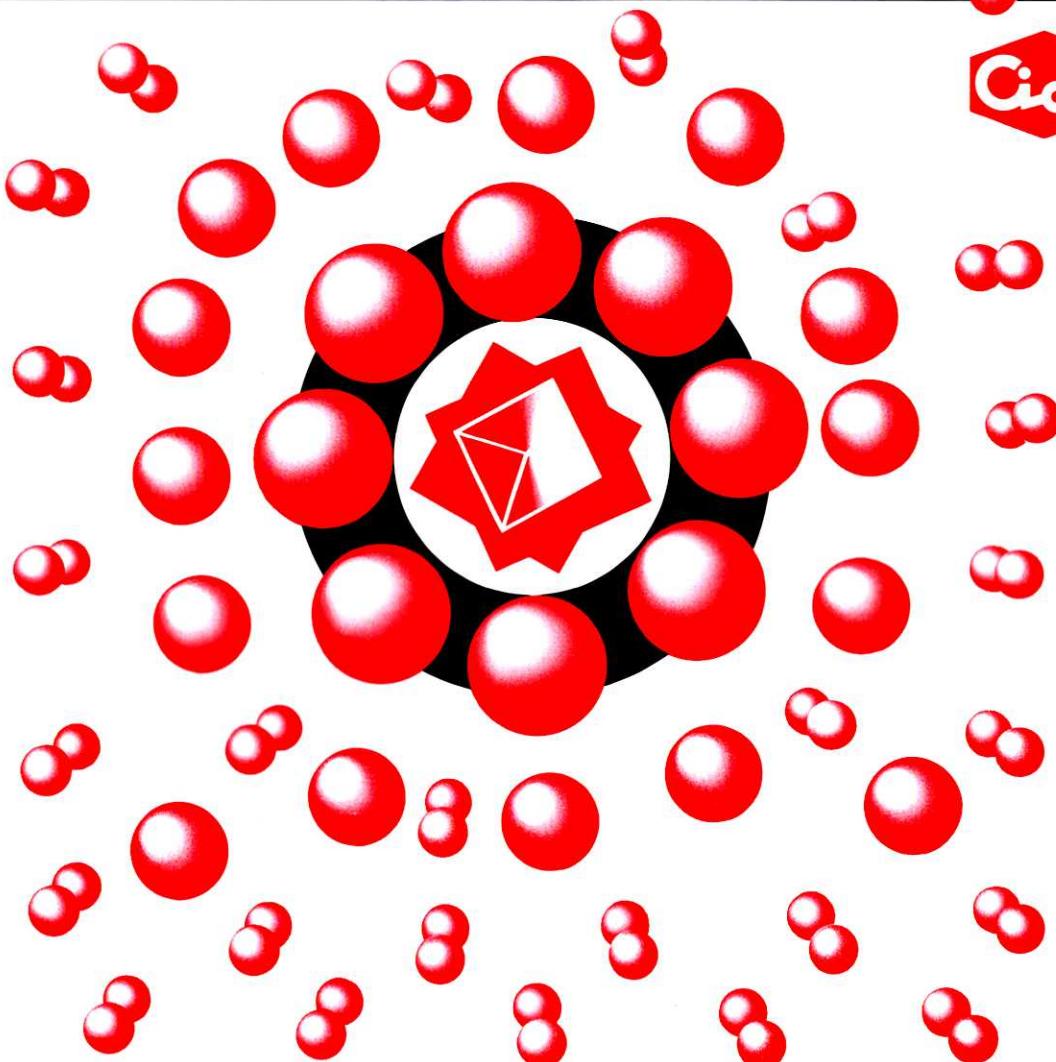


THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446
KANTO CHEMICAL CO., INC.
1998 No.4 (通巻170号)



目 次

臨床化学および臨床化学検査への接近	佐々木 権一	2
21. 臨床酵素学と酵素診断学概論		
電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果	三宅 清司	8
トランジスタから集積回路への工業的発展(III)		
単純ケトン類の立体選択性的水素化触媒の開発	村田 邦彦	15
生物活性化合物の構造修飾-3	横松 力	19
生体内リン酸エステルのバイオイソスター(その1)	渋谷 鮎	
編集後記		24

臨床化学および臨床化学検査への接近

21. 臨床酵素学と酵素診断学概論

札幌医科大学附属病院 検査部 非常勤講師 佐々木 楠一

I. はじめに

すでに20回にわたって、代表的臨床化学検査項目の大よそについて、臨床化学および臨床化学検査の面から解説してきた。

統いて現在最も普及している酵素* (α -AMY, ALP,

表1. 本篇中で解説される酵素の略号と酵素番号(EC)

酵素名	略号	酵素番号(EC)
alcohol dehydrogenase	ADH	1.1.1.1
sorbitol dehydrogenase	SDH	1.1.1.4
lactate dehydrogenase	LD (LDH)	1.1.1.27
α -hydroxybutyrate dehydrogenase	HBD	1.1.1.(30)
malic dehydrogenase	MDH	1.1.1.37
iso-citrate dehydrogenase	ICDH	1.1.1.47
glucose oxidase	GOD	1.1.3.4
choline oxidase	COD	1.1.3.6
uricase	—	1.7.3.3
dihydroxyphenylalanine oxidase	dopa oxidase	1.13.11.29
ceruloplasmin	—	1.16.3.1
ornithine carbamoyltransferase	OCT	2.1.3.3
lecithine:cholesterol acyltransferase	LCAT	2.3.1.43
γ -glutamyltransferase	γ -GT(γ -GTP)	2.3.2.1
aspartate aminotransferase	AST(GOT)	2.6.1.1
alanine aminotransferase	ALT(GPT)	2.6.1.2
creatine kinase	CK(CPK)	2.7.3.2
cholinesterase	ChE	3.1.1.8
alkaline phosphatase	ALP	3.1.3.1
acid phosphatase	ACP	3.1.3.2
5'-nucleotidase	5'-N	3.1.3.5
glucose 6-phosphatase	G6Pase	3.1.3.9
α -amylase	α -AMY	3.2.1.1
leucine aminopeptidase	LAP	3.4.1.1
plasmin	—	3.4.21.7
kallikrein	—	3.4.21.34
urease	—	3.5.1.5
aldolase	—	4.1.2.13
histidase	—	4.3.1.3
phosphohexose isomerase	PHI	5.3.1.9

*本篇では各種の酵素は表1に示したような略号で表わした。

ACP, ALT, AST, LD, ChE, CK, LAP, ならびに γ -GT, その他)について言及する予定であるが、それに先立つて本報では、臨床酵素学と酵素診断学について概説したい。

II. 臨床酵素学と酵素診断学

生体試料、たとえば血清や尿中の臨床化学成分を分析することにより、われわれは生体内の代謝の変調を速やかに、かつ特異的に観察する手段としている。しかしこれ等の場合は、試料成分中のある時点での量を調べていることになり、生体内の代謝の様相の一面をみていることになる。

そもそも生体内でのこれ等物質の代謝は、大部分各種の酵素の関与の下に制限されているもので、これ等の酵素活性の追跡は、生体内の代謝の様相やその変調をより dynamic に知らせてくれることになる。酵素は臓器特異性の高いものも多く、従って特異性の優れた診断法となり得る。

この様に生体内的酵素の分布臓器内局在の様相、それ等の量や代謝との関連について調べる学問は臨床酵素学 clinical enzymology と呼び、それ等の情報をを利用して診断を進めていく学問を酵素診断学 enzymatic diagnosis と呼んでいる。

III. 臨床検査における酵素の利用

従来から臨床検査の分野では酵素を広く利用してきたが、その内容は表2に示した様に

- ① 酵素を利用して生体成分を特異的に検出・同定する
- ② 生体試料中の酵素活性を測定して、診断情報として利用する

に大別することができる。前者では特定の酵素を用いて生体組織の病理標本で、目的物質を検出・同定したり、生体試料液(血清、尿など)の生化学成分の検出・同定、さらに定量することに利用されている。

生体試料中の生化学成分の酵素的測定法は、一般に化

学的測定法に比べて安全な試薬を用いて、特異性も感度も高く、かつ温かな条件下で反応を進めて、迅速に測定できるという利点があり、当初尿中の glucose の GOD 法による測定法（例：尿試験紙法）があったが、urease, uricase, COD 法による尿素、尿酸、cholesterol 等次々と開発され、現在ほとんどの臨床化学検査項目が、酵素による測定法によっているのが実情である。しかしこれ等については、酵素の各論で解説することにし、ここでは言及せず、後者すなわち生体試料中の酵素活性を測定して、それを診断情報として利用する酵素診断学の方について述べることにする。この分野は現在の臨床化学検査のかなりの部分を占める重要なアプローチである。

IV. 組織中の酵素活性とその局在性

生体内では肝臓や腎臓等を中心に、多種類の酵素が諸組織中に存在している。表3は日常臨床検査でよく利用されている代表的な酵素、すなわち ALT, AST, LD, ALP および ACP の各組織中の活性値を示したものである。各組織中に含まれている酵素の種類や量は、それ等組織の機能と関連深いような例が多い。例えば諸物質の合成、分解および代謝が営まれている肝臓では、実際これ等の機能に関与する様な多種の酵素が多量含まれている。

表3から ALT は肝臓に圧倒的に多く、一方 AST は肝臓と同じ位心筋に多く含まれていることが分かる。従って代表的疾患である肝炎では、血清中 AST と ALT が一

方心筋梗塞では ALT が異常高値を示すことが特徴であり、しかも両疾患の鑑別診断にも役立つ情報となり得る。

また例えば肝細胞内に局在している酵素でも、可溶性分画（上清分画）に局在しているのか、或いは mitochondria (Mc) や microsome (Ms) の様な、いわゆる顆粒分画に多いのか、さらにその両方に存在しているのか、

表2. 臨床検査における酵素の利用

1. 生化学成分の酵素的検出・同定：

- (1) 組織化学的検出——生体組織の病理標本での dopa oxidase による dopa の検出、など
- (2) 生体試料液中の生化学成分の検出・同定——GOD を使用した試験紙法による尿中 glucose の検出、など
- (3) 生体試料液中の生化学成分の測定——GOD, COD, urease, uricase、或いは LD による glucose, cholesterol(遊離型)、尿素、尿酸あるいは乳酸(ピルビン酸)の定量、など
- (4) 固定化酵素法への応用
- (5) enzyme immunoassay (EIA) への応用

2. 生体試料中の酵素活性の測定：

- (1) 組織化学における検出——病理標本中の ALP の同定、検出、など
- (2) 血清、尿などの生体試料液中の酵素活性の測定——AST, ALT, LD, ALP, α -AMY. など多くの酵素の活性測定
- (3) 赤血球中の酵素活性の測定——各種解糖酵素系の検出、測定による先天性欠損症やそれによる溶血症状の診断、など
- (4) その他

〔註〕dopa: dihydroxyphenylalanine

表3. 組織中の酵素活性

酵素 組織	ALT (単位/g)	AST (単位/g)	LD (Wróblewski) 単位/g 濃度	ALP (King-Armstrong) 単位	ACP (King-Armstrong) 単位
心(心筋)	7,100	156,000	221,600		
肝	44,000	142,000	94,700	14 (12~37)	9.7 (7~13)
腎	19,000	91,000	281,800	16 (12~24)	10 (6.5~18)
脳組織	4,000	99,000			
脾	2,000	28,000	131,200		
脾	1,200	14,000	108,800	14 (10~17)	6.7 (4.8~8.5)
肺	700	10,000			
骨格筋			160,200		
胆管				16 (12~24)	2.5 (0.3~1.3)
腸				53 (49~72)	2.7 (2~3)
前立腺				0.5 (0.6~2.5)	4,000 (12,000~10,000)
	(Karmen) 単位	(Karmen) 単位	(Wróblewski) 単位/ml		
血清	16	20	260~850	5.2 (2.7~10)*	0~4
赤血球	110	800	5,560	1.5 (0.6~2.5)	15 (8~25)
脳脊髄液	<30	<30	4~40		

*乳幼児では 10~20 King-Armstrong 単位と高値を示す

細胞内局在分画がいろいろある。表4. から分かる様に、大部分の肝臓由来酵素は上清分画に多いが、これに対しOCTはMcに、G6PaseはMsに多く、MDHは上清とMcに局在している。またASTおよびALTは上清分画中に多いが、Mcにも含まれている。一般的に上清(可溶性)分画の酵素は血清中にreleaseし易く、顆粒分画の酵素はreleaseしにくく、この差異は病状の把握に役立っている。

表4. 血清中に見出される諸酵素の
細胞内局在分画の比較

酵素名	核	Mc	Ms	上清
ADH	—	—	—	#
aldolase	—	—	—	#
LD	—	—	—	#
MDH	—	+	—	+
OCT	—	#	—	—
histidase	—	—	—	#
AST	—	+	—	#
ALT	—	+	—	#
G6Pase	—	—	#	—

(註) Mc: mitochondria, Ms: microsome

V. 正常血清中に存在する酵素

日常臨床化学検査検体として血清を用いることが圧倒的に多いが、正常血清中には通常図1.に示した様な酵素が含まれており、それ等は血清中で生理的意義を有する酵素類と、有しない酵素類とに分類される。

1. 血清中で生理的意義を有する酵素類：

血清中で生理的意義を有する酵素類では、臨床化学検査の対象となる酵素は少なく、LCAT位である。一方いわゆる血液検査の対象となっているものが主流である。ceruloplasminはferroxidaseともいわれ、血中でFeの輸送に関与し、LCATはcholesterolのエステル化に関与している。plasminやkallikrein等は、plasminogenや

図1. 正常血清中に存在する酵素

1. 血清中で生理的意義を有する酵素：

- a. ceruloplasmin
- b. plasmin
- c. kallikrein
- d. LACT
- e. その他

2. 血清中で生理的意義を有しない酵素：

- a. 細胞の崩壊に由来するもの
- b. 細胞内の生成亢進に由来するもの
- c. 排泄障害に由来するもの

kallikreinogenという不活性前駆体として血中に見出されており、前者は血液凝固に重要な役割を果しており、後者は筋肉収縮、血管拡張作用、毛細管透過性の亢進、炎症作用を示している。

なおこれ等酵素のほとんどは肝臓で合成され、血中に放出されている。

2. 血清中で生理作用を有しない酵素類：

臨床化学検査の目的で測定している血清酵素のほとんどがこの範囲に入っているが、血清中では通常生理的作用を有していないとされている。そしてこれ等酵素の血清中の変動は、図1.および図2.に示した様に、

- a. 細胞の崩壊に由来するもの(逸脱酵素群 releasing enzymes)
- b. 細胞内の生成亢進に由来するもの
- c. 排泄障害に由来するもの

の3群に分類することができる。疾患時これ等血清中の酵素活性の変動は、酵素診断学の基盤となっているともいえる。ついでこれ等について実例を含めて解説しよう。

図2. 疾患時の血清中酵素活性の変動

1. 細胞障害により血清中に遊出する酵素類

(releasing enzymes) :

- a. AST, ALT
- b. LD
- c. α -AMY
- d. CK
- e. その他—ADH, SDH, ICDH, PHI, など

2. 臨器での生成亢進または低下を反映する酵素類：

- a. ALP
- b. Che—肝実質障害によるChE生成能の低下
- c. γ -GT—アルコール摂取における生成亢進

3. 排泄障害を反映する酵素類：

- a. ALP, LAP, γ -GT, 5'-Nなど—胆道系酵素類
- b. α -AMY—腎機能障害による排泄能低下
- c. その他

VI. 細胞の崩壊に由来して血清中に逸脱する酵素類

(図1., 図2.参照)

1. 逸脱酵素群：

臓器細胞内に局在している酵素が、その細胞が障害を受けたことにより流出して、血清中の活性が急速にしかも顕著に上昇することがある。細胞が破壊されたり壊死に陥った場合はもちろん、単に細胞膜の透過性の変化やMcの障害等の様な軽度障害の場合でも、この様な流出、すなわち逸脱 releaseがみられる。この様な機序で細胞から血清中に増加している様な酵素を逸脱酵素releasing enzymeと呼ぶ。細胞内に多量に局在している酵素

はいずれも逸脱酵素になり得るもので、日常臨床検査の目的でこの種の酵素が最も多い。

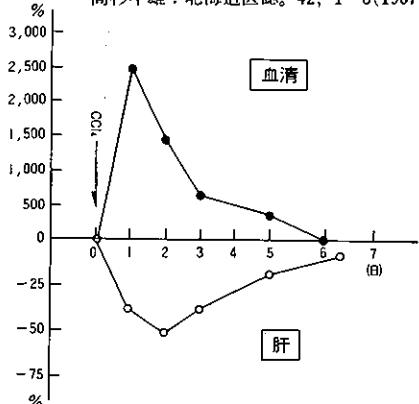
図2に示した様にAST, ALT, LD, α -AMY, CK等が代表的な逸脱酵素で、諸疾患の鋭敏で特異的な診断的目的で広く利用されている。急性肝炎では、他の臨床症状や自覚症状が現われない初期の段階で、AST, ALT特に後者が顕著に異常高値を示し、急性心筋梗塞ではCK, AST, LD, さらにHBDの高値が特徴である。また肝臓、心筋の他筋肉もASTやLDを多く含むので、各種の肝疾患、心筋梗塞、溶血性疾患や筋肉性疾患でも、血清中ASTおよびLD値の上昇が特徴である。しかしALTは急性肝炎では最も鋭敏な指標となり得るが、心筋での含有量は少なく、従って心筋梗塞では通常ALTの増加はみられない。

一方LDは各種臓器、組織に多く含まれているため、肝疾患、心筋梗塞から悪性腫瘍、溶血性疾患、筋肉疾患等多くの疾患で、逸脱して異常高値を示す。このため多くの疾患を知ることができるが、その病因となる臓器の判定まではできない。

2. 肝障害時の血清AST活性の上昇：

図3に示したのは、家兎で四塩化炭素CCl₄を皮下注射して、実験的に中毒をさせた場合の血清中AST活性の変動である。即ちCCl₄により急速に血清中ASTは上昇し、以下漸減しほぼ1週間で元の値に恢復しているが、これに応じて肝組織中のASTが逆の関係を示しつつ変化している。このことは肝障害時の血清中で増加したASTは、肝由来であることを示している。

図3. CCl₄肝障害家兔のASTの増減率
—高杉年雄：北海道医誌。42, 1~8(1967) —



3. 肝疾患における血清中ALT活性の増加と肝生検像との関係：

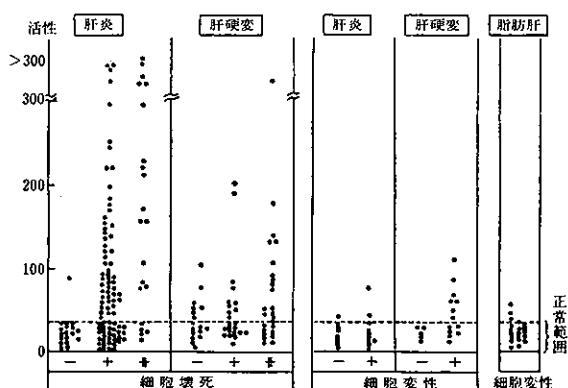
肝炎、特に急性肝炎の場合血清中のALT活性が顕著に

上昇するが、この様相を肝炎、肝硬変、脂肪肝について細胞変性との関連を、肝生検像と対比して調べた結果を図4に示した。これから血清ALT活性の上昇は、細胞壊死との間に関連があるが、細胞の壊死とか細胞変性が認められない様な肝炎や肝硬変、脂肪肝等の症例では、異常上昇はあまり認められないことが理解できる。

図4. 肝疾患における血清ALT活性と肝生検像

—川口正光：臨床病理14, 397~403(1966) —

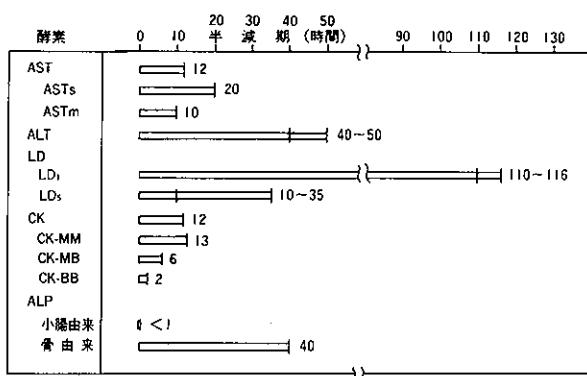
1. 肝細胞壊死を認める症例 2. 肝細胞壊死を認めない症例



4. 主な逸脱酵素の血中での半減期：

血清中に逸脱した各酵素の活性のみならず、血清中にどの程度その活性を確保し続けるか、各酵素の半減期として代表的酵素について、図5に示した。半減期がALTはASTより長く、LD特にLD₁が長い半減期を示すことが明らかである。半減期の長い酵素が異常高値を示した場合、その寸前まであるいはその時点でお異常状態下にあることを示し、一方LDの様に半減期の長い酵素の異常値は、40~50時間前での異常をも示唆していると考

図5. 主な酵素の血中での半減期



えることができる。従って半減期の異なる酵素の組み合せにより、より実質的な病態の把握が可能である。

5. その他の逸脱酵素：

その他の逸脱酵素としては、図2.に示した様に ADH, SDH, ICDH, PHI, 等がある。

VII. 臓器での生成亢進または低下を反映する酵素群 (図2.参照)

この群に入る代表的酵素としては、ALP, ChE, γ -GT が挙げられる。

1. ALP:

血清中 ALP の変動は、由来する臓器（肝、骨、胎盤および小腸）の機能や状態に左右される。骨芽細胞内の生成亢進は、血清中の骨由来 ALP を増加させ、健康乳児でみられる。妊娠末期では胎盤由来の ALP が、血液型 O, B の分泌型では高脂肪食の摂取後に小腸由来の ALP が増加することが知られている。

2. ChE:

肝機能が著しく低下する肝硬変等では、肝細胞での ChE 合成能が低下して、血清中 ChE 活性は著明に低下する。これは同じく肝細胞での albumin 合成の低下による、血清中 albumin の減少と同じ現象である。

3. γ -GT:

アルコール性肝障害では、肝における生成亢進が原因となり、血清中の γ -GT 活性は増加する。

4. α -AMY:

肺癌の場合血清中の腫瘍産生性の α -AMY が増加することがある。

VIII. 排泄障害を反映する酵素群 (図2.参照)

1. 胆道系酵素類：

これ等酵素は肝臓から胆汁中に排泄されるが、胆石症や胆道癌等では胆汁の流出が妨害され、その結果血中濃度が高くなる（例：閉塞性黄疸）。同様に胆汁中に排泄される LAP, γ -GT や 5'-N の血中濃度も高くなる。

2. α -AMY:

尿毒症等では α -AMY の尿中への排泄が障害され、血清中 α -AMY 活性は高くなる。

IX. 心筋梗塞発作後の血清中酵素の変動

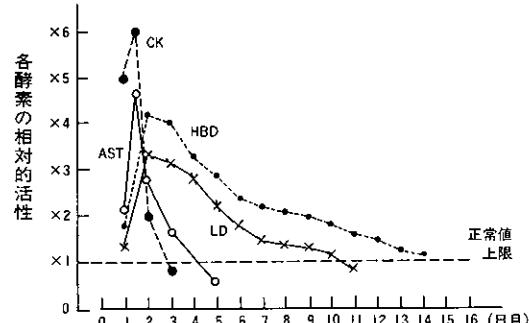
急性心筋梗塞の発作後に増加する代表的酵素 (CK, AST, HBD, および LD) の変動を、図6.[a] に相対的活性で表わした。通常初期に CK, AST が急速に上昇し、その後速やかに正常域に戻るが、LD および HBD の活性 peak 値と正常域に復帰する時間帯はより遅れている。

すなわち急性心筋梗塞の発作初期から後期で異常を示す酵素は異なるので、発作後の時間帯（日数）と上昇する酵素類の変動とを、よく把握することが大切である。

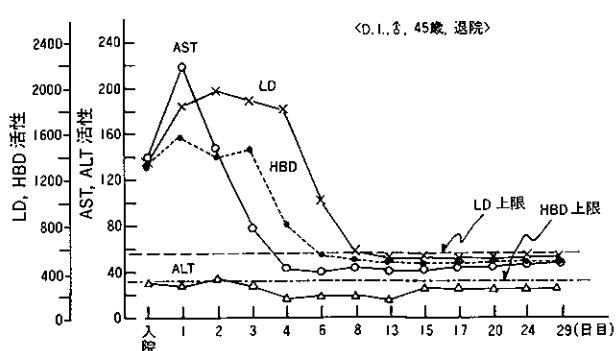
図6.[b] は急性心筋梗塞の男性患者のデータで、異常高値を示した AST, LD, HBD はやがて低下して正常域に戻り、無事退院できた例である。一方図6.[c] の例では、AST, HBD および LD 活性値は高くなり、その後低下することなく死亡した例である。しかし両例でも ALT 活性はこの期間中正常域にあることが示されている。

図6. 心筋梗塞発作時の血清酵素の変動

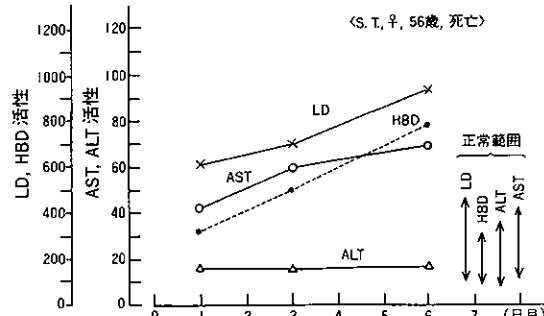
(a) 諸酵素の相対的活性の変動：



(b) 治癒例：



(c) 死亡例：



環境分析用試薬

— 内分泌攪乱物質(環境ホルモン)関連試薬 —



KANTO Reagents

弊社では、環境ホルモンの測定に用いられる各種試薬類について、数多くの品目をご用意させて頂いております。以下に製品の一例をご紹介いたしますので、是非ご活用下さいます様よろしくお願い申し上げます。

●プラスチック可塑剤関連

Cat.No.	製品名	容量
05025-96	フタル酸ブチルベンジル標準品	500mg
11381-96	フタル酸ジシクロヘキシル標準品	500mg
11382-96	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル標準品	500mg
11412-96	フタル酸ジヘキシル標準品	500mg

●プラスチック中の化学物質

Cat.No.	製品名	容量
05024-96	ビスフェノールA標準品	500mg
05026-96	ビスフェノールA-d16標準品	100mg
28640-96	4-ノニルフェノール標準品	500mg
31060-96	4-オクチルフェノール標準品	500mg
37475-53	スチレンダイマー標準溶液 (10ppmトルエン溶液)	5ml
37476-53	スチレントリマー標準溶液 (10ppmトルエン溶液)	5ml

●環境化学関連物質

Cat.No.	製品名	容量
49802-63	4-ニトロトルエン標準品	250mg
49802-62	オクタクロロスチレン標準品	20mg
49802-72	ペンタクロロフェノール標準品	100mg
31544-96	有機すず標準原液セット	各5ml

●農薬標準品

Cat.No.	製品名	容量
01720-96	アトラジン標準品	200mg
49802-26	ジコホール標準品	250mg
49802-70	マイレックス標準品	250mg
49801-69	2,4,5-T標準品	250mg

●その他の関連試薬

- PCB、PBB、ダイオキシン類等の標準品
- 安定同位体標識標準品
- フタル酸エステル試験用溶媒類 他

この他にも各種標準品、その他関連試薬類を取り揃えております。詳細についてはパンフレットをご請求下さい。



関東化学株式会社 試薬事業本部

<< 関東化学インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp> >>

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631
〒541-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796
〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀ビル 092(414)9361

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（III）

元帝京大学教授 理学博士 三宅 清 司

- ・シリコントランジスタのレジンモールド
- ・プラスティックの特性に及ぼす環境の影響
- ・レジンモールドトランジスタの信頼性

1. まえがき

トランスファーモールド法を用いたシリコンプレナーコンストラクション構造の半導体装置とその自動製造について，“マイクロエレクトロニクスとその工業的発展(III)”の中で述べた。¹⁾ その際に使用した原型の多連リードフレームに熔着したトランジスタチップはバイポーラーのプレナーコンストラクション構造のトランジスタチップである。現在のモノリシック集積回路の中で、ユニポーラー、および、バイポーラーの集積回路に発展した個別トランジスタは、それぞれ、ユニポーラートランジスタ、および、バイポーラートランジスタであり、ユニポーラートランジスタである MOSFET を集積化した MOS メモリー集積回路は、したがって、バイポーラートランジスタ集積回路の類推と考えてさしつかえない。

他方、プレナーコンストラクション構造であり、モノリシックと云う観点からすると、集積回路への発展の端緒は、やはり、Texas (社) の Kilby の発明ではなく、Höerny の発明であって、Fairchild (社) の技術的、社会的貢献の度合は極めて高い。工業的立場からすれば、ゲルマニウムトランジスタの我が国トランジスタメーカーに対する技術的援助は RCA (社) であったが、シリコンプレナートランジスタについては、Fairchild (社) の特許技術の使用のみで、ノウハウ的援助は無くして終った。その事が、やがて、我が国半導体工業が米国その他の国々の工業に脅威を与える結果となった。

トランジスタの発展過程を述べるとすれば、その順序はゲルマニウムトランジスタから始め、シリコン集積回路へ進めるのが当然ではあるが、シリコントランジスタの自動製造に話を進めるためにはゲルマニウムトランジスタの事については触れる必要は無い事になる。デバイスが平面構造である以上、その製法はバイポーラー型であってもユニポーラー型であっても基本的には同じであり、また、いわゆる、MOS 型であっても同様である。

プラスティックの一般的な性質については、トランジスタ、ダイオードなどの電子回路の部品としてではなく、例えば、プラスティックの電気部品や、日常使用する家庭製品は古くから数多くあり、それらプラスティック製品の一般的な性質については数多くの論文が発表されている。^(2~6)

N. I. Gaynes の論文は“エポキシレジン”(Epoxy Resins)との題目で、エポキシレジンの歴史、特に固体のレジン (solid resin) について書き始め、1954年に12.8 million ponds であった使用量が1961年には57.2 million ponds に急増したと述べている。²⁾ また、G. E. Rugger は “Weathering resistance of Plastics” の題名で、いわば、プラスティックの環境に対する耐性に関する、極めて広い範囲の条件の下での性質の変化について触れ、温度、湿度、大気の圧力が与える影響について述べている。³⁾

他方、J. I. Gonzales と C. E. Waugh は “Thermal characteristics of Potted electronic Modules” と題し、電子部品の超小型化の傾向に関連し、それに使用されるプラスティックの温度特性につき、⁴⁾ また、H. Domininghaus は熱硬化性樹脂の成型方法とその性質につき、⁵⁾ さらに、S. F. Stenfanski は宇宙空間で使用する電子部品用プラスティックについての論文を、それぞれ、発表している。⁶⁾ いづれも、筆者がプラスティック封止のトランジスタを開発し始めた1962年頃の事である。

筆者、Miyake がこれらの論文から得た知識は、残念ながら、トランジスタと云う能動部品のプラスティック封止に役立たなかった事は致しかたなかった。何故ならば、トランジスタを何の様な厳しい条件で使用できるかについては、これらの研究者達は知り得なかつたからである。プラスティックが、通常の生活環境の下でもその性質が劣化する事は、當時であっても知られていたことではあるが、トランジスタをプラスティックで封止したとき、その特性が何の様な人工条件にまで耐えうるかに

については想像も出来なかった事である。

2. シリコントランジスタのレジンモールド

現在のモノリシック集積回路に発展した半導体装置に関連し、シリコントランジスタについて述べるとすれば、それは、微少電力で動作するものに限る必要がある。したがって、電力用の半導体装置、例えば、パワートランジスタ、シリコン整流器などは除外する必要がある。現在のモノリシック集積回路に発展した個別シリコントランジスタの基本的構造は、もちろん、プレナー構造のものであって、“マイクロエレクトロニクスとその工業的発展(I)”の図4に示すようなものである。⁷⁾

図に示すように、トランジスタのコレクタ領域は薄い高抵抗のエピタキシャル層(epitaxial layer)からなっている。この層の結晶格子はその下の低抵抗層の結晶格子と幾何学的に一致するよう作られたものである。また、この低抵抗層は、その基板またはステム(stem)への電流の通路である。しかしながら、モノリシック集積回路を形成するに使用されるトランジスタの場合、この低抵抗層はコレクタ電極からの導電路として極めて重要な役割を果す事になる。図ではモノリシック集積回路中の一個のトランジスタのみを示したため、その役割を推察するためには困難があるが、上記の導電路は集積回路チップ表面にあるシリコン酸化膜に明けられた孔を通り、その表面にある金属の薄膜導線、つまり、相互接続導線(interconnection)へ接続される事になる、したがって、始めにのべた高抵抗のエピタキシャル層のコレクタを作る技術は極めて重要なものであることがわかる。

さて、半導体装置の製造工程は、個別トランジスタであっても、集積回路であっても、一般に工程を前半と後半、あるいは、ウエハー工程と組立工程とに大別する。前工程はトランジスタ、あるいは、集積回路を一枚のウエハーのままで製造の工程を進める。その工程は四つの異なる工程からなり、(i) ウエハー表面の酸化膜の生成、(ii) ウエハーの必要部分、すなわち、トランジスタ、ダイオード、あるいは、抵抗生成のためn型、p型領域生成のための不純物の添加(不純物を含むガスの、高温における拡散によるウエハー表面への不純物の添加；不純物拡散)、(iii) ウエハー状態での個々のチップの電気的機能の検査、(iv) ウエハーの個々のチップへの分離、である。個別トランジスタと集積回路、また、ユニポーラー装置の場合とバイポーラー装置とで異なるのは、(ii) の不純物拡散工程とそのくり返し度数であり、また、前工程での検査工程の前に行なわれる金属電極、または、金属相互接続導線の製作手順とその作り方とである。

他方、ウエハーより個々のチップに分離されたトランジスタ、あるいは、集積回路は、前者は金属ケースに封入されるのが通常であるが、後者の集積回路は種々方法により異なる外形のものとなる。集積回路とは云え程、集積度の低い初期の時代には、チップは金属ケースの中に封入されていた。このチップをトランジスタ、あるいは、集積回路として、電子回路に使用できる形状にするまでの工程が、始めに述べた後工程、または、組立工程である。

さて、シリコントランジスタの製作方法には幾つかの方法があるが、樹脂を封止用い外形を保つ事に耐えられるトランジスタとしてはプレナー型のものでしか考えられない。筆者、Miyake がトランジスタの樹脂封止を試みる事になったのは、チップ表面のpn接合が酸化シリコン膜で保護されているからであり、連続自動製造(automated production)にも適しているからである。レジンモールドトランジスタの基本的設計思想と、以上の事柄を考慮し、レジン封止にトランスファーモールド法を採用したのは当然の事と理解されると思う。

当時、Fairchild(社)は経営上の理由から MOSIC の開発は許されておらず、⁸⁾ Miyake が開発を進めていた途中、米国の General Electric(社)が樹脂封止のトランジスタを発表したが、そのトランジスタを物理解析した結果、三本の電極リードが並行し、連続製造が推測されたが、試作に終り、そのレジンモールドトランジスタは実用にまでは至らなかった。

筆者、Miyake が開発に着手したのは、工業的に多量生産する方法としては、始めに述べたように連続自動製造であり、それに用いる封止方法としてはトランスファーモールド法が適し、そのためには、連続して個々のトランジスタチップの接着を可能にするリードフレーム(lead frame)を使用する事が必要と考えた。1962年の事である。連続自動製造を多連リードフレームを用い、トランスファーモールド法により行なう事は1990年の終りである現在、多くの半導体メーカーが実施している事であって、筆者の考え方、設計の基本思想が、如何に先見性のあるものであった事が事実で証明された事になる。

“我が国におけるレジンモールドトランジスタの開発”の副題で、その開発当初の状況については別途のべてはあるが、⁹⁾ レジンの一般的な性質のうち、トランジスタの封止に關係する事項について、ここで少し触れておきたいと思う。

3. プラスティックの特性に及ぼす環境の影響

プラスティックの物理的性質が環境条件により変化、も

しくは、劣化する事が本質的である事は、現在においても避ける事の出来ないものである。筆者、Miyake がレジンモールドトランジスタの開発に着手した当時、Rugger は、“Weathering Resistance of Plastics”の題名の論文を発表し、次のように述べている。³⁾ プラスティックは他の材料と同様、大気の諸条件 (the elements of weather) によっておかされる (attacked) もので、他の多くの材料同様、プラスティックのこの問題を解決する事は容易なものではなく、その困難さは次の理由によるものであるとしている。

- (i) プラスティック材料には多くの種類があり、材料によって大気、環境から受ける影響が異なること。
- (ii) 大気、環境 (weather) がプラスティックの機械的、電気的、物理的および化学的性質に如何なる影響を与えるかを決める標準試験法が無いこと。
- (iii) 環境の個々の条件 (elements of weather) がプラスティックに如何なる影響を与えるかが判っていないこと。

しかしながら、プラスティックのメーカーは、American Society for Testing and Materials (ASTM) に従事する研究所を含め、メーカー毎に、プラスティックに対する標準の環境試験方法を作るべく努力しようとする機運にあるとも述べている。Rugger のこの論文は題名からも判るように、大気の諸条件に対する極めて詳細なもので、(i) 太陽光、(ii) 酸素、(iii) 温度、(iv) 湿度、(v) 雨、雪、あられ、等の降水量、さらに、(vi) プラスティック自体に与える汚れ；例えば、風によりその表面にもたらされる汚れの影響、などである。

トランジスタをプラスティック封止する筆者の研究で判った事ではあるが、Rugger は、特に、湿度 (humidity) を相対湿度と絶対湿度に区別し、それぞれの影響は温度により異なり、温度の上昇と共にそれは増大する。相対湿度はプラスティック材料表面への水分のぎょう縮 (condensation) の量に、絶対湿度はプラスティック材料自体の水分の吸収、あるいは、収縮の量に影響を与えるものであるとしている。なお、上記の (v) は precipitation なる単語で項目をあげ、それには雨、雪、あられ、があり、何の形 (form) であっても水相当量であらわす事が出来、プラスティック材料表面よりの水の透過量、あるいは、透水の表面よりの深さで測ることが出来るが、それは、材料の種類により、また、環境条件により異なる結果が得られ、複雑であるとしている。

他方、Stefanski は、“A Guide to Tests for Molding Compounds used for Aerospace Electronic Components”なる題名の論文を1963年に発表している。試験の目的は

題名の通りであるが、その試験は宇宙空間での使用に耐える材料として、(i) 材料の機械的強度 (strength), (ii) 環境の温度、(iii) 真空度 (high vacuum), (iv) 湿度、その他の厳しい環境条件、を試験の種類としてあげている。具体的試験の例としては、円板状の試料を用い、相対湿度 100%、周囲温度 70°C の環境中に 30 日間放置し、その後、固体としての電気抵抗と表面の電気抵抗 (volume and surface resistance) を測定している。また、直径 2", 厚さ 1/8" の円板状試料を用い、1Kc および 1Mc での誘電率を、さらに、直径 4", 厚さ 1/2" の円板に 3/16" の孔を 6 個あけ、そのような試料の孔の相互間の破壊電圧を測定し、Kvolt 程度の値が得られたとしている。

電気的特性のうち、特に厳しい環境条件の下での特性を温度と湿度に関して行っているのが上に述べた 30 日間の放置試験であるが、用いた試料は、直径 4", 厚さ 1/8" で、電極には Ag を使用し、高い固体抵抗、あるいは、表面抵抗を持つ材料の電気的測定に必要な注意を充分払い、得られた結果は、1/4" の電極間隔で得られた数値は、それぞれ、MΩ であったと述べている。なお、絶縁試験 (insulation resistance) も行ない同様の結果が得られたとしている。しかしながら、材料その他の詳細が記されていないので正確さには不充分さが残るが、参考にはなると思う。

1964年当時、プラスティックの環境試験法としては決まったものは無く、幾つかの試験方法を標準化する試みがされつつあり、³⁾ その参考となるものとして、前に述べた ASTM の決めた他の材料に関するものがあげられていたようである。当時のプラスティック工業界で考えられていた試験も上記に類するものであり、異なるプラスティック材料毎の試験方法を作る事であったようである。

筆者がプラスティックを半導体デバイスの封止に使用する事を考えついたのは1962年の事であるが、それは間違いではなかった。レジン封止トランジスタの特性劣化を防ぐ方法としては、トランジスタチップを撥水性レジンでおおう Miyake 自身の特許で充分であったが、それは基本特許であり、以後、多くの改良がされたと聞いている。

4. レジンモールドトランジスタの信頼性

有機物は無機物と異なり、原子間隔、または、分子間隔は基本的な差異があり、水素のような気体は云うまでもなく、水分をも、その透過を防ぐことは出来ない。その事実を示したのが Shōji 他により発表された論文にある図 1 である。¹⁰⁾ その図に示したデータは、筆者、Miyake が Hitachi (社) に在籍し、レジンモールドトランジスタ

の開発をしていた当時の試作品についてのものである。その試作品は HS 619 と名付けていた。なお、Shōji 他は Miyake の指導の下に開発に従事していた担当者である。

さて、同論文に示された透湿率は日本標準規格 (JIS-Z-209) によると、高温高湿試験によるレジンの重量増加率を縦軸にとり、吸湿時間を横軸として、モールドに使用したレジンの透湿率を次のようにあらわす。

$$\text{透湿率} = \frac{m \cdot t}{O \cdot A} (\text{g} \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}),$$

ただし、t：試料の厚さ(cm), O：時間(h), m：水の透過量, A：有効面積(cm²)、である。試料の直径は100mmである。筆者、Miyake の記憶によると、トランジスタの封止に使用したレジンは、工業化を計画していたので、その当時入手できる国内外の有名メーカー、例えば、メルク、デュポンなど、出来るだけ多くのメーカーから購入し、それらを封止に使用し開発を試みた事は確である。

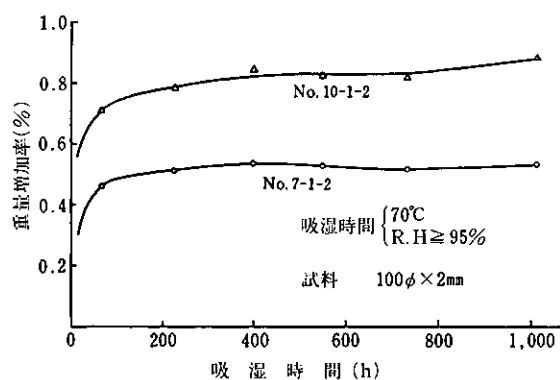


図1. モールドに使用したレジンの吸湿性。吸湿条件；70°C、相対湿度95%、試料100φ×2mm。縦軸は重量増加率(%)、横軸は吸湿時間。¹⁰⁾

それら多種の樹脂を用い、2,3千個の量産試作をトランシスファーモールド法を利用し製作し、そのトランジスタを用い高温高湿試験をした結果、用いた樹脂の如何にかかわらず、トランジスタの特性は劣化することが判った。その劣化を防ぐ方法として得られた技術が出願番号、実39-34553の実用新案で、もちろん、外国には出願されないものとして扱われた。これが半導体チップのアンダーコーティングの技術として、今なお世界的に使用されている技術であって、H. BaBa が“半導体25年間の重要な特許の網”なる解説の中で取りあげているものである。¹¹⁾ その出願は1964年、昭和39年1月始めの事である。

工業的立場からすると、このアンダーコーティング技術は、いわゆる基本的特許に該当するもので、チップのアンダーコートは樹脂封止の半導体デバイスの工業生産においては使用せざるを得ない技術である。この技術を実施し始めたのはレジンモールドトランジスタとして量産試作を始めた1962年の事である。その当時、Miyake の発想で、レジンを透過した水によるトランジスタの特性劣化を防ぐために用いた撥水性レジンはシリコーンであった。

ゲルマニウムトランジスタの中の合金接合型の製法の技術、シリコントランジスタの中のプレナーバッシャイト型の製法に関する技術に、それぞれ、該当する技術、つまり、アンダーコートの技術は、バイポーラートランジスタのコレクタ一面積をエミッタ面積より大きくする特許技術と同様、プラスティックで封止する限り、個別半導体であっても、集積回路であっても、そのチップを使用する限り、使用せざるを得ないものであると思われる。図1に戻るが、図で示された最も重要な事は、吸湿性を示す重量増加率が時間の経過と共に減少していない事である。言いかえると、水分は封止に用いたレジンを透過しつづける事を示しているのである。

さらに重要な実験結果が図2に示されている。¹⁰⁾ この図には、用いた試料として HS 619-R と明記されており試験

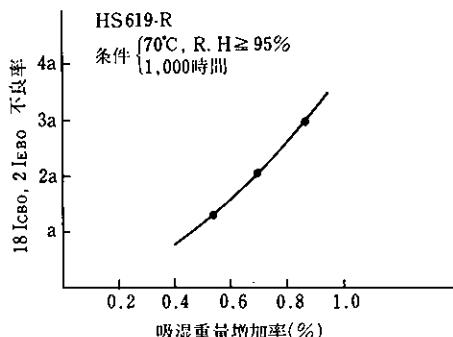


図2. 試作レジンモールドトランジスタ(HS 619-R)の不良率(18 Icbo, 2 Iebo の条件での)とレジンの吸湿重量増加率(%)との関係。試験条件；70°C R.H. ≥ 95%，1000時間放置後。¹⁰⁾

条件も、70°C, RH., (相対湿度; relative humidity), 1000時間と記されているのである。この図の説明する事は、吸湿重量増加率と不良率との関係である。試料である HS 619-R と云うトランジスタとしての性能の不良率であ

る。この図は、見れば判る通り、僅か3点の測定結果に基づく点を用い曲線を画いており、しかも、増加傾向を不良率が示している事である。図にあるように、レジンモールドトランジスタの特性不良を示す測定点が僅かであっても、吸湿重量の増加と共に減少傾向を示しているのならば、トランジスタの信頼性は高い事が推定できるが、増加傾向を示しているのであるから、レジンで封止されたこれらトランジスタから、レジンモールドされたトランジスタの特性は湿気により次第に悪くなることが推定される事になる。

この事実について Shōji 他はその論文中に、明らかに図に示す通り吸湿率の高いものは不良率は高くなり、トランジスタの接合面積、試験条件によりそれは大きく変化するので、これを相対値で示したと述べている。さらに、吸湿重量増加率が低くとも、シリコーンレジンのように透湿率の大きい、例えば、シリコーンレジン；DC 305 の吸湿增加率は、表 1 に示した Shōji 他が使用したレジンのそれより小さいが、透湿率は大きい。したがって、不良の発生が早められる点、注意を要するとも述べている。なお、HS 619 の実験結果から得られたレジンの透湿性に基づくトランジスタの特性劣化を防ぐ方法としての技術は、前にも述べたように、撥水性レジンが半導体デバイス、すなわち、トランジスタ、集積回路のチップに塗布されるものとして、今なお生きているのである。

表1. 使用したレジンの主な特性 (S. 40, 現在)¹⁰⁾

項目	単位	試験条件	値
比誘電率	(ε)	30°C, 1Mc	3.3~3.9
誘電体損失	$\tan \delta$	30°C, 1Mc	2.0×10^{-2}
体積抵抗	$\Omega \cdot \text{cm}$	DC, 100V	3×10^{15}
吸収率	%	40°C, 95%, 500hr	0.52
透過率	$\text{g} \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$	20°C	6.3×10^{-7}
比重	-	25°C	1.653

図3は、図2で示した試作品 HS 619、または、HS 619-R を製品化した量産品；2SC 454 系トランジスタの高温高湿試験によるレジンモールドトランジスタの特性変化を示したものである。¹⁰⁾ 縦軸1000時間後のトランジスタの特性劣化をあらわす数値、横軸はその初期値である。この図で示している重要な事柄は×印で示した点のバラツキである。×印はこれら用いたトランジスタの特性をあらわす重要な数値であって、●印のバラツキに比較するとその大きさが極めて大きい事が判る。

工業化し量産するレジンモールドトランジスタの試作品の高温高湿試験成績が図に示すようなものであることは、このトランジスタには重大なる欠陥が含まれている

事を示唆している事となる。しかも、特性変化のバラツキは、図を見る限り二桁に近いものである。●印のバラツキはトランジスタの特性上のバラツキであるが、これは個別トランジスタであっても少ない事が望ましいのであるが、現在の半導工業においても避けられないものであって、半導体工業における製造技術の欠陥によるものである。

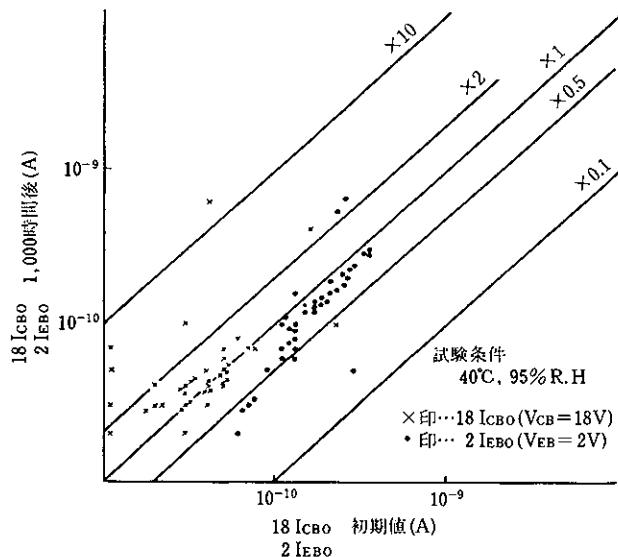


図3. 高温高湿試験によるレジンモールドトランジスタの特性変化。縦、横軸ともトランジスタの特性をあらわす数値。横軸初期値、縦軸は1000時間40°C, 95%相対湿度の環境中に放置後の電流値。×印はコレクター電流、・印はベース電流¹⁰⁾ 単位はA。

再び、始めに戻るが、Shōji 他の論文によると、レジンモールドトランジスタの製造方法として次のように述べられている。すなわち、レジンモールドトランジスタは Si プレナートトランジスタを汎用化しようとするため、部品材料、組立方式などには、あらゆる点から量産的考慮が払われねばならない。このためシステムを使用する考をやめ、部品としてはリード線のみとし、これにペレットを組立てレジンでかためて完成する簡略な方式をとったと結論づけている。その様にして製作した完成品が写真1である。¹⁰⁾ なお、図4は参考のためにその外形、寸法を示したものである。

その製作方法として次のように述べている。すなわち、ペレットの製作方法は略し、キャスト方法によるレジンモールドトランジスタの製作方法は、(i) 組立方法、治具の片側にきめられた間隔でリード線を多数配置してお

き、そこにトランジスタを組立てる。作業は数十個のトランジスタを持つ治具を単位として運ばれるため、きわめて量産的である。(ii) キャスト法、棒状のみぞを有する治具に、注入装置からレジンを流し、この中に組立てたトランジスタをさしこみ、所定温度でいったん固化する。ついで治具からはずし、さらに高温で長時間アフターキュアを行なう。(iii) 測定、切断、こうしてできあがったのは、写真1に見られるように、くし状に数個ないし数十個ならんだトランジスタであるが、この状態では、なんだ、メッキ、マーク作業、静特性の検査など、すべて自動的に行なう。その後切断機によって多数同時に切断される。Shōji 他の以上の論文には、筆者、Miyake の理解し難い文章、表現が多々あるので関心ある読者は原論文に眼を通されるのがよいかと思う。

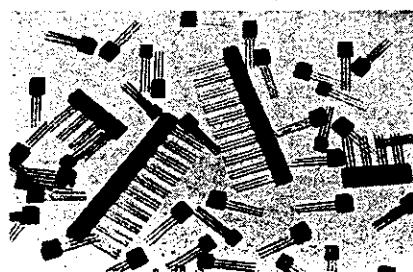


写真1. キャスティング法により製作したレジンモールドトランジスタ。治具を使用し、同時に多数のトランジスタをモールドし、後に切断分離する。分離前のトランジスタ、分離後のトランジスタを示すもの。

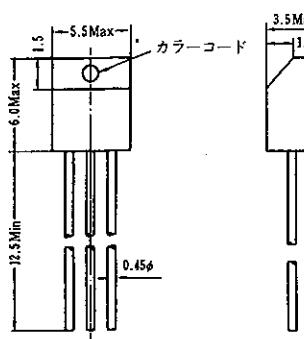


図4. キャスティング法によるレジンモールドトランジスタの外形。トランジスタの名称は2SC454系、2SC455系、および、2SC528系。3本のトランジスターリード線は左からエミッタ、コレクタ、ベース。リード線の直径は0.45mm、トランジスタのレジン外径は5.5mm×3.5mm、縦の長さは6.0mmである。¹⁰⁾

原論文は結論として次の様にまとめたものと筆者、Miyake は推察する事にしたい。すなわち、本項目の題名であるレジンモールドトランジスタの信頼性が不足する原因是、封止に用いたレジンを透過した水分によりアルミニウム電極が腐蝕するためであって、HS619なるトランジスタで、70°C、RH≥95%の高湿中に1000時間に置いたとき、トランジスタのベース・エミッタ間の立上り電圧(VBE)が異常に大きくなるものを分解するとアルミニウムがとけている事が観察できる。しかし、改良された2SC454系レジンモールドトランジスタ(図3参照)、その他では80°C、RH≥95%中に1000時間放置しても、ほとんど電極に異状は認められない。アルミニウム電極の腐蝕はシリコーンレジンでバッファーアコート(アンダーアコートの意味)することで大幅に改善できるが、ピンホールまでカバーすることは出来ない。¹¹⁾ このように、高温高湿試験に対しては樹脂封止より金属ケースのトランジスタの方がすぐれているが、通常使用する温度以下ではその不良率は低くなり、金属ケーストランジスタと同等の信頼度を持つと考えてよいとしている。

なお、Shōji 他は結論として以下の如くのべている。シリコンプレナートランジスタのキャスティング法によるレジンモールド化を研究した結果、民需用として十分信頼度の高いトランジスタ2SC454系その他を開発した。これらに安定な特性を持たせるために特に開発した吸湿率の小さい無水酸硬化エポキシレジンを採用した。その結果、国内、外の同様製品よりすぐれた性能を得ることが出来た。また開発したレジンモールド方式はきわめて量産的であり、単に民需用トランジスタのみならず、表面が不活性化された一般の半導体装置および回路素子に応用できる、としている。その後、Hitachi(社)がキャスティング法よりトランスマーモールド法(筆者が1963年頃試作に使用した量産封止法)により製法を変更した事は筆者のあざかり知らぬところであり、今、現在は工業的量産をトランスマーモールド法により製作していると聞いている。

5. あとがき

現在、世界の半導体メーカーが、それぞれ、独自の方法で半導体デバイスの工業生産をしているが、対象する製品の種類の如何に問はず設計段階で、自動製造の基本思想があったかが、その製品の原価を決定づけているかに設計者は気付いているのだろうか。現在、および、将来のエレクトロニクスの各分野での集積回路の使用量は増加の一途をたどる事になるが、21世紀に生き残れる半導体メーカーは、技術者と称する人達の適性を考え、いわゆる、適材適所の思想で人材を配置できるメーカーのみであると推測する。

なお、参考論文の一つには極めて難解であり、筆者の理解できない事が多くあった。この様な事は、現在、筆

者が眼を通す電気関係の学術雑誌に掲載されている論文においても同様である。難解である理由の第一は、日本文に、あるいは、文章になつてないので技術的内容がよく判らない。第二は、論理的でない。第三には、主観的内容の記述が客観的事実を述べている処に度々、でてくる。第四に自画自讃である。自らの研究が優れているか否かは、第三者が決めるものである事を忘れてはならない。

参考文献

- K. Miyake, The Chemical Times, Vol. 157, No. 3, p. 2 (1995).
- N. I. Gaynes, Metal Finishing, Vol. 61, No. 1, p. 74, (1963).
- G. R. Rugger, Materials in Design Engineering, Vol. 59, No. 1, p. 69, (1964).
- J. I. Gonzales & C. E. Waugh, Electronics Reliability & Miniaturization, Vol. 2, p. 179, (1963), Printed in Great Britain.
- H. Domininghaus, Plastics, Feb., p. 61, (1963).
- S. F. Stefanski, Insulation, Janu., p. 22, (1963).
- K. Miyake, The Chemical Times, Vol. 154, No. 4, p. 17, (1994).
- C. T. Sha, Proc. IEEE, Vol. 76, No. 10, p. 1280, (1988).
- K. Miyake, The Chemical Times, Vol. 167, No. 1, p. 19, (1998).
- S. Shōji 他, 日立評論, Vol. 47, No. 8, p. 85, (1965).
- H. Baba, NIKKEI ELECTRONICS, Janu., 28, (1974).

CMP後洗浄液 / CMP-M01

W-CMPの場合、一般にアルミナ系スラリーと硝酸鉄(III)(酸化剤)が使用されています。硝酸鉄(III)が使用される関係上、CMP後のウェハ表面上には多量のFeが残留してしまいます。当社のCMP-M01は、こうしたFe汚染に対し、極めて除去能力の高い洗浄液です。

●特 徴 (1) Fe の除去能力に優れています。

- 室温、3分の洗浄(浸漬)で、表面濃度 10^{14} atoms/cm²を 10^{10} atoms/cm²まで洗浄できます。
- (2) メタルをエッチングしません。
- 40°C、60分の浸漬においても、W、Ti、TiNをエッチングしません。
- (3) 毒物、劇物、危険物に該当せず、不燃性です。

●性状、物性 本洗浄液は無色透明の液体で、ほとんど無臭です。また、水と自由に混合します。

外 観：無色透明液体

沸 点：約 100°C

臭 気：ほとんど無臭

融 点：-1.3°C

比 重：1.02 (20°C)

揮発性：無

●洗浄能力評価*

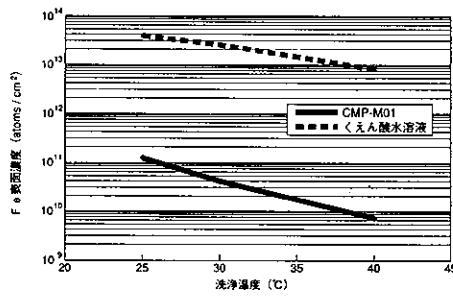


図1 Fe洗浄能力(温度依存性)

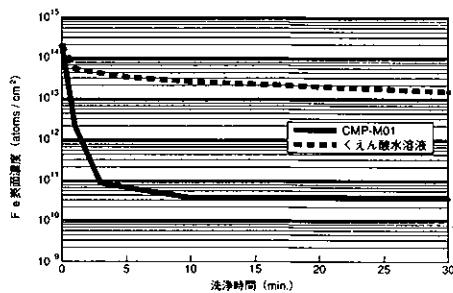


図2 Fe洗浄能力(時間依存性)

*浸漬法にて、ウェハ表面をFe汚染(2×10^{14} atoms/cm²)した後、CMP-M01で洗浄し、残留したFe表面濃度を測定したもの。

 関東化学株式会社 電子材料事業本部 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3丁目11番5号 マルサンビル1F
TEL:03(3667)6811 FAX:03(3667)0440 ホームページ <http://www.kanto.co.jp>

単純ケトン類の立体選択性的水素化触媒の開発

関東化学株式会社 中央研究所 有機合成研究室 村田邦彦

1. はじめに

科学技術振興事業団 創造科学技術推進事業 (ERATO) 野依分子触媒プロジェクトにて、ホスフィンを配位子とする二価ルテニウム錯体と1,2-ジアミン及び強塩基からなる三成分系触媒が単純ケトン類の水素化に高い活性を示すことが報告されている¹⁻⁵。この触媒の開発により、不飽和ケトン類のカルボニル選択性的水素化、種々のケトン類のジアステレオ選択性的水素化、また、光学活性な配位子を用いることによりエナンチオ選択性的水素化が可能となった。この触媒は、上記事業団の先端技術展開試験によって、ホスフィンと1,2-ジアミンをともに配位子とするルテニウム錯体と強塩基からなる二成分系触媒に改良された⁶。この触媒は三成分系触媒とほぼ同等の高い立体選択性と、その10から100倍もの極めて高い活性を示す。

本稿では、最初に、ホスフィンを配位子とする二価ルテニウム錯体と1,2-ジアミン及び強塩基からなる三成分系触媒による単純ケトン類の水素化反応について簡単に紹介し、次に、先端技術展開試験で開発されたルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体の一般的合成方法、および、この錯体を用いる二成分系触媒による単純ケトン類の水素化の特長および操作上の留意点等について述べる。

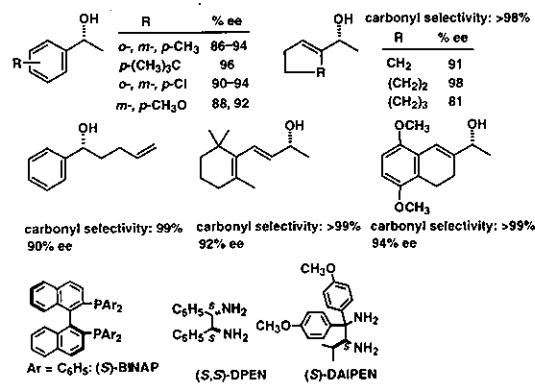
2. 三成分系触媒によるケトンの水素化反応

ホスフィンを配位子とする二価ルテニウム錯体と1,2-ジアミン及び塩基からなる三成分系触媒は単純ケトン類の水素化に高い活性を示す。この触媒の特長は、1) 水素化速度が速い 2) 高いカルボニル選択性を示す 3) 高いジアステレオ選択性を示す 4) 高いエナンチオ選択性を示すことであり、汎用性のある反応である。

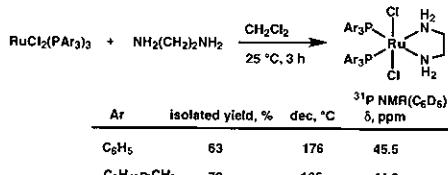
スキーム1に、ルテニウムホスフィン錯体としてRuCl₂[(S)-binap](dmf)_n、光学活性ジアミンとして(S,S)-DPEN、又は(S)-DAIPEN、及び強塩基として水酸化カリウムからなる三成分系触媒による種々のケトン類のエナンチオ選択性の水素化の結果を示す。

KUNIHIKO MURATA

Central Research Laboratory
Kanto Chemical Co., Inc.

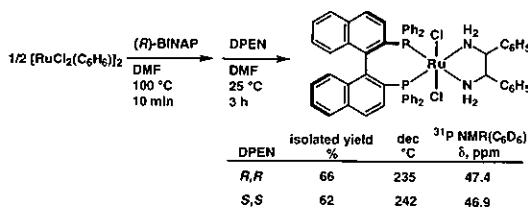


と1,2-ジアミンを室温で反応させることで收率良く、トリアリールホスフィンと1,2-ジアミンを配位子とするルテニウム錯体を合成できた(スキーム2)。この方法は、単座ホスフィンを配位子とする錯体の合成に有効である。



Scheme 2 Preparation of $\text{RuCl}_2(\text{PAr}_3)_2(\text{en})$

方法2 野依教授らは、DMF中、BINAPと $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_n$ との反応による $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dmf})_n$ の合成を報告している⁸。この反応溶液にDPENを添加することにより、 $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dpen})$ を合成した。この方法は、TolBINAP, DIOP等の二座ホスフィン配位子を有する錯体の合成に応用することができる。(スキーム3)。

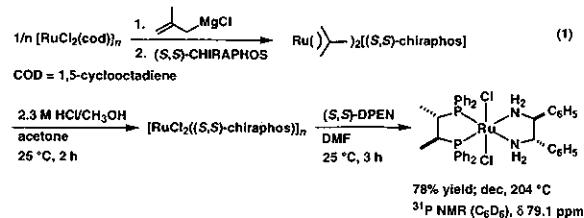


Scheme 3 Preparation of $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dpen})$

しかしながら、この方法をCHIRAPHOS錯体の合成に応用した場合には、再結晶で分離困難な副生成物を約20%与えた。そこで、種々のホスフィンに対して適用できる方法を開発した。

方法3 $\text{Ru}(\text{metallyl})_2(\text{cod})$ は、種々の二座ホスフィン配位子($\text{P}^{\text{C}}\text{P}$)と反応して $\text{Ru}(\text{metallyl})_2(\text{P}^{\text{C}}\text{P})$ を、さらに、ハロゲン化水素と反応して $\text{RuX}_2(\text{P}^{\text{C}}\text{P})$ を与えることが知られている⁹。そこで、 $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ から $\text{Ru}(\text{metallyl})_2(\text{cod})$ を経由して $[\text{RuCl}_2(\text{S},\text{S})\text{-chiraphos}]_n$ を調製した。DMF中、この錯体と(S,S)-DPENを反応し、 $\text{RuCl}_2[(\text{S},\text{S})\text{-chiraphos}][(\text{S},\text{S})\text{-dpen}]$ を收率78%で得た(式1)。この方法は、 $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dpen})$ の合成にも適用できる。方法2に比べてステップが長く、操作が煩雑であるものの、種々の二座ホスフィンに適応可能な一般性の高い方法である。

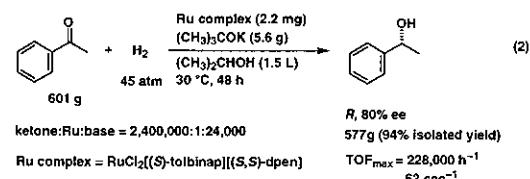
その他の方法としては、BINAPを配位子とする錯体の合成のためには、碇屋教授らが報告している Ru_2Cl_4



(binap)₂(NH₂C₂H₅)を経由する方法も有効である¹⁰。さらに、高谷教授らが報告している $[\text{RuCl}(\text{binap})(\text{benzene})]\text{Cl}$ で示されるカチオン性錯体からも目的錯体を得ることができる¹¹。

3-2 二成分系触媒を用いる水素化反応

ルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体は2-プロパンール中、強塩基の存在下で単純ケトン類の水素化に極めて高い活性と立体選択性を示す。二成分系触媒を用いると、三成分系触媒に比べて水素化速度が増大し、生産性が大きく向上した。例えば、式2に示すように、2.2 mgの $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-tolbinap}][(\text{S},\text{S})\text{-dpen}]$ を用いて601 gのアセトフェノンを完全に水素化する事ができた。得られた光学活性フェニルアルコールの光学純度は、80% eeに達し、三成分系触媒とほぼ同等な値を示した。



実験室規模の反応でも、水素圧4から10気圧、基質/触媒=10000の条件で、様々な構造をもつケトン類の不斉水素化が一日以内に完結した。基質の構造に応じて、ジアミン

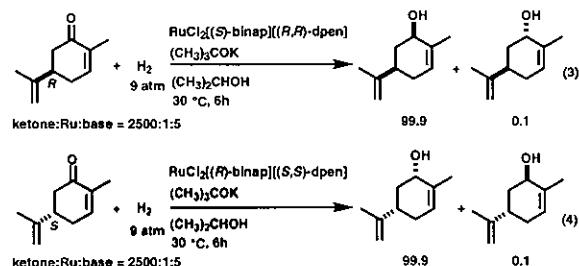
products	$\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-binap}][(\text{S},\text{S})\text{-dpen}]$ % ee	$\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-binap}][(\text{S})\text{-dpen}]$ % ee
	83 (83)	(82)
R = CH_3	85	89
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	72	88
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$		
	95	89
R = $2'\text{-CH}_3$	86	88 (68)
$3'\text{-CH}_3\text{O}$	92	88 (92)
$4'\text{-CH}_3$	82	93 (91)
$4'\text{-CH}_3\text{CH}_2$	89	88
	97 (97)	96 (97)

H_2 4 atm, ketone:Ru:base = 500:1:2, 30 °C; (): three-component catalyst

Table 1 Asymmetric hydrogenation of ketones by two-component system

をDPENとDAIPENとで使い分けることにより極めて高い不斉収率が達成された。多くの場合、(S)-BINAPと(S)-ジアミン（あるいは(R)-BINAPと(R)-ジアミン）を配位子とするルテニウム錯体を用いた場合に良好な結果が得られた。これらの結果を、表1に示す。不斉収率は、三分成系触媒による値とほぼ同じ値を示した。

一方、式3、式4に示す様に、(R)-カルボンの不斉水素化にはRuCl₂[(S)-binap][(R,R)-dpen]が、(S)-カルボンの不斉水素化にはRuCl₂[(R)-binap][(S,S)-dpen]が良好な選択性を示した。それぞれ、シスカルペオールとトランスカルペオールが99.9:0.1の選択性で得られ、この結果は三分成系触媒とはほぼ同じ値であった。この様に、基質の種類により、BINAPとDPENの適切な組み合わせを選択する必要がある。



本水素化反応は常圧でも速やかに進行する。*trans*-RuCl₂[(R)-binap][(R,R)-dpen]を用いる1'-アセトナフトンの不斉水素化反応では、基質/触媒=2000の条件において、一日以内に水素化が完結した。また、基質/触媒=10000条件においても、24時間で52%，48時間では84%の基質が水素化された。不斉収率はいずれも97% eeであり、水素加圧の場合と同等の選択性が得られた。

3-3 二成分系触媒による水素化反応の特長、留意点等

- 二成分系触媒による水素化反応の特長

二成分系触媒は、三分成系触媒に比べて以下の特長が挙げられる。ルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体は空気、水分に対して安定であり、空気中で秤量できる。これを強塩基、ケトン基質と混合し、水素加圧するだけでケトン基質の水素化が進行する。三分成系触媒では、触媒の調製に煩雑な操作が必要であったが、二成分系触媒を用いる水素化反応では操作性が大きく向上した。また、三分成系触媒に比べて反応速度が増大し、生産性が大きく向上した。水素化反応の選択性（カルボニル選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性）は、三分成系触媒とほぼ同程度であり、非常に高い選択性が維持された。また、本触媒系は、ボロン反応剤のように、廃棄物の問題もなく、

非常にクリーンな反応系である。

・二成分系触媒による水素化反応の留意点

二成分系触媒による水素化の速度は、水素圧、攪拌速度、反応温度、及び、反応溶媒（2-プロパノールが最適である。）に影響される。また、エナンチオ選択性は、不斉ジアミン配位子の構造(DPEN, DAIPEN)により影響を受ける。また、基質の種類によりBINAPとジアミン配位子の適切な組み合わせが選択される。多くの場合(S)-BINAPと(S)-ジアミン（あるいは(R)-BINAPと(R)-ジアミン）が有効であるが、カルボンの不斉水素化で示したように、(S)-BINAPと(R)-ジアミン（あるいは(R)-BINAPと(S)-ジアミン）の組み合わせが適当な場合もある。

反応を行う上での留意点としては、本水素化反応は、微量の酸成分により阻害されることがある。このため、ケトン基質中の痕跡量の酸成分を除去後、水素化に用いることが推奨される。また、強塩基の量は調製済みルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体に対して、少なくとも二倍モル以上必要である。塩基濃度が高いと、塩基に不安定なケトン基質、例えば、エノン基質は、重合が併発する可能性がある。このため、塩基濃度を下げて重合が併発しない条件を設定する必要がある。

4.まとめ

以上のように、新規に開発されたルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体及び強塩基からなる二成分系触媒は、単純ケトン類の水素化に極めて高い効率と立体選択性を示す。また、ルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体の取り扱いも容易で、水素化反応の操作も簡便であり、非常に実用性の高い方法である。

当社では、先端技術展開試験の知見を基にルテニウム-ホスフィン-ジアミン錯体の製品化を行った。広く利用して頂けると考える。

5. 謝辞

本研究は、名古屋大学 野依教授、大熊助教授、東京工業大学 碇屋教授、愛知工業大学 吉川教授のご指導の下、愛知工業大学にて行われた。諸先生には懇切丁寧にご指導頂き、感謝致します。また、本研究は先端技術展開試験（参加団体：名古屋大学、愛知工業大学、住友化学工業株式会社 池平氏、高砂香料工業株式会社 横沢氏、日産化学工業株式会社 小沢氏、日本曹達株式会社 片山氏、関東化学株式会社 村田）による共同の成果であることを併記する。

References

- Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2675-2676.
- Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10417-10418.
- Ohkuma, T.; Ooka, H.; Yamakawa, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4872-5873.
- Ohkuma, T.; Ikehira, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Synlett* 1997, 467-468.
- 大熊 毅、野依 良治、有機合成化学協会誌 1996, 57, 553-563.
- Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, M.; Koza-wa M.; Katayama, E.; England, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 1703-1707.
- Cenini, S.; Porta, F.; Pizzotti, M. *J. Mol. Cat.* 1982, 15, 297-308.
- Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* 1993, 71, 1-13.
- Genet, J. P.; Pinel, C.; Rayovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Cano De Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 665-674.
- Ikariya, T.; Ishii, Y.; Arai, T.; Saburi, S.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 922-924.
- Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-3076.

Organics

高選択的水素化触媒

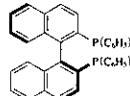
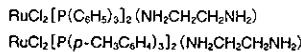


KANTO Reagents

本触媒は科学技術振興事業団 創造科学技術推進事業 野依分子触媒プロジェクトで見出され、同事業団先端技術展開試験にて改良が加えられたものです。ホスフィン（またはジホスフィン）とジアミンを配位子とするルテニウム錯体と少量の塩基から構成される本触媒を用いれば、単純ケトン類の水素化、不飽和アルデヒドおよびケトン類のカルボニル高選択的水素化や種々のケトンのジアステレオ選択的水素化が、温湿な条件でも速やかに進行し、対応するアルコールを高効率で合成することができます。また、光学活性配位子を用いた触媒では、高エナンチオ選択的水素化が可能となり、高い光学純度の光学活性アルコールを簡単に合成することができます。弊社ではご利用しやすい調製済み錯体（ホスフィン（またはジホスフィン）とジアミンを配位子とするルテニウム錯体）をご用意致しております。

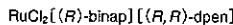
製品

・水素化触媒

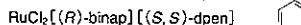


(S)-BINAP

・不斉水素化触媒



(S,S)-DOPEN

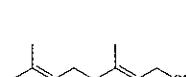


(S)-DAIPEN

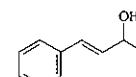
光学活性ジアミン

パンフレットご希望の際は、下記までお問い合わせください。

反応例1. 不飽和アルデヒドおよびケトン類の水素化

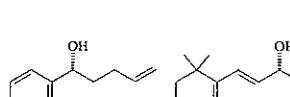
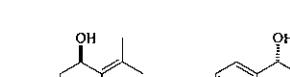
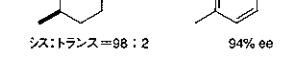
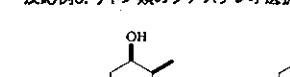
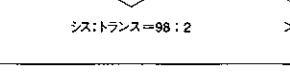


カルボニル選択性 100%

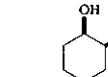


カルボニル選択性 >99.9%

反応例2. ケトン類のエナンチオ選択性の水素化

カルボニル選択性 99%
90% eeカルボニル選択性 >99%
92% eeカルボニル選択性 >99%
94% eeシス:トランス=98:2
94% eeシス:トランス=98:2
>99.8:0.2

反応例3. ケトン類のジアステレオ選択性の水素化



シス:トランス=98:2



>99.8:0.2



関東化学株式会社 試薬事業本部

<< 関東化学インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp> >>

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3667)6471
 〒541-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796
 〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361

生物活性化合物の構造修飾－3

生体内リン酸エステルのバイオイソスター(その1)

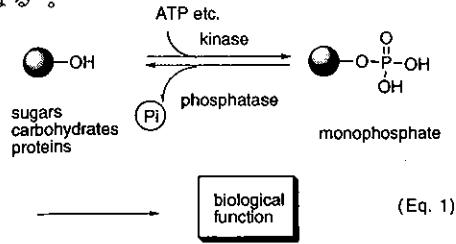
東京薬科大学 薬学部 助教授 横松 力
教 授 渋谷 皓

1. はじめに

前稿までに、著者は、ジペプチドのバイオイソスターを概説し、これを利用したペプチド系HIVプロテアーゼ阻害剤などの構造修飾によって、新しい抗エイズ治療薬などが見いだされつつあることを述べた¹⁾。このように、バイオイソスターを利用する生物活性化合物の構造修飾は、創薬のシード化合物を得るための有用な方法の一つとなる²⁾。本稿では、ジペプチドイソスターによる生物活性化合物の構造修飾とともに、近年、医薬品化学の分野で、その重要性が認識されてきた生体内リン酸エステルのバイオイソスターについて概説し、これが生物活性化合物の構造修飾に利用されている現状を述べる。

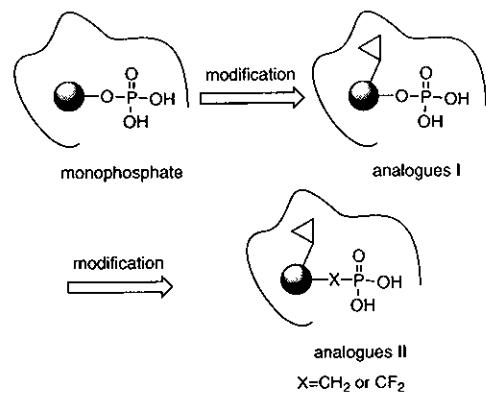
2. リン酸モノエステルのバイオイソスター

脂質、糖質、蛋白質などは生体内で、特定の酵素(キナーゼ)の働きによりアデノシン3-リン酸(ATP)で代表される種々のリン酸化剤と反応し、それらのアルコール性水酸基がリン酸化され不安定なリン酸エステル誘導体を生成する。一方、ここで生成されたリン酸モノエステルは、ホスファターゼの働きにより脱リン酸化され、無機リン酸(Pi)と遊離アルコールに分解される(Eq. 1)。脂質、糖質、蛋白質は、このように生体内で、リン酸化あるいは脱リン酸化を受けながら代謝され有用な生物活性化合物へと変化する。従って、生命的恒常性を維持するうえで、脂質、糖質、蛋白質などのリン酸化、脱リン酸化は極めて重要な生化学過程であり、このリン酸化、脱リン酸化のバランスの乱れが、種々の疾病の原因の一つとなる³⁾。



生物活性リン酸モノエステル誘導体(アナログ)は、生体内のリン酸化合物の擬似化合物として働き、生物活性リン酸モノエステルと共に種々の生化学反応を制御する。このことから、生物活性リン酸モノエステル誘導体の構造修飾が古くから行われて来た⁴⁾。古典的な構造修飾は、リン酸モノエステル構造を保持したまま、脂質、糖質、蛋白質などの母核を構造修飾することによって、生物活性リン酸モノエステルと共に種々の生体成分と高い親和性もつアナログIに誘導する方法である(図1)。しかしながら、リン酸モノエステルは、生体内に存在する種々のホスファターゼの基質となるため加水分解されてしまう。このため、アナログIは期待した生物活性を示さないことがある。このような問題点を改良する方法として、生体内での安定性を増強する目的で、リン酸エ斯特部分を加水分解されることのないホスホン酸型イソスターに置き換える、アナログIIに誘導する構造修飾法が利用されるようになった。また、非水解性のバイオイソスターで構造修飾した生物活性リン酸モノエ斯特のアナログIIは、ホスファターゼの基質に構造的に似ているため、ホスファターゼを拮抗的に阻害する分子になり得る。

図1. リン酸モノエ斯特の構造修飾の概念図



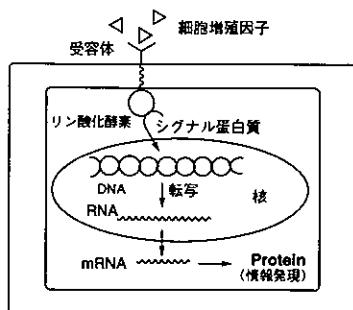
加水分解されない安定なリン酸モノエステル(1)のバイオイソスターとしてエステル酸素をメチレン炭素に置き換えたメチレンホスホン酸型イソスター(2)やジフルオロメチレン炭素に置き換えた α , α -ジフルオロメチレンホスホン酸型イソスター(3)などが合成された^{3,4,5)}。しかし、メチレンホスホン酸(2)の酸解離定数($pK_{a_2}=7.6$)は、リン酸モノエステル(1)の酸解離定数($pK_{a_2}=6.4$)よりもかなり高く、メチレンホスホン酸型イソスター(2)は生物化学的等価性を示さないことが多い。リン酸モノエステルの酸解離定数に近いバイオイソスターを得るために、すなわち pK_a を小さくするために、ホスホン酸の α 位にフルオロ基が導入された。ジフルオロメチレンホスホン酸(3)の酸解離定数($pK_{a_2}=5.4$)は、リン酸モノエステル(1)の酸解離定数よりもかなり低下する。さらに、 α 位の二つのフルオロ原子は水素結合の受容体としても働くために、ジフルオロメチレンホスホン型イソスター(3)は、メチレンホスホン酸型イソスター(2)よりもリン酸モノエステルを効果的にミミックすることが出来る。このようなジフルオロメチレンホスホン酸の特徴を利用して、種々の生物活性リン酸モノエステル誘導体の構造修飾が行われている。以下にジフルオロメチレンホスホン酸型イソスターが効果的に構造修飾に取り入れられている代表例として、リン酸化チロシンの構造修飾について述べる。



3. リン酸化チロシンの構造修飾

チロシンキナーゼ内在型受容体を介する細胞内情報伝達系において、細胞表面の愛容体に細胞増殖因子などが結合すると、その刺激は、多段階の信号変換ステップを踏みながら核へと伝搬され、最終的には核で遺伝子の制

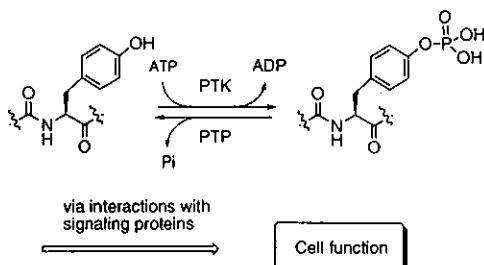
図2. 細胞内情報伝達系の模式図



御を介して多様な細胞応答を引き起こす⁶⁾（図2）。

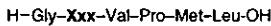
この多段階の信号変換ステップの第一段階は、プロテイン-チロシン-キナーゼ(PTK)の触媒作用により細胞内のシグナル蛋白質中のチロシン残基がリン酸化されて、リン酸化チロシン($pTyr$)に構造変化する過程である（図3）。ここに生成したシグナル蛋白質の $pTyr$ 部分構造とSrc相同領域(SH2ドメイン)をもつシグナル蛋白質は高い親和性をもち、この蛋白質-蛋白質相互作用を介してさらにシグナルが伝搬される⁶⁾（図3）。また、シグナル蛋白質中の $pTyr$ は、プロテイン-チロシン-ホスファターゼ(PTP)により特異的に脱リン酸化される。したがって、PTKやPTPが触媒するリン酸化、脱リン酸化反応によるシグナル蛋白質の構造変化が、細胞内情報伝達系を制御する要因の一つとなっており、細胞の恒常性は、PTKとPTPの拮抗作用のバランスで調整されていると考えられている。形質転換した細胞中には、 $pTyr$ の含量の異常な上昇がみられ、これらの酵素活性と細胞の癌化に深い関係があることが示唆されている。このことから、細胞の増殖・分化の制御機構の解明のためのプローブ分子や新しいタイプの制癌剤のリード化合物などを見いだすために、 $pTyr$ の構造修飾が行われるようになつた⁷⁾。

図3. シグナル蛋白質のリン酸化と情報伝達



$pTyr$ を含有するヘキサペプチド(4a)は、phosphatidyl-inositol(PI)3-kinaseのSH2ドメインと高い親和性($ID_{50}=0.17 \pm 0.02 \mu\text{M}$)をもち、PI 3-kinaseを介するシグナル伝達系を拮抗的に阻害する分子の一つとなる。しかしながら、4aは細胞内では種々のホスファターゼにより $pTyr$ が加水分解を受けTyrに変化するために有効な阻害剤として働くなかった。そこで、Burkeらは、 $pTyr$ をホスホノメチルフェニルアラニン(Pmp)やジフルオロホスホノメチルフェニルアラニン(F₂Pmp)などの非水解性のイソスターで置き換えたオリゴペプチド(4b, c)を合成して、それらのPI 3-kinaseに対する親和性を評価した⁸⁾。Pmpを組み込んだオリゴペプチド(4b)の ID_{50} 値($1.0 \pm 0.1 \mu\text{M}$)は、4aの約10分の1に低下したが、F₂Pmpを組み込んだオ

リゴペプチド(4c)のID₅₀値($0.17 \pm 0.02 \mu\text{M}$)は、4aのそれとほぼ同等の親和性を示し、しかも、ホスファターゼに対しても安定で、その活性が低下することはなかった。

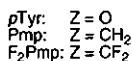


4a-c

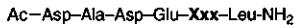
Binding constants of phosphonopeptides
4a-c to PI 3-kinase p85 SH 2

ID₅₀ (μM) S.D.

4a	Xxx = pTyr	0.17 ± 0.02
b	Xxx = Pmp	1.0 ± 0.1
c	Xxx = F ₂ Pmp	0.17 ± 0.02



先に述べたように、PTP 阻害剤は新しいタイプの制癌剤などのリード化合物になり得るが、PTP を阻害する物質として、これまで、バナジン酸ナトリウム (Na₃VO₄) や酸化フェニルヒ素 (PhAsO) などが知られているのみで、いずれも PTP を特異的に阻害するものではなかった⁹。Burke らは、PTP の基質となる蛋白質のアミノ酸配列に着目して、Pmp あるいは F₂Pmp などのイソスターを組み込んだ PTP の基質アナログ (5a, b) を合成して PTP 阻害活性を評価した¹⁰。Pmp を組み込んだオリゴペプチド (5a) は、それほど低い Ki 値 ($181 \pm 11 \mu\text{M}$) を示さなかつたが、予想通り選択的に PTP-1 (ラット胎盤由来) の酵素活性を阻害することが明らかとなった。さらに、pTyr のイソスターに F₂Pmp を用いたオリゴペプチド (5b) の Ki 値はかなり低く、 $0.18 \pm 0.22 \mu\text{M}$ を示し、ホスホン酸の α 位にフッ素原子を一つ導入することにより阻害活性が約1000 倍上昇することも明らかとなっている。



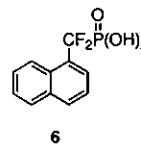
Ki (μM) for PTP-1

5a	Xxx=Pmp	181 ± 11
b	Xxx=F ₂ Pmp	0.18 ± 0.02

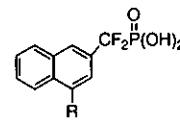
ペプチド系の生物活性化合物をリード化合物として活用して、有用な医薬品を創製するためには、生体内での安定性や細胞膜透過性を高める必要があり、5b の非ペプチド化と低分子量化が試みられた。この構造修飾過程で、1 位あるいは 2 位にジフルオロメチルホスホン酸をもつナフタレン誘導体 (6 および 7) が比較的高い PTP-1B (ヒト胎盤由来) 阻害活性を示すことが明らかとなった¹¹。6 および 7a の Ki 値は、それぞれ $255 \mu\text{M}$, $179 \mu\text{M}$ であり、必ずしも満足する値ではないが、ジフルオロメチルホスホン酸誘導体が、オリゴペプチド構造を持たなくとも PTP 阻害活性を示すことを意味しており、PTP 阻害剤の創製に大きな示唆を与えるものである。その後、7a のナフタレン環の 4 位にフェノール性水酸基を導入したアナログ

(7b)¹² や 7 位にジフルオロメチルホスホン酸をもう一つ導入したビスホスホナート型アナログ (8)¹³ は 7a よりも高い PTP 阻害活性を示すことが見いだされている。

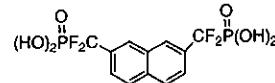
7a の活性発現には、ナフタレン環の B 環と PTP-1B の活性付近に存在する芳香族アミノ酸残基との疎水性相互作用が重要な役割を演じていることが、7a と PTP-1B の複合体の X 線結晶解析から示唆されている^{12b}。また、フッ素原子が水素結合の受容体として働き活性部位と強く結合することなども同時に明らかとされている。



6
Ki = $255 \pm 18 \mu\text{M}$
(PTP-1B)



7a R=H Ki = $179 \pm 25 \mu\text{M}$
b R=OH Ki = $93 \pm 8 \mu\text{M}$
(PTP-1B)



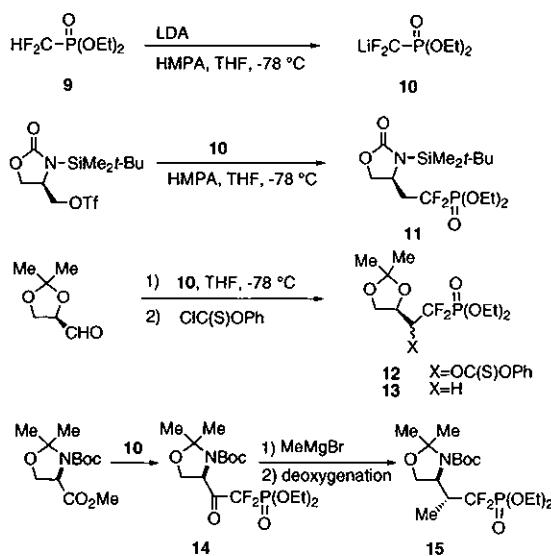
8
IC₅₀ = $26 \pm 3 \mu\text{M}$ (PTP-1B)

4. α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成

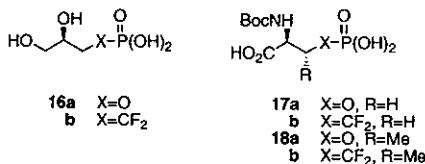
以上、生物活性リン酸モノエステルの構造修飾にジフルオロメチレンホスホン酸型バイオイソスターが有効に働く実例として、リン酸化チロシンの構造修飾に於ける経験述べてきたが、次に、 α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体を、脂肪族 α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体と芳香族 α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体に分類してそれらの合成法を簡単に紹介する。

4.1 脂肪族 α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成

脂肪族 α, α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成には、ジフルオロメチルホスホン酸 (9) を LDA (リチウムジイソプロピルアミド) などの強塩基と低温で処理して生成するアニオン (10) をアルキル化する方法が利用される。アニオン (10) は、熱的安定性が乏しく、ハロゲン化アルキル類に対する求核付加活性は低いが¹⁴、1級トリフラー¹⁵、アルデヒド¹⁶、メチルエステル¹⁷などには、 -78°C 付近の温度で収率よく反応し対応する付加物 (11, 12, および 14) を与える。12 は、Barton 法を用いて脱オキシ化することによって 13 に変換することが出来る¹⁶。また、14 のカルボニル基を Grignard 試薬でメチル化後、脱オキシ化するとジフルオロメチレンの α 炭素にメチル基が導入された 15 が得られる¹⁷。

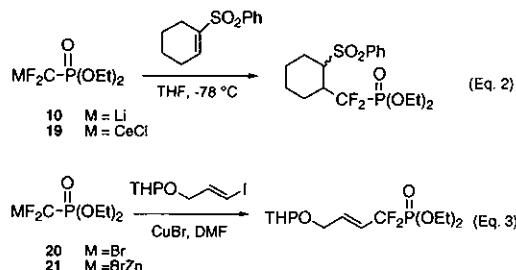


以上の反応を利用して、グリセロース 3-リン酸 (16a), リン酸化セリン (17a) およびリン酸化トレオニン (18a) などのジフルオロメチレンホスホン酸アナログ (16b, 17b および 18b) が合成された¹⁵⁻¹⁷。



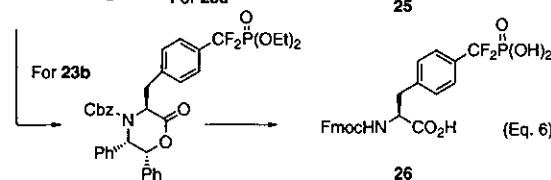
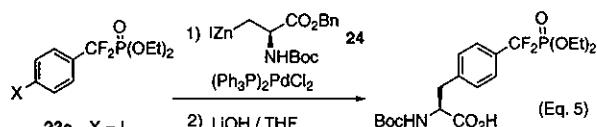
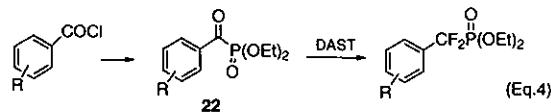
アニオン (10) は求核性が乏しいため、これを用いて 2 級炭素や SP² 炭素上に直接ジフルオロホスホノメチル基を導入することは困難である。Percy らは、アニオン (10) を低温で塩化セリウムと処理してセリウム試薬 (19) にすると、ニトロオレフィンやビニルスルホンなどにマイケル付加することを見いだし、この反応は 2 級炭素上にジフルオロホスホノメチル基を直接導入する方法に利用されている (Eq. 2)¹⁸。一方、著者らは、ジメチルホルムアミド (DMF) などの極性溶媒中で、ジフルオロブロモメチルホスホナート (20) と亜鉛末から調製した亜鉛試薬 (21) を、臭化第一銅存在下でアルケニルハライド類と処理すると、立体特異的にカップリング反応が進行し、オレフィン炭素上にジフルオロホスホノメチル基を直接導入することが出来ることを見いだした (Eq. 3)²⁰。この反応は、亜鉛試薬 (21) が比較的熱に安定で、極低温下で行う必要はない。また、従来、オレフィン炭素上にジフルオロホ

スホノメチル基を直接導入する方法がなかったことから、ジフルオロホスホン酸誘導体の合成法として極めて有用な素反応の一つとなる。

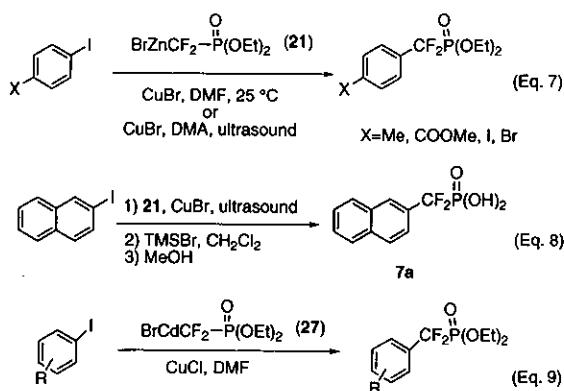


4.2 芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成

芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の一般的な合成法は、芳香族カルボン酸クロライドを Arubuzov 反応などで α -ケトベンジルホスホナート (22) に誘導し、これを大過剰の (dimethylamino) sulfur trifluoride (DAST) でジフルオロ化する方法である²¹ (Eq. 4)。このようにして対応する α -ケトベンジルホスホナートから合成されたベンジルジフルオロホスホン酸エステル (23a) は、ホモエンレート (24) と Pd触媒下のクロスカップリング反応によって F2Pmp 誘導体 (25) に誘導された²² (Eq. 5)。また、23b からキラルグリシン等価体の不斉アルキル化反応を応用して 26 が合成された²³ (Eq. 6)。25 は、前述したオリゴペプチド (4c および 5b) をペプチド固相合成法で合成するときの有用な構成成分となった。また、前述のナフタレン誘導体 (6 および 7a, b) も、上記の DAST を用いるジフルオロ化反応を経由してホルミルナフタレンから多段階で合成されたものである²¹。

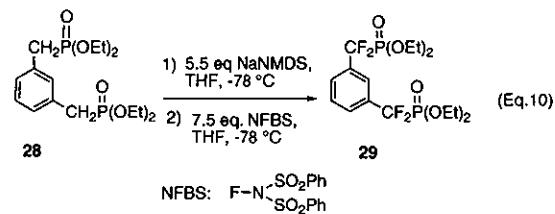


α -ケトベンジルホスホナート(22)は、加水分解されやすい不安定な化合物であり、また、22のDASTによるジフルオロ化反応は、高価なDASTを大過剰必要とし、しばしば爆発的に進行する。したがって、この方法を利用する芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成法は、大量合成には不適当である。著者らは、亜鉛試薬(21)とヨードベンゼン誘導体の臭化第一銅存在下カップリング反応を検討し、DASTによるジフルオロ化反応を経由しない芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の一般的合成法を見いだした^{24a)}(Eq. 7)。このカップリング反応はDMF中では高い収率でカップリング成績体を与えないが、ジメチルアセタミド(DMA)中、超音波照射下に反応を行うと極めて高い収率でカップリング成績体が得られる。本法を利用すると、1,4-ジヨードベンゼンから、F₂Pmp誘導体(25)の合成中間体となる4-ヨード- α , α -ジフルオロベンジルホスホナート(23a)が選択的に得られる。また、2-ヨードナフタレンから2位にジフルオロホスホノメチル基を持つナフタレン誘導体(7a)が生成するが、本法は大量合成にも有効な合成法である(Eq. 8)。尚、類似のカップリング反応を利用する芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成法として、塩化第一銅存在下のカドミウム試薬(27)とヨードベンゼン誘導体の反応がBurtonらにより報告されている(Eq. 9)^{24b)}。

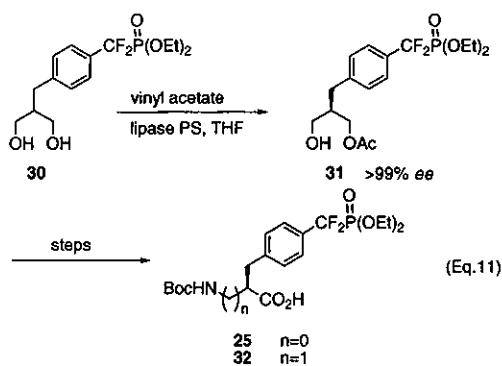


このほかにも、DAST を用いない芳香族 α , α -ジフルオロホスホン酸誘導体の合成法として、ベンジルホスホン酸エステル誘導体(28)に過剰のナトリウムヘキサメチルジシラジド(NaNMDS)などの強塩基を低温で作用させ、生じるカルバアニオンを N -フルオロベンゼンスルホニミド(NFBS)でフルオロ化する方法が Taylor らにより報告されている(Eq. 10)²⁵。この方法により、ジフルオロホスホノメチル基を二つ導入した種々のナフタレン誘導

体が合成され、前述した高い活性を示すビスホスホナート型のPTP阻害剤(8)が見いだされた¹³⁾。



F_2Pmp 誘導体の合成は、前述したように **23a** あるいは **23b** の Pd 触媒下のクロスカップリング反応や不斉アルキル化反応が利用されるが、これらの反応は厳密な無水条件や極低温下で行う必要あり、簡単な方法とはいえない。著者らは、最近、酵素法を活用して F_2Pmp 誘導体の簡易合成法を確立した²⁶⁾ (Eq. 11)。すなわち前述したカップリング反応を経由して 4-ヨードトルエンから大量合成できるプロパンジオール誘導体 (**30**) をリバーゼ触媒下の不斉アシル化反応にふし、光学活性モノアセテート (**31**) を得て、これを F_2Pmp 誘導体 (**25**) に誘導する方法である。**31** は F_2Pmp の新規 β -アミノ酸型類縁体 (**32**) への変換也可能である。**32** は $p\text{Tyr}$ の構造修飾体を用いて生物活性化合物を創製するときの有用な合成素子になるであろう。



5. おわりに

以上、ジフルオロメチレンホスホン酸誘導体のバイオイソスターとしての有効性とその合成法を簡単にまとめた。ジフルオロメチレンホスホン酸イソスターが医薬品化学で積極的に取り入れられるようになったのは最近のことであり、現在のところ、医薬品の合成法として具体的に利用されている例は見当たらないが、ジフルオロホスホン酸誘導体には興味深い生物活性が多数報告されている。今後、それらの生物化学的有効率を高める構造修

飾などから、ジフルオロメチレンホスホン酸が導入された医薬品が開発されるものと期待される。

参考文献

- 1) S. Shibuya, *The Chemical Times*, **163**, 16(1997); S. Shibuya, *The Chemical Times*, **166**, 7(1997).
- 2) C. W. Thorber, *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 563(1979).
- 3) R. Engel, *Chem. Rev.*, **77**, 349(1977).
- 4) G. M. Blackburn, *Chem. Ind.*, 134(1981).
- 5) J. Nieschalk, A. S. Batsanov, D. O'Hagan, and J. A. K. Howard, *Tetrahedron*, **52**, 165(1996).
- 6) (a) 門脇 孝 偏, “情報伝達とその異常”, 羊土社(1993). (b) K. Hinterding, D. Alonso-Díaz, and H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 688(1998) and references cited therein.
- 7) (a) T. R. Burke, Jr., Z.-H. Li, J. B. Bolen, and V. E. Marquez, *J. Med. Chem.*, **34**, 1577(1991). (b) A. K. Szardenings, M. F. Gordeev, and D. V. Patel, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3635(1996). (c) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, K. Matsumoto, and S. Shibuya, *Tetrahedron*, **52**, 11725(1996) and references cited therein.
- 8) T. R. Burke, Jr., M. S. Smyth, A. Otaka, M. Nomizu, P. P. Roller, G. Wolf, R. Case, and S. E. Shoelson, *Biochemistry*, **33**, 6490(1994).
- 9) B. I. Posner et al., *J. Bio. Chem.*, **269**, 4596(1994). H. Watana-be et al., *J. Med. Chem.*, **37**, 876(1994).
- 10) (a) T. R. Burke, Jr., H. K. Kole, and P. P. Roller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **204**, 129(1994). (b) L. Chen, L. Wu, A. Otaka, P. L. Russ, and T. R. Burke, Jr., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **216**, 976(1995).
- 11) H. K. Kole, M. S. Smyth, P. L. Russ, and T. R. Burke, Jr., *Biochem. J.*, **311**, 1025(1995).
- 12) (a) B. Ye and T. R. Burke, Jr., *Tetrahedron*, **52**, 9963(1996). (b) T. R. Burke, Jr., B. Ye, X. Yan, S. Wang, Z. Jia, L. Chen, Z.-Y. Zhang, and D. Barford, *Biochemistry*, **35**, 15989(1996).
- 13) Q. Wang, Z. Huang, C. Ramachandran, A. N. Dinat, and S. D. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 345(1998).
- 14) (a) M. Obayashi, I. Eiji, K. Matsui, and K. Kondo, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2323(1982). (b) S. Halazy, A. Ehehard, and C. Danzin, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 315(1991).
- 15) (a) D. B. Berkowitz, E. Eggen, Q. Shen, and D. G. Sloss, *J. Org. Chem.*, **58**, 6175(1993). (b) D. B. Berkowitz, Q. Shen, and J.-H. Maeng, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6445(1994). (c) T. Yokomatsu, M. Sato, and S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2743(1996).
- 16) S. F. Martin, D. W. Dean, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1839(1992).
- 17) (a) D. B. Berkowitz, M. Eggen, Q. Shen, and R. K. Shoemaker, *J. Org. Chem.*, **61**, 4666(1996). (b) see also T. P. Lequeux and J. M. Percy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2111(1995).
- 18) (a) T. P. Lequeux, J. M. Percy, *Synlett*, 361(1995). (b) K. Blades, D. Lapôtre, and J. M. Percy, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5895(1997).
- 19) D. J. Burton and Z.-Y. Yang, *Tetrahedron*, **48**, 189(1992).
- 20) T. Yokomatsu, K. Suemune, T. Murano, and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **61**, 7207(1996).
- 21) M. S. Smyth, H. Ford, and T. R. Burke, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4137(1992).
- 22) M. S. Smyth and T. R. Burke, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 551(1994).
- 23) D. Solas, R. L. Hale, and D. V. Patel, *J. Org. Chem.*, **61**, 1537(1996).
- 24) (a) T. Yokomatsu, T. Murano, K. Suemune, and S. Shibuya, *Tetrahedron*, **53**, 815(1997). (b) W. Qiu and D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2745(1996).
- 25) (a) S. D. Taylor, A. N. Dinat, A. N. Thadami, and Z. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8089(1996). (b) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, A. N. Dinat, and M.-J. Chen, *Tetrahedron*, **54**, 1691(1998).
- 26) T. Yokomatsu, T. Minowa, T. Murano, and S. Shibuya, *Tetrahedron*, **54**, 9341(1998).

〈編集後記〉

最近、日本では経済の低迷に加えて各地の大震・洪水や有害な薬品を使用した悪質な事件の連鎖的な発生などよくない出来事が続いている。そのような中、米大リーグでは、まず、マーク・マグワイア選手、続いてサミー・ソーサ選手が62本目のホームランを放って記録を更新した後さらに本数が伸びています。そのテレビの画面をみて米国を感じた方も多いのではないかでしょうか。

薬物の悪用による事件は、極めて陰湿であり、いろいろな面での影響が懸念されますが外国からみた日本国民のイメージを損なうことにも繋がりかねません。

これらの事件の早期解決を切望するとともに最終的には個人の倫理に帰することを痛感しております。

化学に携わっておられる読者各位にはそれぞれの立場から薬品の悪用防止にご協力賜りますよう紙面をお借りしてお願い申し上げます。
(青井)



〒103-0023 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10年10月1日 発行