達だけであった。地方の小博物館であるので色々地方の歴史的紹介の展示があった。特に印象に残っているのはこの町の近くにあった強制収容所についての展示であった。私達が展示を見ている間、博物館の若い女性職員がピッタリと私達に付き添ったままであった。2階のルンゲの展示室で私が写真を撮ろうとするとその職員から「写真を撮ってはいけない」と制止された。「何故?」と聞くと「博物館で写真を撮り、それを売って金儲けをする者がいるからだ」と云う答えたのであった。これはおかしい。現在この博物館を訪ねているのは私達だけだ。写真を撮ったとしてもその写真を欲しいという需要があるとは思えない。またこの展示室のような撮影条件の悪い所ではとても商品になるような立派な写真を撮ることは不可能である。私には色々云いたいことがあったが、同行のDr. E は沈黙している。これが博物館の DDR 方式かと思い私は発言を思い留まった。

博物館とはもともと文化的に興味あるものを収集し、広く人々に見せることを目的としている。それ故写真を撮ることにより種々の文化的インフォーメーションを拡大することができ、博物館側としては好ましいことではないのか? 写真撮影者は博物館側の良き協力者である筈であるのにどうして写真を撮ってはいけないのか? 云うまでもなくフラッシュは他の入場者の邪魔になるので使用不可となっても仕方がない。写真を撮り記録を残すことは展示品の文化的歴史的価値を記録することであり、博物館設立の目的に叶っている筈である。商業ペー

スを方針とし展示品についての本、写真、絵葉書を売る為に写真撮影を禁止する私立博物館がある。しかし公立博物館で写真を撮って売る者がいるから撮影禁止とは全く意味のない理由である。当時私はこのような正論とも云うべき理屈を並べて憤慨したものであった。しかしホテルに帰って考えてみれば、博物館の若い女性職員は単に写真撮影について小額の金銭を要求するために写真撮影禁止と云ったのかも知れないと思いつき、正論を掲げて文句を云っていた自分自身に拍子抜けした気持ちになったことを覚えている。ともかく当時写真が撮れなかった故に私は1995年の夏再びオラニエンブルクを訪ね、また新しく建立されたルンゲ像を見ることになった。

今ではベルリンからSバーンで容易にオラニエンブルクへ行くことができる。F.F.ルンゲの展示のあるオラニエンブルクのクライス博物館(Kreismuseum) (図1)はブライテ通り(Breite Strasse 1)にある。週日は10時から午後4時まで開館している。私には4年振りの博物館再訪である。この黄色い色の博物館の建物は1657年に建てられたものだそうで相当古いものである。博物館に入ると中には2人の女性職員がいた。私はルンゲの展示を見たいと云う。念のため写真を撮りたいがよいかと聞くと、何と写真撮影は自由であり、フラッシュを使ってもよいと云う。これは大変な変化である。DDRがBRDに変わっただけでこれほどの大転換が起つたのである。博物館運営方針のコベルニクス的転換である。早速博物館の2階に上り、ルンゲの展示室を見学する。展示品は顔写真、記念板、著書類、賞状、会員証、業績の解説、実験器具、記念像などである。



図1. オラニエンブルクのブライテ通りにある  
クライス博物館

ルンゲの肖像は日本では殆ど知られていないので博物館の記念室での展示品を含めて敬愛するルンゲ像の幾つかを紹介する。図2は石版印刷のルンゲ像(1845)である。若しこれが1845年のルンゲであれば彼は約52才と

云うことになる。しかしこのルンゲ像は如何にも若々しい。若いルンゲ像を石版印刷にしたのが1845年と云うことであろう。図3はルンゲの頭部レリーフの石膏像であり、これを作成した芸術家の名はヴォルフ(F.W. Wolff)である(1873)。これはオラニエンブルクの市立墓地のルンゲの墓石にはめ込まれた青銅のレリーフと同じである。この石膏像にエネルギーに溢れたルンゲを見る事ができる。図4は博物館に展示されているもので、ルンゲが合成ワイン(Kunstwein)を飲んでいる珍しい写真である。ルンゲは多くのことに興味を抱いた人であったが、19世紀の半ばに合成ワインについての関心があったとは驚きであった。恐らくこの合成ワインはエチアルコールの水溶液に種々の有機酸などを加えて作られたものだろう。前回この博物館を訪ねた時、この写真を撮ろうとして職員に「ストップ」をかけられたのであった。



図2. 石版印刷による  
ルンゲの肖像  
(1845)



図3. ルンゲの横顔のレリーフ(石膏)、これはオラニエンブルクの墓地にあるルンゲの墓石に掲げられている青銅製のレリーフと同一像である(F.W. Wolff, 1873)。



図4. ルンゲが合成ワインを嗜んでいる珍しい写真。彼が化学的知識を利用する多方面の応用化学に関心を持っていたことが分る。



図5. ルンゲの木彫肖像、この木彫の原図は図2と思われる(文献2)。

オラニエンブルクのシュロッスはルンゲの時代には工場の一部として使用され、主要工場はその北部にあった。そのようなわけでルンゲの誕生100周年の1894年以降図7のような記念板(Gedenktafel)が1953年まで掲げられていた。記念板の文面は「Dem Chemiker Professor F.F. Runge geb. 8 Febr. 1794 zu Wirwärder gest. 25 März 1868 zu Oranienburg an der Stätte Seines Wirkens zum 100 Geburtstag」である。今この記念板はシュロッスから外されて博物館のルンゲ展示室にある。

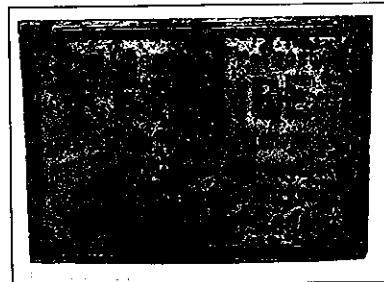


図7. 城(シュロッス)は化学工場の一部として利用されていたが誕生100年を記念してシュロッスに掲げられていた(1894~1953) ルンゲの記念板。現在は博物館にある。

ルンゲは工場に近いミューレン通り(Mühlstrasse 29)にある家(図9)に住み、そこで死亡した。この家は今は無いが、その家に掲げられていた記念板が図8である。その文面は「In diesem Hanse lebt und starb Professor Dr. F. F. Runge Entdecker der Karbolsäure und des Anilins」である。

記念室には数は少ないが種々の実験道具、薬品類、液体を入れる50リットルの陶器の壺があり、また実験をしている小さなモダンなルンゲ像がある(図6)。作者はシュテファン・モオエラー(Stephan Möller)である。また種々の会員証の展示がある。



図6. シュテファン・モオエラー(Stephan Möller)により最近製作されたルンゲの小さな記念像、高さは30cm位。

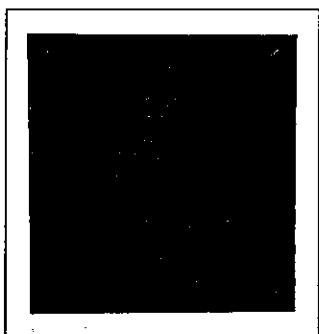


図8. ルンゲが生活し、そこで没した(1794~1867)家に掲げられていた記念板。フェノールとアニリンの発見者であることが記されている。



図9. ミューレン通り(Mühlenstrasse)にあったルンゲの家。

ルンゲは種々の研究を行うと共に多くの書物を出版した。以前のルンゲに関する報告(文献1)で紹介した書物以外の展示してあった彼の著書を図10, 11, 12に示す。それらのタイトルは下記の通りである。

図10. Einleitung in die Technische Chemie für Jedermann (1836).

図11. Grundlehrn der Chemie für Jedermann besonders Aerzte, Apotheker, Landwirthe, Fabrikanten, Gewerbtreibende und alle Diejenigen, welche in dieser nutzlichen Wissenschaft grundliche Kenntnisse sich erwerben wollen (1843).

図12. Grundrisz der Chemie (1846).

これらの書名から見てルンゲは多くの方面に関心を持って研究を行うと共に、多くの人々に対して云はば万人のための(für Jedermann)化学を教える啓蒙家でもあった。

博物館の女性職員はとても親切であった。私が市営墓地に行くと云うと、ついでだから車に乗せてあげると云う。厚意に甘えて車に乗せてもらい墓地(Stadtischer

Friedhof Oranienburg)に行く。6本の低い柱と鎖で囲まれたルンゲの墓石に再会する(図14)。墓石にはめ込まれた青銅のレリーフは風化が激しくルンゲの横顔をはっきり認めることができない。

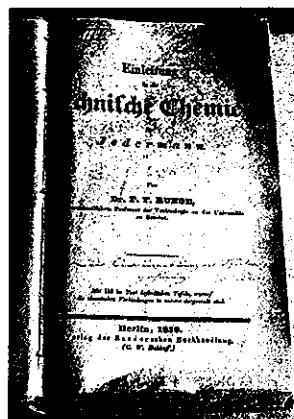


図10 「工業化学概論」のタイトルページ(1836年刊)。

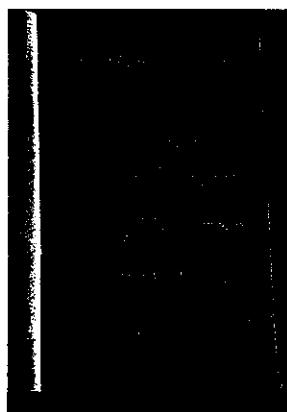


図11. 「万人のための化学の基礎」のタイトルページ(1843年刊)。



図12. 「化学の基礎」のタイトルページ(1846年刊)。



図13. 博物館内のルンゲの展示品の一部。

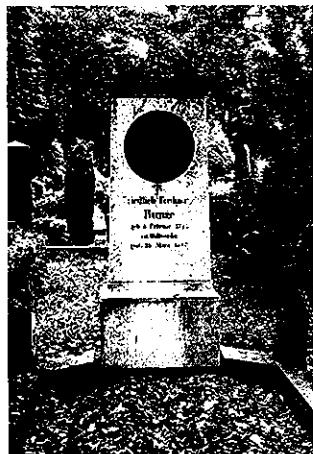


図14. オラニエンブルク市営墓地にあるルンゲの墓。

墓地にルンゲを訪ねたあと、最近建立された2つのルンゲの記念碑を歩いて訪ねた。1つはザクセンハウゼナー通り(Sachsenhausener Strasse)にあるルンゲの立像(図15)である。化学実験の道具を乗せた机を前にして堂々たる体躯のルンゲが講義している像であり、その像は実物大よりも大きく迫力がある。彼の髪は何時もそうであったように総髪で後で束ねている。この像のある場所はルンゲが働いた古い研究所(図16)があった所であり、ルンゲにとってはゆかりの土地である。ザクセンハウゼナー通りを隔ててこの記念碑の向かい側にルンゲの名を冠したルンゲ通り(Runge Strasse)が交わっている。

オラニエンブルクの停車場の前にギムナジウムがあるが、最近この学校に珍しい様式のルンゲの記念碑(図17)が建立された。これはレリーフタイプの彫刻であるが全体を立体的に表現している。机の上に種々の化学実験器具を並べて実験をするルンゲの像である。このブロンズ像は色が殆ど黒色に近く、写真を撮るのが極めて難しい。この彫刻は面白い試みであり、学校の校舎の壁にはめ込まれたレリーフは一見異様に感じるが、な



図15. ザクセンハウゼナー通り(Sachsenhausener Strasse)に建立されたルンゲ像(1994年建立)。この場所はもとルンゲが働いた化学工場の研究所があった所である。



図16. ルンゲが働いた化学工場の研究所の写真。



図17. オラニエンブルク駅近くにあるギムナジウムに建立された記念像(1994年建立)。

るほど立体的に見える。以上のようにここ数年で新しいルンゲ像が2つもオラニエンブルクに建立された。これらの記念像によりルンゲはオラニエンブルクにとっての誇りであり、この町の代表的人物となった。高等学校の建物(Haus 1)の壁に書かれたGymnasium Oranienburgの名称の下にはFriedlieb Ferdinand Rungeの名が記されている。ここにもルンゲはこの町の若者達を鼓舞する役割を果たしている。

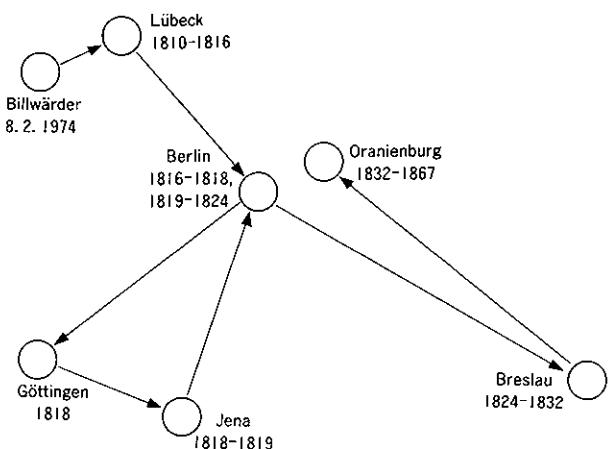
今回のオラニエンブルク再訪は実に満足できる旅であった。日本ではルンゲの生涯についてはあまり知られていないが最近ルンゲの生涯と仕事についての書物がオラニエンブルクのクライス博物館から出版された。その著書、題名及び出版社名を文献2に示す。

なおルンゲの略歴は下記の通りである。

- 1794年2月8日 牧師の息子としてハンブルクの近くのBilwärderに生まれる。ハンブルクの近くのSchiffbechの小学校へ通う。
- 1810~1816 Lübeckで薬剤師の徒弟として勤める。
- 1816~1818 ベルリンで医学と自然科学を学ぶ。
- 1818 4月から9月にかけてゲッティンゲンで医学と自然科学を学ぶ。
- 1818~1819 イエナで医学と自然科学(特に化学)を学ぶ。医学博士の学位を得る。論文のタイトルは "Von einer neuen Methode, eine Vergiftung mit Tollkirsche, Stechapfel und auch Bilsenkraut zu ermitteln".
- 1819~1824 ベルリンで化学を学ぶ、1822年私講師となる。論文 "Von Farbstoff Indigo und dessen Verbindungen mit den Oxyden einiger Metalle" によりDr. Philとなる。
- 1824~1832 Berslauで私講師、1828年工業化学(Technischen Chemie)の員外教授に就任。
- 1832~1867 1832年以降オラニエンブルクで化学製造工場の技師として働く。1833年アニリンと石炭酸を発見する。
- 1852 会社を辞任。
- 1867 オラニエンブルクで3月25日死亡。

### 謝 辞

この取材に際し色々御援助を頂いたDr. Michael Engel(Freie Universität Berlin)に感謝します。



ルンゲが生活した都市とその年代

### 文 献

- 1) 原田 格, F.F. ルンゲ-アニリンとクロマトグラフィーの発見者 I, II. The Chemical Times, No. 1, p. 3-6 (1993), No. 2, p. 13-21 (1993).
- 2) Max Rehberg, "Fridlieb Ferdinand Runge, Entdecker der Teerfarben, Sein Leben und Sein Werk", Kreismuseum Oranienburg, (1993).

# 電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

## トランジスタから集積回路への工業的発展(II)

- ・混成集積回路
- ・厚膜混成集積回路
- ・薄膜回路部品と集積回路

元帝京大学教授 理学博士 三宅 清司

### 1. まえがき

電子回路の超小型化の研究が始まったのは1960年の頃であって、その目的は(i)回路の信頼度(reliability)の改善、(ii)回路の大きさ、自方の低減(reduce)の結果として得られる工程管理(process controll)の改善、の三つであった。<sup>1)</sup>この目的は、軍事的な要求をも満足するものであって、マイクロモジュールが良いとされたが、前回述べたように、工業的立場からすると、その前提条件の中でも、回路部品の標準化でされたのみで、多量生産品となる事への注意を忘れて仕舞ったのである。

個別半導体デバイス(discrete semiconductor device)が集積回路に発展する発端は、シリコンの集積回路のそれより古く、1966年の頃であり、米国よりも英国において早く、また、混成集積回路、すなわち、ハイブリッド集積回路の開発が先であった。また、ユニポーラーの薄膜素子はあっても、バイポーラーの能動素子を回路部品として用いるまでには至っていなかった。

混成集積回路は、以前にも述べたように、1990年の半ばの現在でも未完成であり、今後、何のような道をたどり発展するかは推測しかねるが、<sup>3)</sup>少なくとも、回路に使用する素子は、能動、受動の如何を問わず、チップを利用するようになる事だけは間違いないと思う。それだけに、採用する基板の材料と性質に充分な配慮が必要であり、特に、多量生産品として、設計段階で何のような思想のもとに工程を組むかはその製品が発展するか否かの決定的な要素となる。

前にもふれた事であるが、技術者教育の内容が専門化しきっているため、製品の工程のみならず、その工程の機械器具についての知識すら教えられない教育者が多くなりつつある現在、特に、この事に留意しなければならないのは管理者ではなく、経営者である。時代は変りつつある事に気付く必要がある。

### 2. 混成集積回路

混成集積回路として工業的立場から明確な区別をしなければならない事は薄膜を用いる回路と厚膜を用いる回路である。前者は真空管の製造技術の延長であるが、後者は、全く別の技術、つまり、騰写印刷の技術を利用するものである。通常、この印刷機は輪転式であるが、精密な图形の仕上りを必要とする場合は、古くから使用されている往復式のスクリーン印刷機を現在でも使用しているとの事である。<sup>4)</sup>写真1は1975年から使用されている印刷機であって、写真2は厚膜技術を使用したハイブリッドICである。複数のプラスティク封止の集積回路がセラミック基板の上に取り付けられてある様子がわかる。セラミック基板の上の相互接続用の導線と基板の周辺に見られる数10個の印刷された端子との接続はスクリーン印刷、または、直径20~30μのAI線で接続されるのが現状である。<sup>5)</sup>

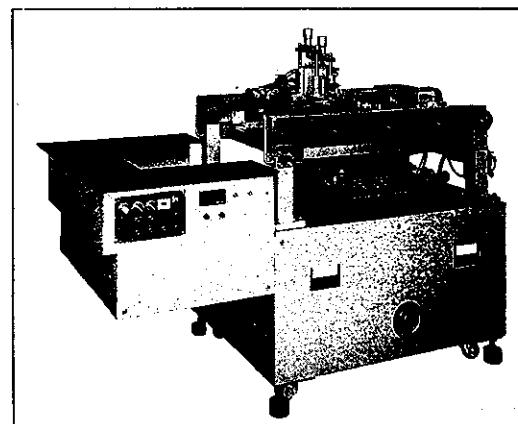


写真1. 精密なパターンを作るため往復するスクリーンを持つ印刷機。本体の左側の部分にスクリーンが取付けられる。

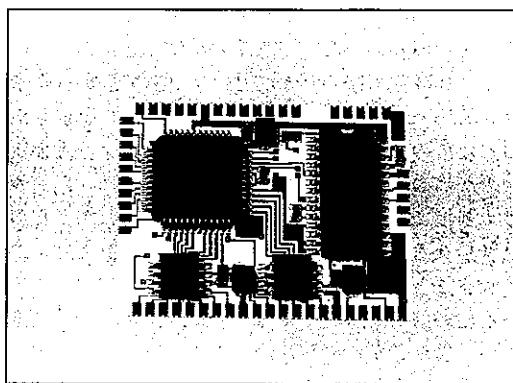


写真2. 厚膜技術を使用したハイブリッドIC。使用したICはプラスティック封止のIC、その他の部分は基板周辺の端子を含め印刷、焼成を予めしてある。

写真3は通常のリードフレーム(lead frame)に半導体チップを取り付けるための、セラミック基板を取り付ける前と取り付けた後とのフレームの状態とを比較して示したものである。通常、印刷配線をしたセラミック基板をリードフレームに低融点ガラスを用い固定する。低融点ガラスは通常の鉛ガラスの軟化温度より300°C以上低い融点を持つ特殊のガラスであって、基板に組込まれた回路部品に熱的な損傷を与えないため前もって取り付ける。<sup>5)</sup>

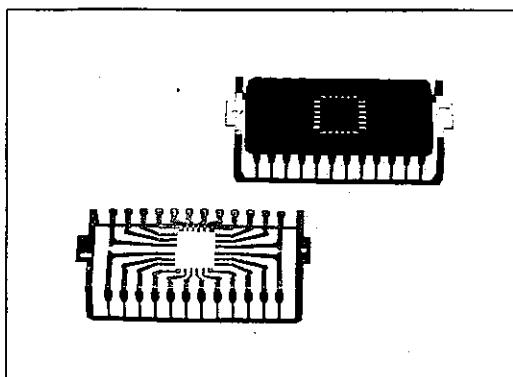


写真3. モノリシックICを取り付ける前後のIC用リードフレーム。セラミック基板は低融点ガラスでフレームに固定している。

写真2に示したように、現在の厚膜集積回路に用いるICはチップではなく、一般に使用するICを流用したものであって、セラミック基板の大きさも30×40mm<sup>2</sup>であり、電子回路の超小型化とは逆方向の設計になっている。

そのため、IBM(社)が360、370系の計算機に使用した回路は、残念ながら失敗に終った。大量に使用されるにもかかわらず、ハイブリッドICにこだわったためである。しかしながら、IBM(社)の技術者達は、SLT(Solid Logic Technology)、および“ASLT : An Extension of Hybrid Minaturization Techniques” の開発途中でシリコンの1つのチップに複数のトランジスタを作るトランジスタの複合化に気付いた。図1はその一例を示したものである。図の中では示した点線の枠の中の2個のトランジスタは同じチップの中に作られたもので、前にも述べた複合化の

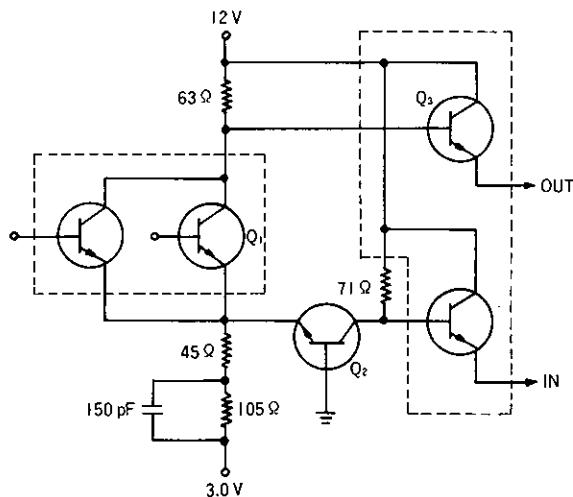


図1. 2つのトランジスタを同じチップの上に作った複合化の例<sup>5)</sup>

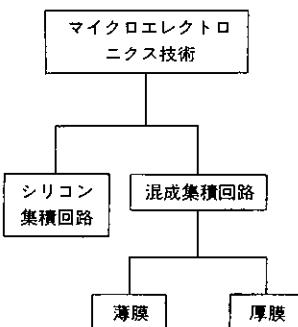


図2. 混成集積回路の分類。1966年での分類であるから、シリコン集積回路は当時の固体回路(solid circuit)を意味する。<sup>2)</sup>

例である。<sup>6,7)</sup> 図2は1966年、R.Ilgenfritzにより示されたマイクロエレクトロニクスの技術分類であって、ハイブリッドICを薄膜と厚膜にわけ、論文の題名を、"Thick Film Microelectronics Circuit Technology"としている。

技術の進歩の立場からすると、真空蒸着やカソードスパッタリング(cathode sputtering)の技術を用いる薄膜を用いたハイブリッドICの開発の方が時期的に早いのが当然であるが、今なお、厚膜を用いたハイブリッドICの開発が軌道に乗っていないとの同様、大量生産品に対する工業製品の製造であるとの設計思想の配慮が充分でないのが原因である。

### 3. 厚膜混成集積回路

厚膜ハイブリッドICはIlgenfritzが指摘したように、モノリシックICと異なりスクリーンプリントにより、精密で抵抗値の高いレジスター、インダクター、コンデンサーを組み込む事ができる。しかしながら、トランジスタ、ダイオードを含め、構成する回路部品の信頼性を維持するための手段が今なお不十分であるため、前に述べたように、撓水性のレジンでアンダーコートする必要がある。この事は、IBM(社)の370系計算機においても実施されている。<sup>7)</sup>

厚膜回路は、スクリーンプリントした後、焼成をする必要があり、例えば、導線の場合、パラジウム(Pd)と銀(Ag)を成分とする材料を塗布するときの温度は800°C程度であって、<sup>8)</sup>回路を構成する部品を傷める恐れがある。このため、回路の構成に必要な部品の焼成は耐熱温度に従って複数の段階に分ける事になる。それにも拘わらず、IBM(社)の技術者達は、このような手数のかかる厚膜混成回路を採用したのである。これは、明らかに開発担当者の誤りであって、それに気が付いたのは、前節で述べたように370系計算機の開発途中であった。さらに、この誤りを訂正せず、むしろ、助長したのが熱伝導モジュール(thermal conduction module)である。この技術についてIBM(社)と我が国の有名計算機メーカーとの間に技術情報の取り扱いについてトラブルを起したのは有名である。

熱伝導モジュールはマイクロモジュールのように、電子回路の超小型化に逆行するものであるから、本稿で採り上げるには相応しくはないが、エレクトロニクス担当技術者の設計思想の誤りを機械技術者がやむえずカバーしている事に気付く必要があるからである。すなわち、標準化されたプラスチックモジュール(module; ブロック)の中に蓄えられる熱エネルギーを如何に放散させるかの方法を設計技術者が忘れていたのである。この

事に気付かぬまま、IBM(社)の技術者達は370系計算機の生産をつづけていたのが当時の事情であった。

表1は1962年当時のハイブリッドICの基板の平滑度計(surface roughness; "Talysurf")を用いて測定した値を示したものである。その精度が表に示すような値であるか否かは必ずしも信用できるとは思えないが、大切な事は、基板であるガラス、ガラスを接着したセラミックまたは、セラミックの基板の平坦度である。ことに、基板の大きさと回路部品の相対的大きさの差異であつて、用いる回路部品が小さくなる。つまり、ICチップを利用する事の重要さがこの相対的大きさでわかると思う。現在のセラミック基板の大きさは写真2に示したもので40×30mm<sup>2</sup>であるから、トランジスタやICのチップを使用するときは、ハイブリッドICの占める容積は小さくなる。その結果、例えば、計算機の入出力用記憶装置に通常のICが使用されているが、これをICチップにかえると30mmの四角が8mm未満の四角に小さくなり、混成厚膜集積回路もマイクロエレクトロニクスとして極めて重要な意義を持つ事となる。

表1. 混成集積回路の基板および試料の表面平滑度\*

平滑度測定用試料	平滑度 平均値(Å)
顯微鏡用軟質スライドガラス	50
顯微鏡用パイレックススライド**	200
熔融ガラス付セラミック試料	300
パイロセラム試料	2000
セラミック試料(a)	6000
セラミック試料(b)	13000
セラミック試料(c)	19000

\* "Talysurf"(平滑度計)による値。この計器を用い HITACHI(社)の半導体デバイスの製造現場をクリーンライン(clean line)とし、その清浄度を維持する事を始めたのは K. Miyake である。

\*\*パイレックススライドは硬質ガラスのスライド。

さて、前にもふれたように、IBM(社)の技術者達は計算機360系、370系に用いる集積回路の使用について大きな誤りをおかした事に気がつかなかった。すなわち、これら計算機に使用する半導体製品は大量生産品であるから、その第一は、製造の自動化ではなく、自動製造の概念が不可欠であったのである。にも拘らず、組立の機械化すら困難な標準化を行なってしまったのである。その第二は、Ilgenfritzが誤った示唆を厚膜集積回路の長所としてあげてしまったのである。<sup>2)</sup>つまり、電子回路をモジュールとしたため、消費される熱エネルギーがモジュール内に蓄積される結果となり、その熱放散を何うする

かの問題が生じたのである。

この熱放散の問題に IBM(社)の設計技術者達が気付かなかつたのは常識的には考え難い事であつて、このため IBM(社)の機械工学を専門とする人達がそれ以来、大変な苦労をしてきた事になる。その詳細は IBM(社)の機関雑誌の中の技術専門誌、"IBM J. Research and Development" により発表されることになった。例えば、"Design of Logical Circuit Technology for IBM system/370 ; Semiconductor Logic Technology in IBM" の題名で1971年、1981年、および、1982年に、それぞれ、発表している。<sup>9~11)</sup> Ilgenfritz が誤った示唆をしたのは1966年であるから、IBM(社)の機械関係技術者が電子関係技術者の誤りを補うための苦労が如何に長いものであったかが推察できる。

IBM(社)の技術者達がこのような誤りに気が付き、"SLT (Semiconductor logic technology) Devices Metallurgy and its Monolithic Extension" の題名の論文、つまり、半導体デバイスの金属工学とそのモノリシックデバイスへの応用、との論文を発表したのは1969年のことである。しかし、この誤りで最も重要なことは、大量生産品としての前提条件である自動製造の設計思想が無かつた事である。そのため彼等は長くて多い無駄な努力をする事になった。この事を発表したのは1982年の事であつて、A. J. Blogett と D. R. Barbour が "Thermal Conduction Module : A High-Performance Multilayer Ceramic Package" の題名で詳細を発表している。<sup>9)</sup> なお、IBM(社)の最近の計算機の発熱に対する冷却方法について System/9000 計算機に関して報告しているが、やはり、水冷(water cooling)方式の設計について述べ、熱伝導モジュールの使用し始めた1982年以降の技術について説明をしている。表2は熱伝導モジュールを使用した計算機の水冷効果に関する数値の比較を示したものである。<sup>12)</sup>

表2. IBM(社)の熱伝導モジュールの水冷特性<sup>10)</sup>

特性項目	計算機のシリーズ名称		
	3081	ES/3090	ES/9000
チップの大きさ(cm)	0.46	0.46	0.65
基板の大きさ(cm)	9.0	12.7	12.7
チップの数	100	100	100
モジュールの総消費最大電力(W)	300	600	2000
モジュール単位断面積当り熱流(W/cm <sup>2</sup> )	3.7	3.7	12.4

#### 4. 薄膜回路部品と集積回路

電子回路に使用する薄膜部品を作る方法は、一般的には(i) 機械的方法、(ii) 化学的方法、(iii) 物理的方法の三つがある。しかしながら、マイクロエレクトロニクスへの応用の角度からすると、物理的方法が最も望ましい方法である。例えば、半導体部品の製造工程には化学的方法の工程と物理的工程、および、物理化学的工程が入り混じっているのが現在である。機械的方法は金属の圧延による方法であり、化学的方法は渡金が代表的である。

物理的方法は、従来から蒸着が真空管の製造に用いられているが、カソードスパッタリングの方法は、より工業的であり、真空の度合からすると、より低い真空度で薄膜を作る事が出来る。また、真空装置としても、薄膜の製造装置としても、工夫の仕方により極めて大きな基板、例えば、数10cmの一辺を持つ基板の上に均質な薄膜を作ることが出来る。

薄膜回路部品としてマイクロエレクトロニクスに利用されているものは、受動部品、つまり、抵抗とコンデンサーが主であつて、インダクターとしては、歴史的立場で見ると無いと云つてもよい。それに反し、前の二つは真空管製造の手段であるから、その歴史は極めて古いものである。特に、金属薄膜の性質、あるいは、技術に関する研究は、真空技術の研究と共に極めて多くの人達により努力がなされ現在に至った。<sup>13)</sup>

薄膜回路部品としての能動素子であるトランジスタ、ダイオードについては Weimer による研究があり、既に述べたので、ここでは触れない事にする。受動部品である抵抗、コンデンサーに関する研究で、マイクロエレクトロニクスに関連したものは意外に古い。例えば、B. G. Bender は厚膜(0.001 inch)の導体(Pt-Au 合金)、抵抗、その他についての報告を1966年に行っている。<sup>14)</sup> その抵抗値の調整は導体の薄膜を加熱処理でしたと述べているのは極めて興味深い。

他方、A. T. Watt の発表した論文、"Digital System using Thin-film Microcircuits" によると、真空蒸着法により導体、抵抗、電気容量をガラス基板に作り、トランジスタとダイオードは、従来からの金属ケースに入ったものを基板にあけた孔を通して他の薄膜部品と電気的に接続し回路を形成している。<sup>15)</sup> しかしながら、構成された電子回路を断面積 3 × 2 cm に標準化し、その長さ、または、高さは構成する回路により決まるモジュールとしている。したがって、薄膜マイクロサーチットと云う言葉を使用しているが、かって述べたマイクロモジュールと同じであつて、工業的意味の無いものである事になる。

これらの薄膜回路に関する研究とは全く異なる観点から行なった研究報告には現在の集積回路に、特に、ハイブリッドICの基板に関するものがある事は注目に値する。すなわち、基板の熱的性質に関するものである。薄膜回路部品は、云うまでもなく、その基板の表面は薄膜の下地に相応しい平坦さを必要とする。また、下地材料の性質の影響を、薄膜であるが故に受けやすい。<sup>16)</sup> 表3は薄膜回路部品の基板として使用されるガラスおよび石英ガラスの諸性質を示したものである。表3に示すように、石英の性質はガラスのそれに比らべれば優れている事は明らかであるが、薄膜電子回路の基板としては価格的には望ましいものではなく、また、軟質ガラスであるソーダーガラスは成分元素が薄膜の性質に影響を及ぼす心配がある。結果として、いわゆる、硬質ガラスであるアルミノ硼硅酸ガラスが薄膜電子回路の基板として望ましい事になる。

表3. 種々のガラス基板の性質<sup>16)</sup>

特性項目	ソーダーガラス	アルミノ硼硅酸ガラス	熔融石英	96%石英
焼純温度 °C	512	650	1050	910
軟化温度 °C	696	872	1580	1550
熱膨張係数 ppm/°C	9.2	4.5	0.56	0.8
密度 g/cm³	2.47	2.76	2.20	2.18
屈折率	1.51	1.53	1.46	1.46
体積抵抗の常用対数 (300°C, 0 hm-cm)	5.6	12.4	11.0	8.9

写真4は極めて薄い膜(very thin film)の例としてAuの膜の状態を電子顕微鏡により撮影したものである。用いた膜の基板は単結晶の岩塩(NaCl)である。薄い膜であるから基板材料と膜を作る時の温度に強い影響を受ける。特に、基板の表面状態、例えば、吸着している空気の影響は強く、前もってそれ等のガス出しをする必要がある。カソードスパッタリングで薄膜を作る場合は、スパッタされた原子、または、分子で基板表面に吸着しているガスを叩き出す効果があるので、予めガス出しをする必要が少ない。写真4は常温で蒸着したものを見たものであるが、図3の点線で示した値は固体のAuの固有抵抗値であるが、Auのような極めてその値が小さなものでも図で判るように0.5μの厚さの膜より薄い膜からその抵抗値は急激に増加する。

図4は薄膜と固有抵抗との関係を示すものである。図から明らかなように、固有抵抗の値は基板材料に依存する事が判る。図に示した通常のソーダーガラス(soda glass)、いわゆる並ガラス、あるいは、軟質ガラスの固有抵抗は、

厚さ0.3μの膜からその値は次第に増加を始める。上に示した写真4に示した岩塩の単結晶を基板にした極めて薄い膜の中で写真4(a)で示したものは基板の温度を強く受け微粒子のAuが凝集した結果であって、その結果と

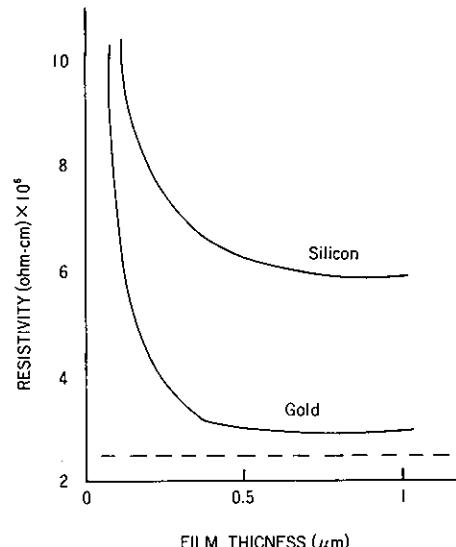


図3. 膜の厚さと固有抵抗との関係。固有抵抗は材料本来の抵抗値。Siの値は含まれる不純物が多いほど小さい。

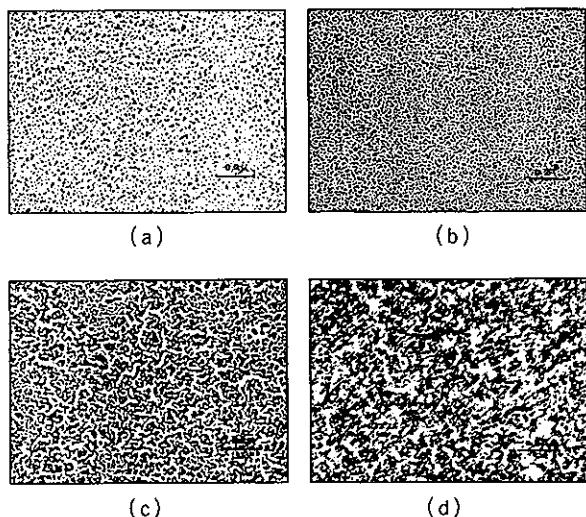


写真4. 極めて薄いAu膜表面の電子顕微鏡の写真。  
(a) ~100 Å, (b) 200 Å, (c) 300 Å, (d) 500 Å.  
尺度 0.2 μ.

して図3のようにAuの固有抵抗値が $0.1\mu$ より薄い膜のとき、急激な増加する原因であると理解されている。

さて、薄膜を利用した電子部品とその回路の研究は歴史的には、もちろん、厚膜で部品もチップを利用したものより古い。その回路構成は個別の回路素子からなり、基板はアルミナ、ベリリア、ガラス、ステアタイト、チタン酸バリウムなどである。また、個別部品(discrete component)としては、トランジスタ、ダイオード、キャパシター、トランスフォーマー(変圧器)、インダクター、などが使用されている。これらにより構成された回路で消費される電力は精々1ワット以下である。

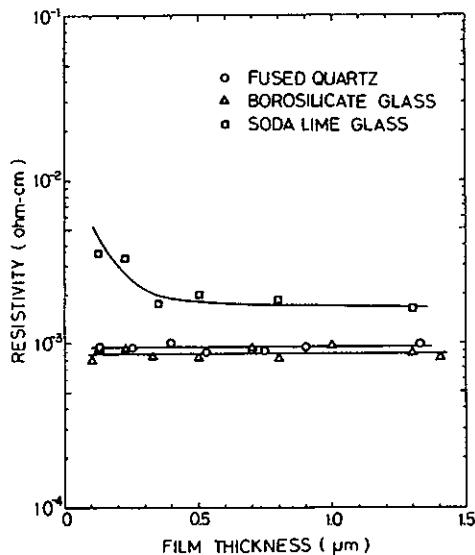


図4. 基板材料をパラメーターとした膜厚と固有抵抗の関係。石英と硬質ガラス基板上の膜は $0.1\sim1.4\mu$ の厚さで固有抵抗は同じ位であるが、軟質ガラスは厚さに依存する。

このような薄膜電子回路が研究技術の対象としては古い、または、早いにも拘らず、いまなお発展しかねている理由は、云うまでもなく、回路で発生する熱放散の問題である。

薄膜回路で発生する熱源としてはトランジスタと抵抗体があるが、上に述べたように熱エネルギーとしては小さいが、基板が通常、熱の放散には妨げとなる材料である。そのため、工業的立場からすると、半導体デバイスの中でも、個別素子としてのトランジスタ、ICなどの中の電力消費量の大きいものに用いる熱放散の部品が、例えば、電力用個別トランジスタの下部に取付けられ、現

在のマイクロエレクトロニクスには逆向する形となり集積回路の発展には役立っていない。<sup>18)</sup>

図5は薄膜回路として、モノリシック集積回路の表面に作られた部分の断面を拡大し、以前に述べた導体部分の説明を補足する意味で加えたものである。なお、基板材料としては、アルミナ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )、アルミナシリカ( $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$ )、アルミナ・ポロシリカ( $\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{B}_2\text{O}_3$ )、シリカ( $\text{SiO}_2$ )を用いたものである。

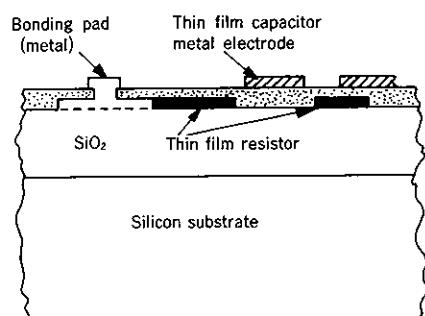


図5. モノリシック集積回路の $\text{SiO}_2$ 表面に作られた薄膜抵抗。薄膜抵抗、電極などは真空技術を利用して作る。

## 5. あとがき

過去の個別トランジスタから現在のモノリシック集積回路の発展過程を工業的観点から見ると、個々の研究や開発の価値は決して無駄では無かったにしても、矢張り担当の研究者や技術者が、自らの研究が理学的であって、結果が発明や特許につながるものと意識しなくとも良いとは云えない。まして、応用研究、工業的立場にあるものが、その研究や開発を産業に役立つ事を忘れるようでは工業は発展しない。まして、その指導に当るものが科学の何たる事を知らずしては産業は発達しない。

1995年は、年始より自然学者と自負している人達に多くの警鐘を乱打してくれた事に気付いた年のように思える。モノリシックICに関する限り1970年以後の発展は少なく、ソフトと称する利用技術の進歩のみが素晴らしいもののように誤解されている事に気付いている人が少ないのでないのではないか。

科学の進歩はハードの進歩があって始めて、ソフトと称する利用技術が得られるのであって、いわゆるマスコミに、今の若い技術者が乗せられているように思われる事が多い。科学の方法は、第一に観測であり、第二には実験である。そして得られた結果が合理的でなくてはならない。かつて、ある有名なエレクトロニクスのIC製造

工場で二つの点の実測値のみを根拠に直線を引いたグラフを書いていた技術者を見た事がある。

有名大学の出身者と確めた上で注意をしておいたが、このような事は見逃す教育者が多いのではないか。個別トランジスタからモノリシックICへの進歩は室内工業から大量生産工業への進歩に過ぎないのであるが、それは過去と現在までの技術の進歩の過程が基であるのである。

### 参考文献

- 1) G.W.A. Dummer, British J. Appl. Phys., Vol. 13, p. 384, (1962).
- 2) R. Ilgenfritz, Semiconductor Products and Solid State Technology, Vol. 9, No. 6, p. 35, (1966).
- 3) J. Lyman, NIKKEI ELECTRONICS, Nov. 3, p. 203, (1986); 細見 清他, Feb. 27, p. 203, (1984).
- 4) 私信, K. Okamura (住友金属セラミックス)。
- 5) 全上。
- 6) E. M. Davis et al, IBM J. April, p. 102, (1964).
- 7) R. H. Lloyd, IBM Journal, Vol. 11, No. 1, p. 86, (1967).
- 8) J. B. D'Andres, U.S. Patent, 2,924,540, (1960).
- 9) P. E. Fox et al, IBM J. Res. Develop., Vol. 15, No. 5, p. 384, (1971).
- 10) E. J. Ryaszewski et al, ibid., Vol. 25, No. 5, p. 603, (1981).
- 11) A. J. Blodgett & D. R. Barbour, ibid., Vol. 26, No. 1, p. 30, (1982).
- 12) D. J. Delia et al, IBM J. RES. DEVELOP., Vol. 36, No. 4, p. 791, (1992); P. J. Brofman et al, p. 921, Vol. 36, No. 5, p. 921, (1992).
- 13) K. Miyake, "薄膜の基礎技術", 朝倉書店, (1968).
- 14) B. G. Bender, Ceramic Bulletin, Vol. 45, p. 764, (1966).
- 15) A. T. Watt, Microelectronics and Reliability, Vol. 4, p. 351, (1965).
- 16) R. Brown, American Ceramic Soc. Bull., Vol. 45, No. 8, p. 720, (1966); H. Kaneko & K. Miyake, J. Appl. Phys., Vol. 53, No. 5, p. 3629, (1982).
- 17) D. Burks, Semiconductor Products and Solid State Tech., May, p. 33, (1966).
- 18) C. D. Phillips, ibid, May, p. 43, (1966).


  
**KANTO Reagents**



# Ultrapur ~超微量分析に…~

塩酸 ふつ化水素酸 硝酸 過塩素酸 硫酸 超純水  
アンモニア水 水酸化カリウム溶液 水酸化ナトリウム溶液

**1. 超高純度**

元素分析用超純水についてはppt、アルカリについても99.99%まで精製除去しております。

そのうち最高の純度を誇るものであります。

**2. 汚染を防ぐ特殊容器**

選択された材質のテフロンボトルに封入しておりますので、保管中におこる容器からの汚染がございません。

**3. 分析表を添付**

ロット毎の測定結果を試験成績書として製品に添付しております。

**●分析値(例): 硝酸(60%)** (単位: ppt)

Li	0.08 ↓	Eu	0.3 ↓	Sb	0.5 ↓
Na	0.9	U	0.002 ↓	Bi	0.3 ↓
K	1.7	Ba	0.08 ↓	Cr	0.5 ↓
Rb	0.05 ↓	Zn	3 ↓	Mo	3 ↓
Cu	1.2	Cd	1 ↓	W	6 ↓
Ag	0.5 ↓	Th	0.005 ↓	Mn	0.5 ↓
Au	3 ↓	Al	2.9	Fe	7.8
Be	0.08 ↓	Ge	4 ↓	Co	0.3 ↓
Mg	1.0	Sn	1 ↓	Rh	0.3 ↓
Ca	4 ↓	Pb	0.5 ↓	Ni	1.4
Sr	0.08 ↓	Ta	0.5 ↓	Pt	3 ↓


**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3-11-5 03(3663)7631  
 〒541 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796  
 〒812 福岡市博多区山王1-1-32 博多港ビル 092(414)9361

# 生体中の微量必須金属元素(Ⅰ)

—Mn, As, Se, Mo, Cd—

関西大学工学部 教養化学 教授 工学博士 今井 弘

## 1. はじめに

ヒトならびに動植物が正常な発育や生物学的機能を営むために、多種類の非金属元素や金属元素が必要である。このような元素を必須元素という。これらの中で、炭素、水素、酸素、窒素、硫黄、リン、ハロゲンなどの非金属元素はタンパク質、酵素、ホルモン、糖質、脂肪など、生体内の有機化合物を構成している。これに対して、金属元素は陽イオンとなってタンパク質や酵素と配位結合し、常温、常圧のもとで、生体内で起こる複雑な化学反応をスムーズに進めるための触媒として、重要な働きをする。

すでに、著者は必須金属元素の欠乏と過剰ならびに生理活性について、本誌で解説した<sup>1)</sup>。さらに、生体中に大量存在するアルカリ金属元素<sup>2)</sup>やアルカリ土類金属元素<sup>3)</sup>の挙動ならびに生理作用についても紹介した。一方、微量に存在する必須金属元素として、第一遷移元素に属するマンガン、鉄、コバルト、銅、さらに亜鉛（これは第一遷移元素ではないが）からなる代表的な金属含有タンパク質ならびに金属酵素の生理作用についても述べた<sup>4)</sup>。

近年になって、環境の汚染問題や動植物に対する金属元素の毒性がやかましく呼ばれ、これに関する調査研究が活発に行われるようになった。このような解明が進むにつれて、ある種の元素が欠乏すると、生体に障害があらわれることがわかり、動植物に対して有毒であると考えられていた元素が生体にとって必須であることが明らかになってきた。たとえば、クロム、銅、ヒ素、セレン、カドミウムなどの元素は強い毒性をもっていることが知られている。しかし、これらが欠乏すると、生体の機能は正常に働かなくなることから、現在では必須元素であることが確認されている。

そこで、今回は「毒も薬になる」の諺ではないが、毒性が強い金属元素として、ヒ素、セレン、カドミウムの必須性を述べることにし、またすでに解説したマンガンについても補足説明を加えるとともに、生物は海から誕生したという科学的根拠の基を築いたモリブデンについて

ても触れることにした。

## 2. マンガン

### 2.1 歴史

マンガンの鉱石は古くから知られていた。しかし、元素が発見されたのは1774年である。軟マンガン鉱はすでにローマ時代からガラスの着色剤として用いられ、また酸化鉄によるガラスの着色を消すためにも用いられていた。この軟マンガン鉱から遊離した金属をマンガネシウム(manganese)と命名した。しかし、1808年に発見されたマグネシウムとの混同を避けるために、マンガンと呼ぶようになった。

### 2.2 存在

この元素は地核中に広く分布している。食品中のマンガン含有量は図1に示したように、海産物、野菜類、穀物、豆類が多く、とくに茶葉に多い。

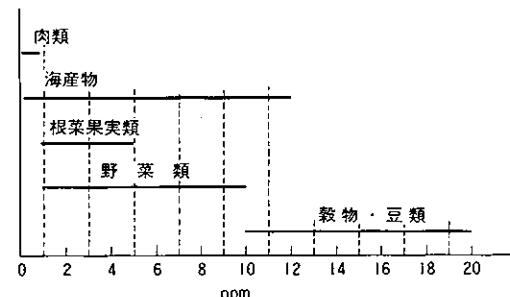


図1. 食品中のマンガン含有量

体重70kgの正常な成人において、体組織や体液中に10~20mgのマンガンが含まれている。細胞中のマンガンはミトコンドリアと核に多い。ヒトの腎臓や肝臓には、それぞれ1.0, 1.7 ppmほど、またウサギの腎臓や肝臓には、それぞれ1.2, 2.1 ppmほど含まれている。そのほかに、脳、脾臓、脳下垂体、甲状腺、副腎などにも存在

している。ヒトの甲状腺腫瘍が良性から悪性に移ると、腫瘍組織内のマンガン量が増加するという報告がある<sup>5)</sup>。

### 2.3 吸収と排泄

ヒトはマンガンを食物や飲み水から摂取する。日本人の成人男女に対する1日あたりの摂取量は1.0~4.0mgである。摂取されたマンガンは腸管細胞によって Mn<sup>3+</sup> に酸化されて腸管から体内に吸収され<sup>6)</sup>、続いて血中に移行したのち、すみやかに臓器に蓄積される。

排泄はマンガンの95%が肝臓を経て胆汁中に移り、体外に排出される。

### 2.4 必須性

マンガンはマウスやラットの成長ならびに睾丸萎縮阻止、卵巣機能の正常化に必要であることが1931年に発見された。また、骨格の発育と密接な関係があることも見出された。一方、不足すると幼仔の死亡率が増加する。とくに、急性欠乏の症状は、発情期がなくなるか、または不規則になり、さらに不妊になるといわれている。

ヒトに対してもマンガンの必須性が指摘されるようになり、これが欠乏すると、骨格異常、生殖機能障害、成長障害、新生児の運動失調、けいれんの多発、ムコ糖質の合成阻害などが報告されている。骨格異常の程度はマ

ンガン欠乏の程度やその期間、年齢などによって異なるが、全骨格の異常から骨粗化まである。生殖機能障害は排卵の欠如、精巣の変化などがあげられている。また、炭化水素や脂質の代謝に重要な役割を果たしている。以前から血糖降下作用をもつことが知られていたが、この作用が動物実験で確認された<sup>7)</sup>。最近、マンガンの欠乏によって、病気に対する感受性が高まることが示唆されている。

### 2.5 酵素

生体内におけるマンガンの生理機能として、(1) Mn<sup>3+</sup> となって酵素タンパク質と結合し、酵素の触媒作用を當む活性中心を形成している、(2) Mn<sup>2+</sup> は6-ホスホグルコナトデヒドロゲナーゼの活性を促進する。これらに対して(3) Mn<sup>2+</sup> はカルシウムを含むタンパク質として知られているカルモジュリンを構成するタンパク質と Ca<sup>2+</sup> の結合を妨害する、いわゆる拮抗作用がある、などのことが明らかになってきた。

近年になって、マンガンで活性化された酵素やタンパク質が多く見つかってきた。それらの中で、よく知られているマンガン酵素やタンパク質を表1にあげる。なお、酵素1分子中に含まれている金属イオン数も併記した。

表1. マンガンを含む酵素・タンパク質

酵素	分子量	金属イオン	存在	作用
ピルビン酸カルボキシラーゼ	655,000	4 Mn	トリ肝臓	CO <sub>2</sub> の固定
スーパーオキシドスマスター	39,500	2 Mn	酵母	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> の消去
スーパーオキシドスマスター	80,000	2,3 Mn	ヒヨコ肝臓	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> の消去
コンカナバリンA	190,000	1Mn, 1 Ca	なた豆	赤血球凝集
マンガニン	57,000	1 Mn	ビーナツ種子	
アビマンガニン	89,000	1 Mn	トリ肝臓	

ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)はカルボキシル基転移に対して基本的な働きをする酵素である。大腸菌やヒヨコの肝臓から単離したスーパーオキシドスマスター(SOD)はマンガン含有酵素である。

表1にあげた酵素のほかに、アルギナーゼ、ポリメラーゼ、ガラクトトランスクフェラーゼ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼなどがある。これらの中のマンガンはリュス酸としての機能や酵素活性の構造保持に役立っている。

1980年になって、高熱菌や乳酸菌からマンガンカタラーゼ\*が発見された。この酵素の活性中心は図2に示したように、2つのマンガンイオンが互いに隣接している

ことから、 $\mu$ -オキソーピス( $\mu$ -カルボキシラト)二核マンガン(III, III)構造が提唱されている<sup>8)</sup>。また、3価のマンガン輸送酵素として、トランスマンガニンがある。

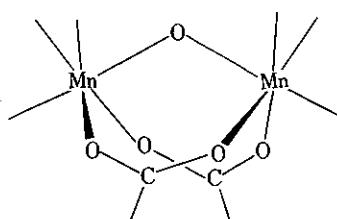


図2. マンガンカタラーゼの活性中心

\*過酸化水素を酸素と水に分解するカタラーゼは活性中心に鉄をもっているが、マンガンカタラーゼは活性中心にマンガンをもっている。その酵素作用は同じである。

## 2.6 毒作用

微量元素のなかで、マンガンは動植物体に対する毒性が最も弱い元素の一つである。しかし、マンガン鉱山、マンガン精錬工場、乾電池製造工場などの従業員が大気中からマンガンの酸化物を吸入した場合、肺を通って体内に入る。慢性マンガン中毒になると、倦怠感、衰弱、頭痛、運動機能障害、言語障害、呼吸器障害、肝機能障害などがあらわれる。

マンガンは中枢神経系の伝達経路に障害をおよぼすところから、初期段階ではドーパミン、セロトニン、 $\gamma$ -アミノ- $\alpha$ -酪酸などの神経伝達物質が過剰の  $Mn^{3+}$  によって酸化されるために欠乏する。その結果、精神分裂症に似た障害があらわれる。さらに進行すると、運動の不整合、能面様無表情、情緒不安定、手足のふるえなどが起こり、パーキンソン病に似た症状があらわれ、不治の神経障害が脳にあらわれる<sup>9)</sup>。

## 3. ヒ素

### 3.1 歴史

ヒ素化合物は鍊金術時代に発見された有毒な黄金色の硫化物で、古代のギリシャで知られていた。元素名の語源は黄金色を意味するペルシャ語の Zarnig、また魅力ある色彩から剛健とか、生殖力とかを意味するギリシャ語の Arrhen、さらに黄金色の有毒な硫化物を意味するラテン語の arsenikon に由来する。

ヒ素化合物として、石黄や鶏冠石は紀元前四世紀頃から Aristoteles をはじめ、ギリシャの鍊金術者達の間で強い関心がもたれていた。また、Paracelsus はヒ素化合物を病気の治療薬に用いた。東洋においても、ヒ素は唐時代から知られていて、「太清石壁記」に、毒物としてヒ素が、これについて水銀があげられている。

中国で最も古いといわれている「周易參同契（紀元二世紀、魏伯陽著）」によれば、「丹藥を正しく用いると仙人になる」とある。この「丹」とは鉱物のような自然界の物質のこと、これを服用（内丹法）すると、不老不死の仙人になることができるという道教の教えによって、「丹」が製造されるようになった。これが鍊丹術（内丹法に対して外丹法ともいう）の始まりである。この「丹」の主要成分は水銀であって、その当時は「靈藥」と呼んでいた。しかし、これを服用した憲宗、敬宗、武宗はヒ素に似た中毒になり、死に至っている<sup>10)</sup>。このことは、「丹」の中にヒ素が共存していたことを示唆している。一方、「神農本草經」によれば、「雄黄を服用すると軽身、神仙に効あり、また雌黄を服用すると軽身、増年、不老に効あり」と記されている。このように、ヒ素は毒

物として取り扱われた反面、医薬品として珍重されていた。

近年に至って、ヒ素が不足すると、ヤギ、ブタ、ラットなどは繁殖能の低下、出生率の低下、生育の阻止などが目立ちはじめ、さらに脾臓の肥大や鉄の沈着による皮膚の黒化があらわれることから、必須元素の一つに数えられている。

### 3.2 存在

ヒ素は地核中に  $1.5 \sim 2.0 \text{ mg/kg}$  含まれ、主として  $\text{As}_2\text{S}_3$  (Orpiment, 雄黄),  $\text{As}_4\text{S}_4$  (Red orpiment または Realgar, 鶏冠石),  $\text{FeAsS}$  (Arsenopyrite, 硫ヒ鉄鉱) などの硫化物として産出する。これらの硫化物は自然の風化作用によって酸化物になり、その一部は沈積され、また水に溶けて河川や海に流出する。このようなことから、ヒ素は河川水中にかなり多く、 $0.2 \sim 230 \mu\text{g/l}$  であるが、海水中には  $0.5 \sim 3.7 \mu\text{g/l}$  である。また、大気中には  $1.5 \sim 190 \mu\text{g/m}^3$  含まれている。

ここで、農産物、肉類、海産物中のヒ素の含有量を示すと、図3のようになる。

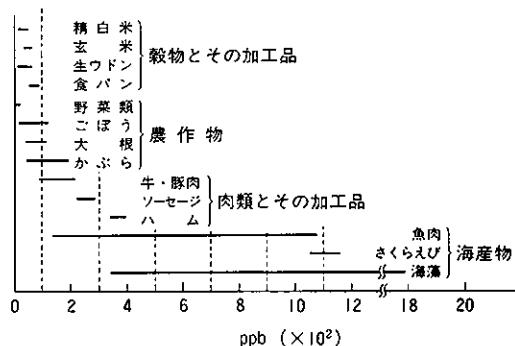
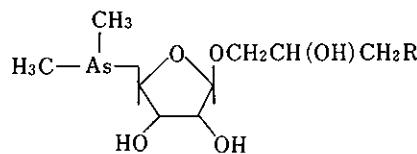
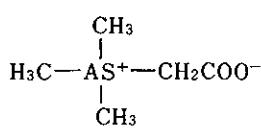


図3. 食品中のヒ素の存在量

これらの中で、無機態ヒ素化合物は全ヒ素含有量の 1 ~ 10% の範囲内であって、大部分が有機態ヒ素化合物として存在している<sup>11)</sup>。ヒ素の含有量が最も多い海産物中では、主としてアルセノベタイン(1)として存在する。ヒ素含有糖類であるアルセノシュガー(2)はノリ、ワカメ、ヒジキ、昆布などの海藻中に含まれている。また、(2)とともにアルゼノコリン(3)、ジメチルアルゼニルエタノール(4)、トリメチルアルソニウム乳酸塩(5)、トリメチルアルシンオキシド(6)などが魚肉から見つかっている。また、トリメチルアルシン(7)が甲殻類動物から、テトラメチルアルソニウムイオン(8)が複足軟体動物から、カーボハイドレート化合物(9)が二枚貝からそれぞれ見つかっている。

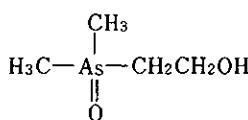


$\text{R} = \text{OSO}_3\text{H}, \text{SO}_3\text{H}, \text{OH}$

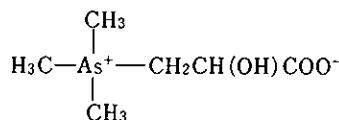
アルセノベタイン(1)

アルセノシュガー(2)

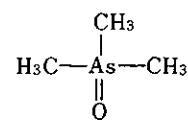
アルゼノコリン(3)



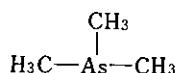
ジメチルアルゼニルエタノール(4)



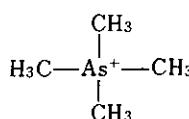
トリメチルアルソニウム乳酸塩(5)



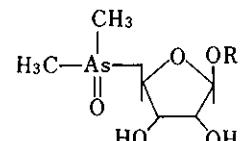
トリメチルアルシンオキシド(6)



トリメチルアルシン(7)



テトラメチルアルソニウムイオン(8)



カーボハイドレイトイ化合物(9)

日本人の体内におけるヒ素は筋肉に0.008~0.1 ppm, 脊に0.03~0.3 ppm, 毛髪に0.04~1.0 ppm, 爪に0.6~1.5 ppm 存在している。とくに、毛髪中の存在量はヒ素中毒の診断に有効である。

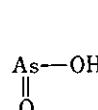
### 3.3 吸収と排泄

日本人のヒ素摂取量は1日あたり170~200  $\mu\text{g}$  である<sup>12)</sup>。体内へは、摂取量の約27%が経気道から、そして約3%が消化管から吸収され、残りは排泄される。

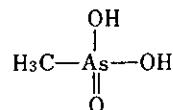
無機態の3価ヒ素(10)を吸収すると、肝臓、肺臓、脾臓に蓄積され、またSH基と親和性が大であるので皮膚、毛髪、爪などに蓄積される。消化管からの吸収は非常に早く、体内で酸化されたのち、メチル化されてモノメチルアルソン酸(11)やジメチルアルソン酸(12)になり、時間とともに尿から排泄される。しかし、(12)の一部は肺臓や脾臓にも蓄積される。

有機態のヒ素である(1)を吸収すると、そのまま速やかに尿から排泄される。また、肺臓に入った(12)はジメチルアルシン(13)になり、これが呼吸作用によって吸入した大気中の酸素と反応して活性酸素や過酸化ヒ素ラ

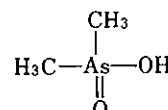
ジカルが生成し、これによって肺遺伝子障害を起こすことが報告されている<sup>13)</sup>。



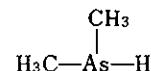
無機態3価のヒ素(10)



モノメチルアルソン酸(11)



ジメチルアルソン酸(12)



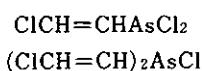
ジメチルアルシン(13)

### 3.4 毒作用と薬理作用

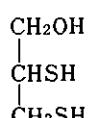
無機態のヒ素化合物として、最も代表的なものは3価の亜ヒ酸と5価のヒ酸、ならびにそれらの塩である。毒

性は原子価によって異なる。一般に、3価の化合物は5価の化合物よりも酵素中のSHとの親和性が強く、これと結合して酵素の機能を阻害することから、毒性が強くあらわれる。ヒ素鉱石の精錬に従事している人々の間では肺ガンが多発している。また、肺気腫、貧血症の患者に対する体質改善薬や強壮薬として、さらに皮膚病の治療薬として用いられていたFowler溶液\*を取り扱っていた人達の間で、皮膚ガンが多発したことが報告されている<sup>14)</sup>。

有機態のヒ素化合物は、無機態のヒ素化合物よりも毒性が弱く、とくに5価の有機態ヒ素化合物の毒性は非常に弱い。図3にあげた海産物中に含まれているヒ素化合物の大部分は5価であるので、毒性はほとんどない。同じように、(11)、(12)も低毒性である。しかし、3価の有機態ヒ素化合物(13)は強い毒性をもっている。5価の有機態ヒ素化合物の毒性が弱いのは、As<sup>5+</sup>-C結合が非常に強いので容易に切断されず、そのためにはAs<sup>3+</sup>に還元されにくいかからである。



ルイサイト(14)



ジメルカプロール(15)

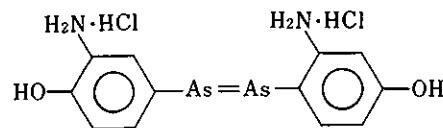
第一次世界大戦中、ドイツは毒ガス兵器としてヒ素を含んだ有毒な液体、ルイサイト(14)(ジクロロ-2-クロロビニルアルシン、クロロ-ビス(2-クロロビニル)アルシン)を開発した。ドイツ軍はこれを用いて多くのイギリス兵を殺傷した。イギリスはこれに対抗して、1936年にヒ素化合物の解毒剤になるジメルカプロール(15)(1,2-ジチオグリセリン)を合成し、これによって、ヒ素毒性に対する解毒に成功した。それで、これをBritish anti-lewisiteという意味でバル(BAL)と呼んだ。バルの解毒作用は分子中の2個のSH基と反応して安定な環状化合物を形成するため、システインのようにSH基を1個もつモノチオールは環状化合物を形成しないので解毒剤にならない。なお、(15)は水銀中毒の解毒にも有効である。

ヒ素中毒の症状は化合物との接触時間や服用量によって異なるが、皮膚に触ると発疹があらわれ、吸入すると、消化器系が侵される。急性中毒症状は胃腸にあらわれ、嘔吐、下痢を起こし、また脳脊椎を侵す。この一例

\*これは亜ヒ酸のナトリウム塩またはカリウム塩を炭酸カリウム水溶液に溶かしたものである。

として、1955年(昭和30年)に森永ヒ素ミルク中毒事件が発生している。亜急性ならびに慢性中毒症状は疲労、倦怠感から始まって、動悸がはげしくなり、眼が落ちくぼみ、顔色は暗紫色になる。つづいて、嘔吐、下痢のために脱水症状があらわれ、皮膚が乾いて黄色くなり、同時に角質化する。さらに、症状が進むと、喉がかわき、食道がやけるように痛む。最後は胃腸炎、腎臓炎、黄疸、筋肉萎縮、神経炎、不眠となり、全身衰弱して死に至る。これに相当する中毒例として、台湾の西海岸で発生した風土病である鳥脚病(または黒足病-black disease-ともいう)は井戸水中に含まれている高濃度のヒ素を長期間飲用したためであって、皮膚ガン、過度の色素沈着、角質化などの症状が高い罹患率であらわれている。そのほかに、ヒ素はヒトまたは特定の動物に対して発ガン性をもっている。

以上に対して、健康や治療に利用される場合がある。たとえば、太古のスイスの山人達は強壮剤として単体のヒ素を服用したという記録が残っている。医薬品として有名なのは、1910年に合成された駆梅剤であるサルバルサン(アルスフェナミン)(16)である。これは毒性があ



サルバルサン(16)

るので、現在ではこれに代わって抗生素が用いられている。また、毒物であるが、歯科用歯髓失活剤として亜ヒ酸パスタガ、殺菌剤としてメタンアルソン酸鉄が用いられている。このように、ヒ素系の薬剤として、毒性の弱い有機態の化合物が用いられるが、過度の使用は好ましくない。

#### 参考文献

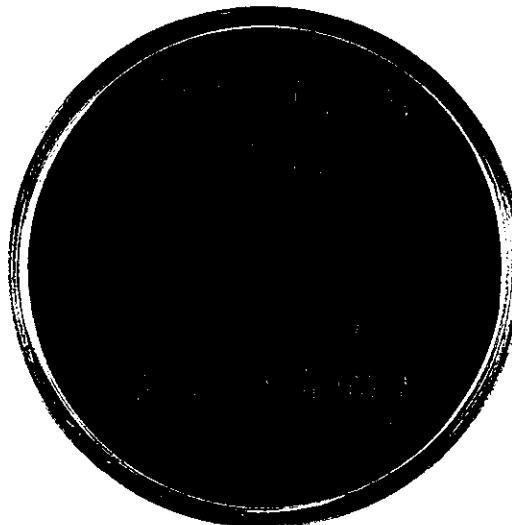
- 1) 今井 弘, "Chemical times", 関東化学 K. K., No. 1, p. 8, (1988).
- 2) 今井 弘, "Chemical times", 関東化学 K. K., No. 3, p. 65, (1989).
- 3) 今井 弘, "Chemical times", 関東化学 K. K., No. 4, p. 90, (1989).
- 4) 今井 弘, "Chemical times", 関東化学 K. K., No. 2, p. 26, (1988).
- 5) M. Nishida, H. Sakurai, U. Tezuka, M. Koyama, J. Takada, *Clinica Chimica Acta*, 187, 181(1990).
- 6) F. S. Archibald, C. Tyree, *Arch. Biochem. Biophys.*, 256, 638 (1987).

- 7) M. Nishida, H. Sakurai, J. Kawada, M. Koyama, J. Takada, *Naturwiss.*, **76**, 220(1989).
- 8) 島山博史, 化学と工業 **48**, 131(1995).
- 9) C. L. Keen, B. Lonnerdal, L. S. Hurley, "Manganese. In Biochemistry of the Essential Ultratrace Element." Vol. 3, pp. 89-132, (1984), Plenum Press. New York.
- 10) "道教の本一不老不死をめざす仙道呪術の世界ー", 学研社, p. 124~130, (1993).
- 11) J. S. Edmonds, K. A. Francesconi, *Marine Pollution Bull.*, **26**, 665(1993).
- 12) 池田克彦, 西宗高弘, 末木賢二, 食衛誌, **35**, 66(1994).
- 13) K. Yamanaka, A. Hasegawa, R. Sawamura, S. Okada, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **165**, 43(1989).
- 14) H. Tinwell, S. C. Stephens, J. Ashby, *Environ. Health Perspectives*, **95**, 205(1991).

大腸菌O157を培地上で判別

## CHROMagar O157

クロモアガー O157



### ◆特徴

- 分離段階でコロニーの着色により O157 を推定できます。
- 従来の紛らわしいソルビトール醜酵性による鑑別と異なり明瞭に区別できます。
- 免疫学的に血清反応で疑陽性を引き起こしやすい *E. hermanii* が分離段階で色により判別できます。



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-2-8 TEL:03-3667-8061

### 〈編集後記〉

秋霖の時期が過ぎると空の様子や木の葉の色、虫の声などに深まりいく秋の気配を感じられます。

今年は夏以来、病原性大腸菌 O157による感染が大きな問題となっていますが読者の皆様にはお変わりないことを拝察申しあげます。弊社では以前から当該菌の検出キットと関連試薬を販売してまいりましたが、その動向から今回の問題の重大さと試薬の役割というようなものを再認識しました。なにはともあれ O157による感染の早

期撲滅が待ち望まれます。

私事ですが、本誌の編集を担当するようになって1年数か月経ちました。この編集で以外に苦労しているのがページ数を毎号ピタリと24ページに合わせることです。頂いた原稿はページ数を確定するため早めに組版に出しますが図表の関係で予測と合わず、不本意ながら掲載が先送りになることがあります。お忙しい中ご執筆下さった先生方には謹んでお詫び申しあげます。（青井）



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号

電話 (03) 3279-1751 FAX (03) 3279-5560

編集責任者 青井 克夫 平成8年10月1日 発行