

THE

KANTO CHEMICAL CO., INC.



CHEMICAL TIMES

2007 No.1 (通巻203号)

ISSN 0285-2446

新年を迎えて	代表取締役社長 野澤 俊太郎	2
酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いるaza-Morita-Baylis-Hillman反応	笹井 宏明 滝澤 忍 松井嘉津也	3
クリーンルーム内における化学汚染物質の連続分析	中川 直樹	9
化学分析における基礎技術の重要性(6)―不確かな試験方法とその工夫―	井上 達也	13
新・私の古生物誌(3) ―クモの進化古生物学―	福田 芳生	19
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(16) レオポルド・グメリン	原田 馨	22
編集後記		24



新年を迎えて



代表取締役社長 野澤 俊太郎

新年あけましておめでとうございます。

ケミカルタイムズの読者の皆様、ならびにご執筆の先生方におかれましては、さぞかし良いお正月をお迎えになられたことと心よりお喜び申し上げます。

昨年は、地球環境の悪化を予感させるような、とりわけ異変に満ちた気象の変化もみられました。自然の驚異を感じると同時に、大切な自然の恩恵を次の世代に引き継げるよう、弊社も一化学企業として、「地球と共存できる優しい化学会社でありたい」との思いをめぐらす一年でもありました。

最近の経済観測によると、わが国の景気は巡航速度で成長を継続し、デフレもほぼ終息の兆しであり、また米国では景気減速に伴って個人消費の伸びは鈍化しつつも企業の設備投資の底堅い伸びが下支えしているようです。一方、原油相場は中東情勢の緊張と中国などの需要増加の下、巨額のヘッジファンドの流入で変動幅が大きくなるとともに高値圏にあり、景気情勢はもろ手を挙げて楽観視できないように感じます。

このような状況のときこそ、我が身を振り返り「次への発展のため、成すべきは、何か」をじっくり考え、自らの視野を切り開かねばなりません。弊社でも、これまで未取り組みの課題を含め、次への新たな構想にアプローチしています。一昨年、CSR(企業の社会的責任)の枠組みを社内に導入したのも、

時代の要請を単に受け入れるに留まらず、化学薬品を扱う事業者として、またエキスパートとしての自負を堅持していくためにも、自らの姿勢を律しつつ発展を目指す、そのような気風を常に大切にしたいとの思いによるものです。

CSR部を一昨年に設置して、まだスタートしたばかりですが、弊社にしかできないような活動の取り組みもあろうかと今後の活動には大いに期待を寄せているところです。

昨秋、「創立70周年応答の2015年、弊社のあるべき姿」を映し出すべく、経営陣により中期経営計画の施策をとりまとめました。その折にも社会的に存続する価値ある企業の礎となるようCSRの枠組みを中心に据えつけたという次第です。

弊社は、ライフサイエンス、バイオ、化成品、電子材料・IT分野など多岐に亘る事業構成により、国内、米国、中国、台湾、シンガポール、マレーシア、さらに広域へと活動を拡大して参ります。この前途をより輝かしく確実なものとするにも、また真価を備えた企業として永続するためにも、人事のあるべき姿、人材の育成には意を注ぎ、一層機能的な組織造りを目指す所存です。機敏な行動を伴う弾力的な企業集団の結集を目指して、今年も総力を挙げ新たな年にチャレンジいたします。皆様におかれましても、この一年が光輝に満ちた幸多い年でありますよう祈念し、新年のご挨拶といたします。

酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いる aza-Morita-Baylis-Hillman反応

Chiral Acid-Base Organocatalysts for aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions

大阪大学 産業科学研究所 教授 笹井 宏明

Hiroaki Sasai (Professor)

助手 滝澤 忍

Shinobu Takizawa (Assistant Professor)

特任助手 松井 嘉津也

Katsuya Matsui (Specially Appointed Assistant Professor)

The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

1. はじめに

aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物とイミンとの付加反応である¹⁾。図1に示すようにaza-MBH反応では、アミンやホスフィンのようなルイス塩基を触媒として用いると、触媒と α 、 β -不飽和カルボニル化合物とのMichael反応(1,4-付加反応)によって生じるエノラートIがイミンとMannich反応することにより炭素-炭素結合が生成する。この中間体IIから触媒が逆Michael反応により再生すると、高度に官能基化された生成物が得られる。

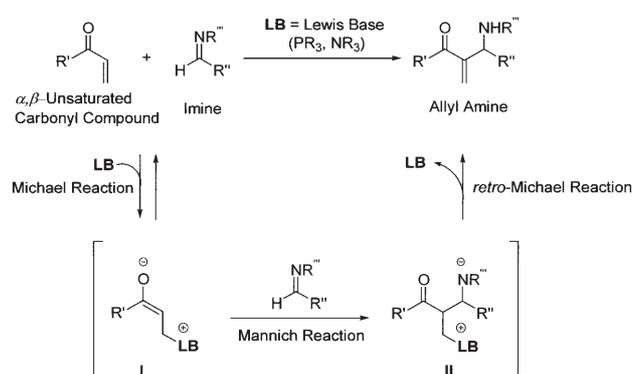


図1 aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応

aza-MBH反応では、生成物としてカルボニル基、アミノ基、オレフィン部位を有する化合物が得られるため、近年、不斉反応への展開が活発に検討されている。中でも、金属を含まない有機分子触媒は²⁾、安定で触媒活性を失いにくく生成物への金属の混入を回避できることからグリーンケミストリーの観点からも注目されており、多くの研究者がaza-MBH反応に有効な有機分子触媒の開発に取り組んでいる。

1999年、畑山らは、天然アルカロイド誘導体である β -イソクプレジン (β -isocupreidine, β -ICD) がMorita-Baylis-Hillman (MBH) 反応において高い触媒活性を示すことを初めて明らかにし³⁾、2003年には、 β -ICDがaza-MBH反応においても有効であることを報告している(図2、式1)^{2a)}。畑山らのMBH反応では、アクリル酸1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピル (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl acrylate, HFIPA) のような活性エステルが反応促進には必須である。しかしながら、イミンを反応基質とするaza-MBH反応では、メチルビニルケトンやアクリル酸メチルのような α 、 β -不飽和カルボニル化合物でも高エナンチオ選択的に反応が進行することがShiらにより報告されている(式2)^{2b)-2c)}。Adolfssonらは、ルイス酸であるTi(O-*i*-Pr)₄を2 mol%添加して、反応系内でアルデヒドからイミンを調製することで、目的付加体を化学収率良く得ているものの、そのエナンチオ選択性は中程度である(式3)^{2d)}。

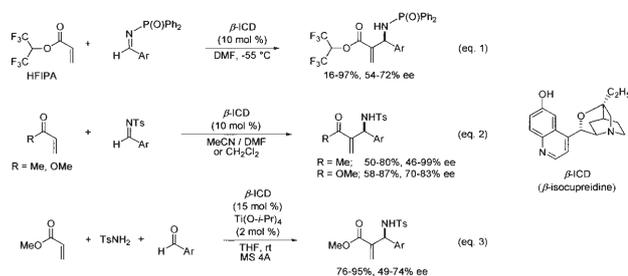


図2 酸-塩基型不斉有機分子触媒 β -ICDによるaza-MBH反応

図3に示すように β -ICDを触媒とするaza-MBH反応においては、ルイス塩基として第3級アミンが機能している。この際、 β -ICDのプレnstेटド酸として機能するフェノール性ヒドロキシ基は、平衡状態にあるエノラートとイミンとの

Mannich反応において、生成する中間体の安定化に寄与し、結果として選択的にS体の生成物を与える。

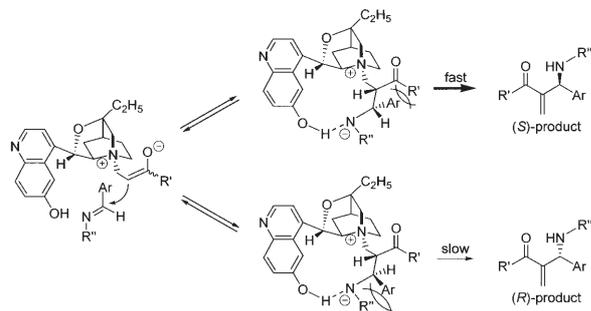


図3 酸-塩基型不斉有機分子触媒 β -ICDによるaza-MBH反応

しかしながら、天然アルカロイドである(+)-キニジンを母格とする有機分子触媒では、触媒のデザインおよび両鏡像体の供給に制限がある。

2003年に、Shiらはホスフィノ基を有するルイス塩基触媒として、(*R*)-2'-ジフェニルホスフィノ[1,1']ビナフチル-2-オール((*R*)-2'-diphenylphosphino[1,1']binaphthyl-2-ol)を報告している(図4)^{2e)}。非環状 α 、 β -不飽和カルボニル化合物を反応基質とした場合、ルイス塩基部位としてジフェニルホスフィノ基が有効であり(式4)^{2e)-2f)}、環状 α 、 β -不飽和カルボニル化合物の際には、ジメチルホスフィノ基が有効である(式5)^{2f)-2g)}。プレンステッド酸であるフェノール性ヒドロキシ基をメチル基で保護すると反応性が著しく低下することから(式6)、キラルなビナフチル骨格3,3'位のプレンステッド酸-ルイス塩基性部位の協調的活性化が触媒的不斉反応促進には重要であると考えられる。

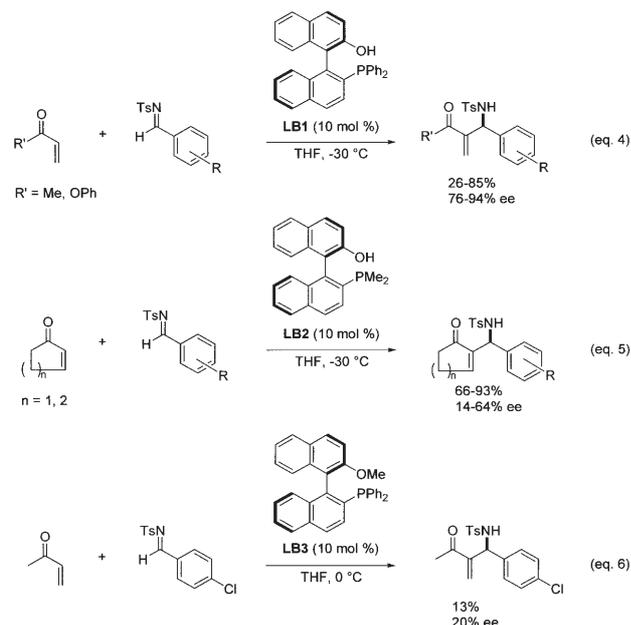


図4 ルイス塩基としてホスフィノ基を有する不斉有機分子触媒

さらにShiらは、2005年には長鎖ペルフルオロ基を6,6'位に導入したルイス塩基触媒LB4およびLB5を報告している(図5)^{2h)}。触媒LB5は、LB1よりも高活性であり、高エナンチオ選択性を示す。Shiらは、触媒LB5の回収および再利用の試みとして、超臨界二酸化炭素、またはフッ素系溶媒中でのaza-MBH反応を行っている。しかしながら、超臨界二酸化炭素での反応基質の溶解性、フッ素系溶媒中での触媒LB5の安定性に問題があり、回収再利用は困難であった。

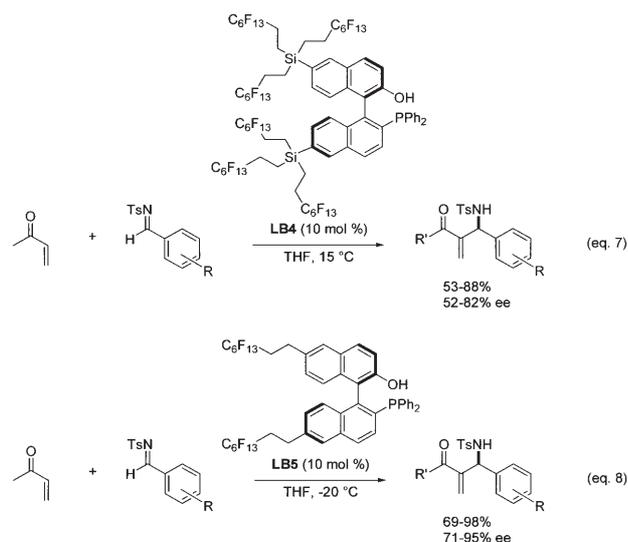


図5 長鎖ペルフルオロ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒

2005年、Jacobsenらはプレンステッド酸としてチオ尿素触媒もaza-MBH反応において、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物の活性化に有効であることを報告している²ⁱ⁾。

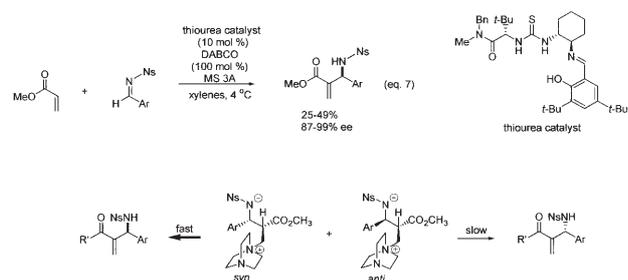


図6 チオ尿素触媒とDABCO触媒によるaza-MBH反応

ルイス塩基である1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, DABCO)を添加物として化学量論量用いることで、高エナンチオ選択的に生成物を得ることに成功しているものの、その化学収率は最高で49%と低かった。速度論解析およびアイソトープ実験から、図6に示すanti-Mannich付加体が安定なため、DABCOの逆

Michael反応が極めて遅く、その結果として生じる速度論的光学分割が高不斉収率および低化学収率の原因と考えられている。またJacobsenらは、aza-MBH反応生成物からの様々な誘導体合成を検討しており、aza-MBH反応生成物のキラル合成素子としての有用性を示している(図7)。

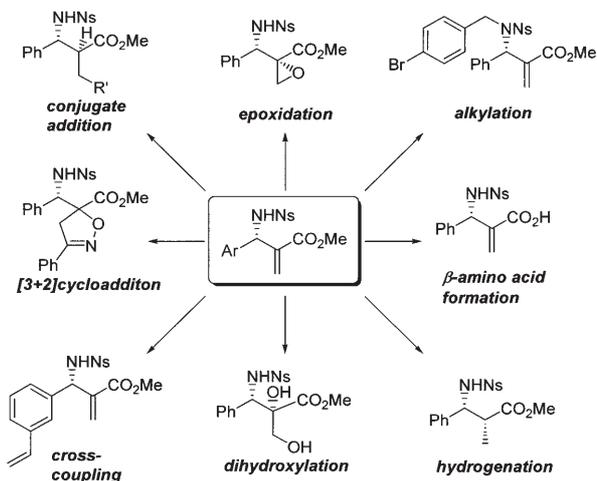


図7 aza-MBH反応付加体から誘導可能なキラル合成素子

2. 二重活性化能を有する有機分子触媒の開発

我々は、これまで求核種と求電子種のそれぞれの活性化を異なる二種の金属が行う複合金属不斉触媒を創製している(4a)-(4b)。また、2-ナフトール誘導体の酸化的不斉ホモカップリング反応のように、同一種の二つの基質の活性化に有効な二核バナジウム触媒の開発に成功している(4c)。二重活性化能を有する触媒研究の新展開として、aza-MBH反応に有効な二重活性化能を有する不斉有機分子触媒の開発研究に取り組んだ。本反応に有効な不斉有機分子触媒を構築するには、基質である α 、 β -不飽和カルボニル化合物を活性化する酸性および塩基性部位の不斉骨格への適切な位置への導入が重要と考えられる。そこで図8に示すように、光学活性1,1'-2-ナフトール(1,1'-bi-2-naphthol, BINOL)の3位にスペーサーを介してルイス塩基部位を導入した不斉有機分子触媒をデザインした。BINOLは、様々な不斉反応において高い汎用性を示し、両鏡像体が入手容易な市販化合物である。また、BINOLの3位は、化学修飾が容易であり、様々な官能基を導入することが可能である。本触媒を用いれば、触媒の酸性部位が基質のカルボニル基を活性化することで、ルイス塩基性部位のMichael付加反応と、

これに引き続くMannich反応が促進して、対応する付加体が効率よく得られると考えた。

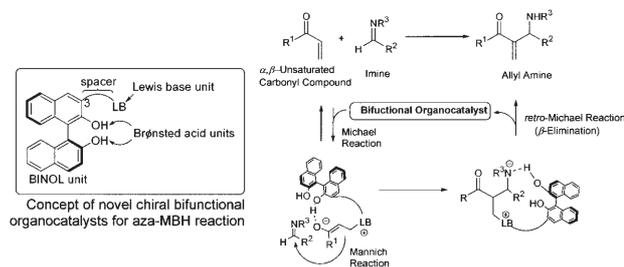


図8 aza-MBH反応において二重活性化能を示す不斉有機分子触媒の開発

2-1. アミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発(5a)-(5b)

分子内にルイス塩基部位として、ジメチルアミノピリジル基を有する有機分子触媒の合成を計画し、メチルビニルケトンとイミン誘導体とのaza-MBH反応に適用することで、触媒活性を評価した(表1)。

表1 アミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒によるaza-MBH反応

Entry	Organocatalyst	Time (h)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	None	48	NR	-
2	(S)-BINOL	48	NR	-
3	2-DMAP ^c	48	NR	-
4 ^d	3-DMAP	48	27	-
5 ^d	4-DMAP	7.5	55	-
6 ^d	(S)-BINOL + 3-DMAP	168	48	3
7 ^d	(S)-BINOL + 4-DMAP	8	60	2
8	1a	168	trace	33
9	1b	168	21	2
10	1c	168	56	2
11	2a	168	41	73
12	2b	168	NR	-
13	2c	168	NR	-

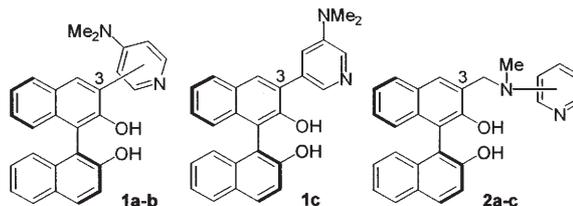
^aIsolated yield.

^bDetermined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

^c10 mol% of (S)-BINOL and 10 mol% of 3- or 4-DMAP were used.

^dDecomposition of **4a** was observed.

^eDMAP: Dimethylaminopyridine



1a: (S)-3-[4-(dimethylamino)pyridin-2-yl]BINOL

1b: (S)-3-[4-(dimethylamino)pyridin-3-yl]BINOL

1c: (S)-3-[3-(dimethylamino)pyridin-5-yl]BINOL

2a: (S)-3-(N-methyl-N-3-pyridinylaminomethyl)BINOL

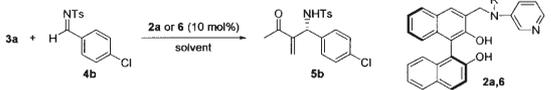
2b: (S)-3-(N-methyl-N-2-pyridinylaminomethyl)BINOL

2c: (S)-3-(N-methyl-N-4-pyridinylaminomethyl)BINOL

ルイス塩基触媒である2-ジメチルアミノピリジン (2-dimethylaminopyridine, 2-DMAP)、3-ジメチルアミノピリジン (3-dimethylaminopyridine, 3-DMAP)あるいは4-ジメチルアミノピリジン (4-dimethylaminopyridine, 4-DMAP)を用い、反応を検討したところ、3-DMAPと4-DMAPに触媒活性が見られた (entries 3-5)。そこでBINOLの3位に直接ジメチルアミノピリジル基を導入した有機分子**1a-1c**を合成した。しかしながら、**1a-1c**の触媒活性は低かった (Entries 8-10)。次にピリジニルアミノ基をメチレンスパーサーを介してBINOLの3位に導入した有機分子**2a-2c**を合成した。有機分子**2a**にのみ触媒活性が見られ、収率41%、73% eeで**5a**を与えた (Entry 11)。有機分子**1a-1c**、**2b**および**2c**に触媒活性が見られないのは、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物を活性化するブレンステッド酸部位およびルイス塩基部位の配置が適切でなく、二重活性化が期待できないためと考えられる。尚、(S)-BINOLと3-DMAPあるいは、(S)-BINOLと4-DMAPの共存下に**3a**と**4a**のaza-MBH反応を行った場合、得られる**5a**はラセミ体であることを確認している (Entries 6-7)。

次に反応溶媒の効果について検討を行った (表2)。

表2 酸-塩基型不斉有機分子触媒の溶媒効果と触媒ベンジル位窒素の置換基効果

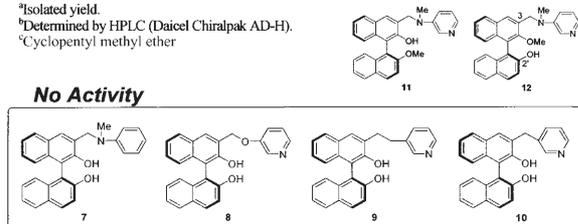


Entry	Organocatalyst	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	R = Me (2a)	Et ₂ O	rt	108	74	72
2	R = Me (2a)	<i>t</i> -BuOMe	rt	72	92	73
3	R = Me (2a)	CPME ^c	rt	72	97	78
4	R = Me (2a)	DME	rt	60	73	68
5	R = Me (2a)	THF	rt	48	71	59
6	R = Me (2a)	toluene	rt	24	81	72
7	R = Me (2a)	CH ₂ Cl ₂	rt	24	quant.	59
8	R = Me (2a)	CPME:toluene (9/1)	rt	72	93	83
9	R = Me (2a)	CPME:toluene (9/1)	-15	144	97	90
10	R = <i>i</i> -Pr (6a)	CPME:toluene (9/1)	-15	60	96	95
11	R = H (6b)	CPME:toluene (9/1)	-15	240	62	87
12	R = Et (6c)	CPME:toluene (9/1)	-15	132	90	91
13	R = <i>t</i> -Bu (6d)	CPME:toluene (9/1)	-15	240	72	83
14	R = Bn (6e)	CPME:toluene (9/1)	-15	72	quant.	93

^aIsolated yield.

^bDetermined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

^cCyclopentyl methyl ether



エーテル系溶媒 (Entries 1-5) および toluene (Entry 6) を用いた際に、高エナンチオ選択的に反応が進行し、特に、toluene-CPME (1:9) 混合溶媒を用いた場合に、83% eeで**5b**が得られた (Entry 8)。反応温度を-15°Cにすると**5b**の不斉収率は90% eeまで向上した (Entry 9)。また、

触媒のアミノ基上の置換基を検討したところ、*i*-Pr基を有する**6a**を用いた場合に、**5b**を95% eeで得た (Entry 10)。尚、ピリジル基やアミノ基の役割を解明するために合成した有機分子**7-10**では、活性は全く見られず反応は進行しなかった。また、有機分子**11**と**12**のようにフェノール性ヒドロキシ基を保護すると、2'位保護体**11**において触媒活性の低下が顕著に見られ、反応10日間で**5a**を収率5%、24% eeで与えるにすぎなかった。2位保護体**12**を用いた場合、若干の反応性の低下 (**5a**: 85% yield, 79% ee, 10 days) が確認された。これらの結果は、触媒**6a**の二つのフェノール性ヒドロキシ基のうち、2'位のヒドロキシ基、ならびにアミノ基とピリジル基の両方が反応の促進とエナンチオ選択性の発現に必須であることを示唆している。2位のヒドロキシ基と触媒のベンジル位窒素は、水素結合により触媒コンホメーションの固定に重要と考えられ、実際、本水素結合による触媒コンホメーションの固定は、分子軌道計算からも支持されている (図9)。

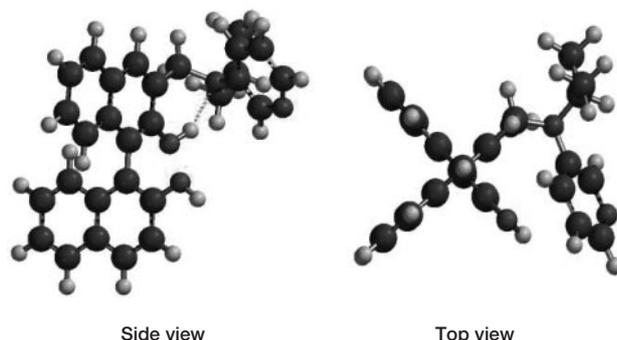


図9 酸-塩基型不斉有機分子触媒**6a**の分子軌道計算: HF/6-31G**. N-H atomic distance: 2.004 Å; angle between N-H-O bonds: 144.72°.

2-2. ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発^{5c}

先のアミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発研究から、ルイス塩基部位をビナフチル骨格の3位に固定する際、スパーサーのデザインが触媒活性に大きな影響を与えることが明らかとなった。そこで、触媒コンホメーションの固定化を期待し、比較的分子配座の自由度が制限される芳香環をスパーサーに、ルイス塩基であるホスフィノ基の導入を計画した。

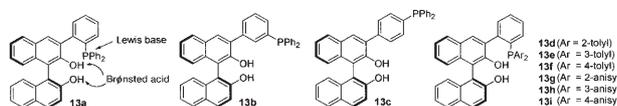
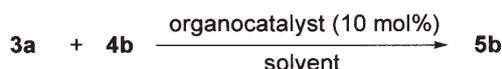


図10 ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒

表3 ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒によるaza-MBH反応



Entry	Organocatalyst	Solvent ^d	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	13a	THF	0	20	62	70
2	13b	THF	0	18	93	5
3 ^d	13c	THF	0	12	88	1
4	13a	Et ₂ O	0	20	44	79
5	13a	DME	0	20	36	67
6	13a	<i>t</i> -BuOMe	0	20	72	82
7 ^e	13a	<i>t</i> -BuOMe	-20	144	90	92
8	None	THF	0	24	NR	-
9	(<i>S</i>)-BINOL	THF	0	24	NR	-
10 ^d	PPh ₃	THF	0	3	70	-
11 ^{d,f}	(<i>S</i>)-BINOL + PPh ₃	THF	0	4	75	1

^a 0.5M (substrate concentration of **3a**).

^b Isolated yield.

^c Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

^d Decomposition of **3a** was observed.

^e Performed in 0.05M (concentration of **3a**).

^f 10 mol% of (*S*)-BINOL and 10 mol% of PPh₃ were used.

まず、二重活性化能が十分期待できるオルトホスフィノ体**13a**を合成したところ、予想通り高い触媒活性とエナンチオ選択性が確認できた(表3, Entry 1)。比較のために、メタホスフィノ体**13b**ならびにパラホスフィノ体**13c**を合成した。トリフェニルホスフィンのみを用いた場合でも(Entry 10)、反応は効率良く進行することから、**13b**および**13c**では、塩基性部位が酸性部位との協調的活性化に不適切な位置であるため、塩基性部位のみが触媒として機能し、その結果、エナンチオ選択性が低下すると考えられる。反応条件を精査した結果、*t*-BuOMe溶媒中反応温度-20°C、かつ高希釈条件0.05 Mにて反応を行うと**5b**が収率90%、92% eeで得られた(Entry 7)。さらなる触媒活性の向上を期待して様々なオルトホスフィノ体**13d-13i**を合成したものの、触媒活性が低下するのみで(化学収率<80%, 不斉収率<88% ee)、合成した中では、**13a**が最も高い触媒活性を示した(図10, 表3)。

反応基質の一般性について、先のアミノピリジル基を有する触媒**6a**の結果と共に表4に示す。我々の開発した酸-塩基不斉有機分子触媒**13a**および**6a**は、電子吸引性、電子供与性いずれの置換基を有するイミン誘導体**4**においても、高化学収率、高不斉収率で目的生成物**5**を与える。一方、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物としては、メチル、エチル、フェニルビニルケトンおよびアクロレインが適応可能である。興味深いことに、**13a**と**6a**は、共に(*S*)-BINOL骨格を持つ有機分子触媒であるものの、生成物**5**の絶対配置は、**13a**からはS体が、**6a**からはR体が得られる。我々の触媒反応では、生成物の逆aza-MBH反応はおきていないことを確認している。したがって、生成物の不斉

発現は、エノラートとイミンとのMannich反応における触媒活性部位の不斉環境に起因すると考えられる。現在、本選択性の詳細を解析している。

表4 酸-塩基型不斉有機分子触媒の基質一般性

Entry	R ¹	R ²	6a ^a			6a ^b		
			Time (h)	Yield (%) ^b of 5	ee (%) ^c of 5	Time (h)	Yield (%) ^b of 5	ee (%) ^c of 5
1	Me (3a)	Ph (4a)	216	97	87	168	93	87
2	Me (3a)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ (4b)	144	90	92	60	96	95
3	Me (3a)	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ (4c)	168	quant	89	72	95	93
4	Me (3a)	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ (4d)	96	87	92	36	93	94
5	Me (3a)	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ (4e)	144	91	78	60	quant	91
6	Me (3a)	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ (4f)	240	82	89	192	90	90
8	Me (3a)	<i>p</i> -Et-C ₆ H ₄ (4g)	192	quant	93	120	97	93
10	Me (3a)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (4h)	216	90	95	132	93	94
12	Me (3a)	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ (4i)	144	96	92	84	92	62
13	Me (3a)	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (4j)	144 ^d	92	73	24	94	86
14	Me (3a)	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ (4k)	168	87	77	72	93	93
15	Me (3a)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (4l)	96 ^d	93	88	12	91	91
16	H (3b)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (4l)	72 ^d	95	83	36	95	94
17	Et (3c)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (4l)	144 ^d	87	89	96	88	88
18	Ph (3d)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (4l)	192 ^d	85	84	192	91	58
19	Me (3a)	2-furyl (4m)	72	93	94	48	quant	88
20	Me (3a)	1-naphthyl (4n)	360	85	90	288	88	88
21	Me (3a)	2-naphthyl (4o)	192	91	89	108	94	70

^a Reaction time, isolated yield and ee were obtained by using **6a**, **13a** under optimal conditions.

^b Isolated yield.

^c Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H or OD-H).

^d Performed at -40°C.

³¹P NMRより**13a**は、(*S,S*)-**13a**と(*S,R*)-**13a**の平衡状態((*S,S*)-**13a** : (*S,R*)-**13a** = 1 : 2)にあることを確認している。尚、(*S,S*)-**13a**と(*S,R*)-**13a**の帰属は、別途合成した単離可能なナフチル-ピナフチル骨格を持つ(*S,S*)-**14a**および(*S,R*)-**14a**との比較により決定した。有機分子触媒**13a**のナフチル-フェニル骨格の軸回転の役割を明らかにするために、(*S,S*)-**14a**および(*S,R*)-**14a**を**3a**と**4b**とのaza-MBH反応に適用し、比較検討を行った。その結果、反応は、(*S,S*)-**14a** > **13a** > (*S,R*)-**14a**の順に速く、エナンチオ選択性は、**13a** > (*S,R*)-**14a** > (*S,S*)-**14a**の順に高かった(表5)。反応速度の差は、2位の酸性部位である

表5 酸-塩基型不斉有機分子触媒**13a**, **14a**, **15a-15c**を用いるaza-MBH反応

Entry	Organocatalyst	Time (h)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	(<i>S,S</i>)- 14a	108	88	41 (<i>S</i>)
2	13a	144	90	92 (<i>S</i>)
3	(<i>S,R</i>)- 14a	216	75	65 (<i>S</i>)
4 ^c	15a	144	NR	-
5 ^c	15b	86	5	63 (<i>S</i>)
6 ^c	15c	48	95	61 (<i>R</i>)

(*S,S*)-**14a** -11.54 ppm (³¹P NMR)
(*S,R*)-**14a** -9.76 ppm (³¹P NMR)
15a: R¹ = R² = Me
15b: R¹ = Me, R² = H
15c: R¹ = H, R² = Me

フェノール性ヒドロキシ基と塩基性部位であるホスフィノ基の水素結合による安定化が原因と考えられる。以上の結

果から我々は、図11に示すような触媒反応機構を提唱している。すなわち、より高い不斉収率でMannich反応を促進する(S,R)-form中間体IIからMannich反応により生じたIIIが、よりルイス塩基部位が逆Michael反応しやすい(S,S)-form中間体IVを経ることにより、生成物を与える機構である。尚、プレnstेटド酸部位である2,2'位フェノール性ヒドロキシ基の効果については、2位保護体15bには、活性がほとんど見られず、2'位保護体15cでは逆配置の生成物が得られることから、高エナンチオ選択性発現には、2つのプレnstेटド酸部位が必要であることが明らかとなっている。

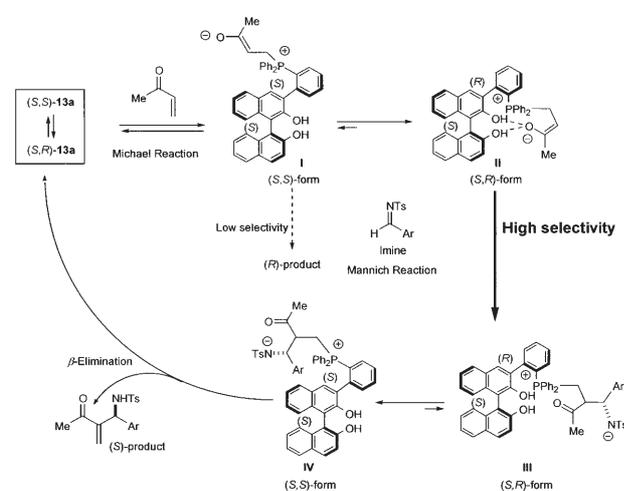


図11 酸-塩基型不斉有機分子触媒13aを用いるaza-MBH反応の推定反応機構

4. まとめ

以上のように、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物とイミンとの炭素-炭素結合形成反応であるaza-MBH反応に有効な酸-塩基型不斉有機分子触媒について、我々の二重活性化能を有する有機分子触媒の開発研究を中心に紹介した。二重活性化能を有する有機分子触媒は、適切な位置への酸-塩基性部位の固定化が重要であり、スペースのデザインや触媒分子内の水素結合によるコンホメーションの固定化により、触媒活性は飛躍的に高まる。本酸-塩基型不斉有機分子触媒の酸性部位、塩基性部位は、目的とする反応に合わせて選択可能であることからaza-MBH反応だけでなく、他の分子変換反応に応用可能な触媒も開発できると考えられる。触媒活性と分子構造の相関データを基に、より一般性の高い触媒の創製を目指して検討を進めている。

参考文献

- 1) a) P. Perlmutter, C.-C. Teo, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5951-5952; b) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8001-8062; c) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4653-4670; d) E. Ciganek, *Org. React.*, **1997**, 51, 201-350; e) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 811-892; f) Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jap.*, **2002**, 60, 2-14; g) P. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3049-3052; h) R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3689-3692; i) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16762-16763.
- 2) a) S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3103-3105; b) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4507-4510; c) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 1794-1802; d) D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2521-2524; e) M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.*, **2003**, 1310-1311; f) M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3790-3800; g) M. Shi, C.-Q. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1385-1391; h) M. Shi, L.-H. Chen, W.-D. Teng, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1781-1789; i) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1701-1708; j) M. Shi, G.-L. Zhao, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1205-1219; k) M. Shi, L.-H. Chen, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 77, 2105-2110; l) Y.-H. Liu, L.-H. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 973-979.
- 3) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10219-10220.
- 4) a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1236-1256; b) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1943-1946; c) H. Somei, Y. Asano, T. Yoshida, S. Takizawa, H. Yamataka, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1841-1844.
- 5) a) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3680-3681; b) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 578-583; c) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett*, **2006**, 761-765.

クリーンルーム内における化学汚染物質の連続分析

On-line monitoring of airborne molecular contaminants in clean room

横河電機株式会社 プロダクト事業センター 環境機器技術部 システム分析開発Gr 中川 直樹
Naoki Nakagawa

Development and Engineering Dept, Environmental & Analytical Products, Yokogawa Electric Corporation

1. はじめに

半導体デバイスの高集積化やフラットパネルディスプレイの大型化、精細化によって、クリーンルームに要求される空間清浄度のレベルは高まる一方である。今や微粒子だけでなく、pptレベル濃度 (ppt=一兆分の一) の空気中の分子状化学汚染物質 (AMC: Airborne Molecular Contaminant) による材料や装置の汚染問題が重視されるようになってきている。

このAMCの分類方法として、SEMI、SEMATECHにおいては、酸性物質 (Acids=A)、塩基性物質 (Bases=B)、凝縮性有機物質 (Condensables=C) およびドーパント (Dopant=D) としている。これに筆者は金属 (Metals=M) を加えたい。

ここでいう酸性物質 (A) は、フッ酸、塩酸、硝酸、硫酸などで腐食性を有する物質でメタル配線の腐食原因となる。塩基性物質 (B) はアンモニアやアミン類で化学増幅型レジストを使用した際のリソグラフィ工程でのTトップ現象、ウェハやレンズ、ミラー表面のヘイズ発生の原因となる。凝縮性有機物質 (C) はフタル酸エステル類によるゲート酸化膜の耐圧劣化、シロキサン類によるレンズ、ミラー汚染が知られている。ドーパント (D) としてはボロン、リンが挙げられ、電気特性異常の原因。そして金属 (M) としてはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられ接合リーク電流異常や酸化膜耐圧不良などの原因物質として報告されている。

これらのAMC対策として、クリーンルーム構成材料からのアウトガスの低減、ケミカルフィルタなどによる汚染物質の除去が行なわれている。そして、それらの除去状態を

検証する上でAMC測定が重要な技術要素となっている。

2. クリーンルームガスモニタCM505

一般的にAMC測定に際しては、目的成分に合致した手法で捕集し、これを分析する、という手順を踏む。捕集方法としては、溶液吸収法、拡散スクラバー法、ろ紙捕集法、サイクロン捕集法、固体吸着法などがあり、分析方法としては、イオンクロマトグラフ (IC) 法、ガスクロマトグラフ質量分析 (GC-MS) 法、誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 法などが挙げられる。

本稿では、捕集方法: 溶液吸収法、分析方法: イオンクロマトグラフ法を用いて、高感度、自動化を実現したクリーンルームガスモニタ (以下CM505と呼ぶ) を紹介する。図1にCM505の概観図を示す。



図1 クリーンルームガスモニタ (CM505)

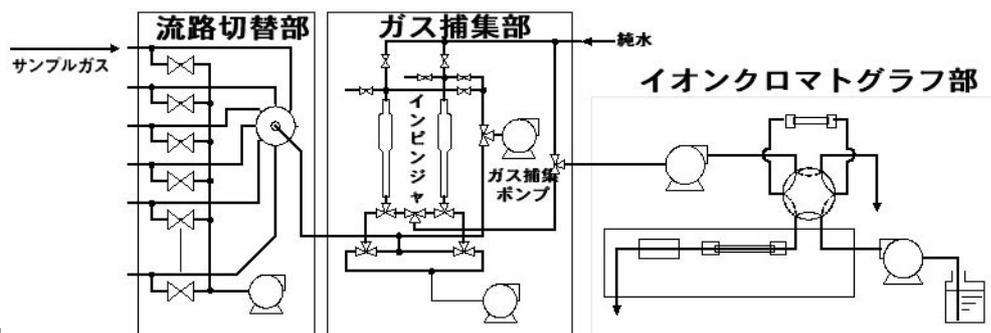


図2 CM505構成図

CM505の構成は、サンプルガスの流路を切り替える部分、ガスを超純水に吸収させる部分、イオンクロマトグラフ部分、ワークステーションによる操作・結果表示部分、の四つに分けることができる。図2にCM505構成図を示す。

流路切り換え部

流路切り換え装置は最大16流路の切り替えが可能で、そのサンプリングチューブは50mまで使用できる。アンモニアなど吸着性の大きな成分の測定では、チューブ長さを長くすると吸着の影響が生じる。この影響を避けるために、あらかじめ次回測定する流路を別ポンプ(ガス入替ポンプ)で吸引している。

ガス捕集部

全自動でガス捕集が行なえるようなインピンジャシステムを開発した。図3に概略を示す。

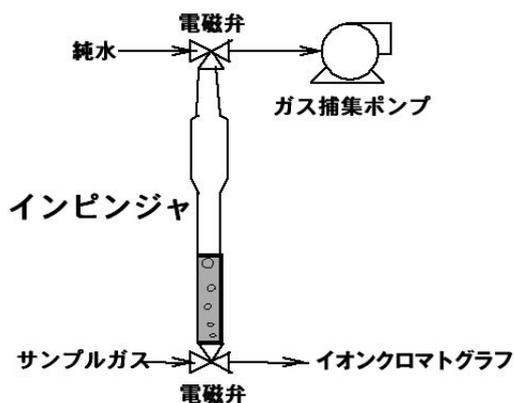


図3 インピンジャ概略図

コンタミネーションを極力避けるために、超純水をインピンジャ上方から入れ、ガスを下方から導入、吸収液をガスと同じ下方より排出する方式とした。

また、吸収液量を約10mLと従来の手分析時の数百

mLより極端に少なくし、かつ吸収液とインピンジャ壁面を共洗する液の全てをイオンクロマトグラフに導入することにより高感度化をも実現している。

さらに、長時間バブリングの際の吸収液蒸発に関しても、液量が少なくなると自動的に超純水補充が可能なシステムとしている。

イオンクロマトグラフ

イオンクロマトグラフとは高速液体クロマトグラフの一種であり、その名の通り、イオンを測定対象とした分離分析法である。分析するイオンと反対の電荷をもつイオン交換樹脂を充填したカラム内に、溶離液とサンプルを流すことにより、各成分のイオン親和力の差を利用し成分ごとに分離して、各イオン強度を導電率検出器で検出する方法である。

CM505においては、イオンクロマトグラフ法の中でもさらに高感度な濃縮法を用いている。この方法は濃縮カラムと呼ばれるトラップカラムを使用し、ガスを吸収させた吸収液の全量と、共洗い液を全て濃縮カラムに流す。これによりサンプルは濃縮カラムにより全てトラップされる。六方バルブを切り替えることで、トラップされたサンプルは溶離液により分離カラムへと導かれる。この方法を使用することにより、液濃度で数ng/Lレベルの非常に高感度な分析が可能となる。

操作部分

CM505の操作、運転状態の監視、結果の表示は全てパソコンにより行われる。

各サンプリング場所の濃度値はトレンドグラフにより表示され、汚染状態やケミカルフィルタの劣化状況が一目でわかる。また、濃度上下限設定があり、設定した値から外れた場合に濃度異常警報を出力する。

3. 分析結果

ガス濃度換算した値での各測定対象であるクロマトグラムを示す。

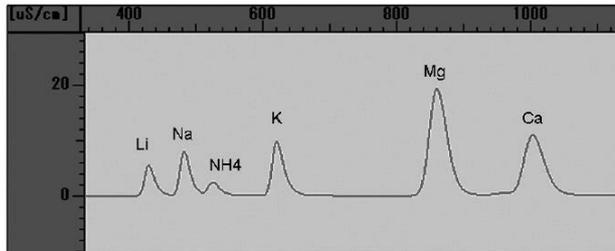


図4 陽イオンクロマトグラム Li、Na、NH₄、K、Mg、Ca

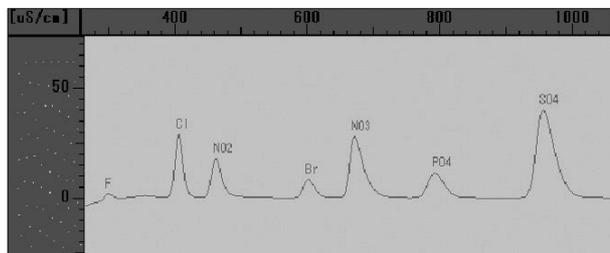


図5 陰イオンクロマトグラム Cl、NO₂、Br、NO₃、PO₄、SO₄

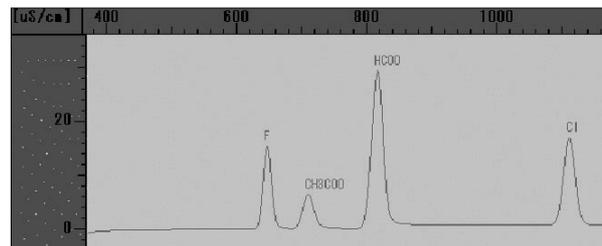


図6 陰イオンクロマトグラム F、酢酸、ギ酸、Cl

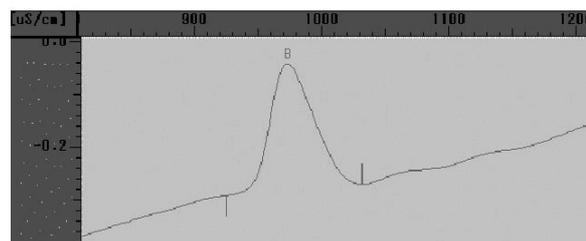


図7 ホウ素クロマトグラム ホウ酸

これらより、CM505で測定可能なAMC成分は次になる。

酸性物質(A) : F、Cl、NO₂、Br、NO₃、PO₄、SO₄

塩基性物質(B) : NH₃

凝縮性有機物質(C) : 酢酸、ギ酸

ドーパント(D) : B(ホウ酸)

金属(M) : Na、K、Mg、Ca

実際のクリーンルーム内ガス濃度推移の例を示す。

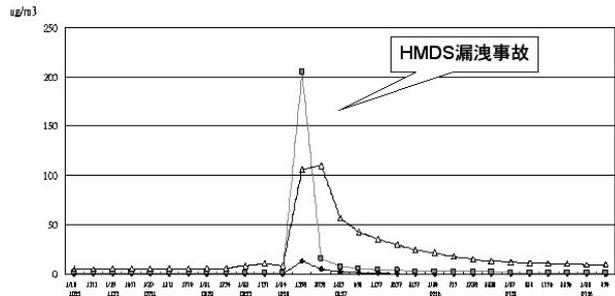


図8 NH₃濃度

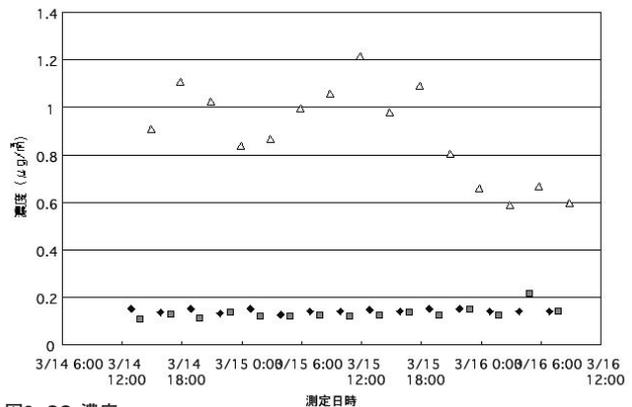


図9 SO₂濃度

図8においては、HMDS(ヘキサメチルジシラザン)漏洩事故がNH₃濃度上昇の引き金となっていることがよく分かる。フトリソグラフィ工程において、HMDSはウェハとレジストの密着性を向上させる目的でウェハ表面を親水性から疎水性に変えるために使用される薬液である。これは水分と反応することでNH₃ガスを発生させることが知られており、まさにこの反応を検知したものである。

図9においては、SO₂濃度はケミカルフィルタ設置場所では安定、設置していない場所では昼間が高く、夜間が低い推移を示している。この工場は幹線道路に面していることから、自動車からの排ガスが汚染原因と推測される。すなわち、昼夜の時間帯交通量の多少がクリーンルーム内SO₂濃度の高低につながり、前述の濃度推移を示すものと考えられる。

これらNH₃、SO₂ガスに関し、筆者らはμg/m³オーダのガスを発生させるための標準ガス発生装置を工夫し、低濃度ガスの再現性テストを行なった。標準ガス発生装置自体のばらつきを含めて、NH₃ガスの1.0μg/m³でCV値:3.5%、SO₂ガスの0.7μg/m³でCV値:1.6%の良い繰り返し性を得た。また、従来の手分析との相関も相関係数:0.99以上と良い相関を示した。結果を図10、11に示す。

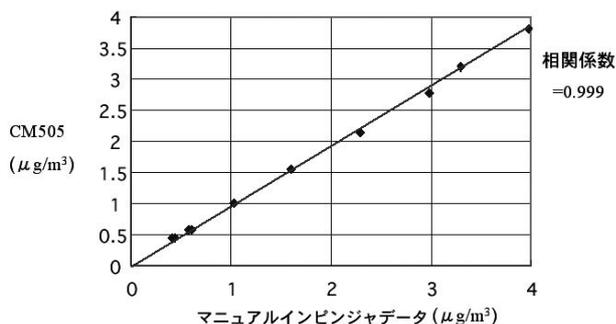


図10 マニュアルインピンジャとの相関(NH₃)

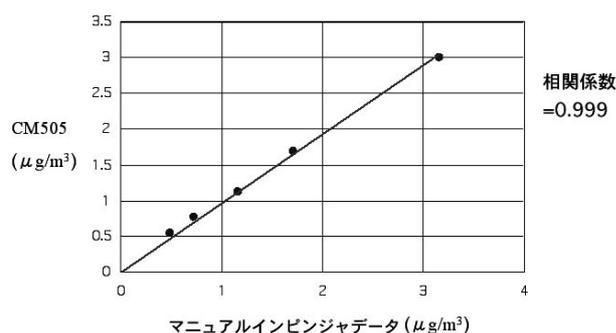


図11 マニュアルインピンジャとの相関(SO₂)

4. 測定値管理

CM505で得られた各点の濃度測定値や機器情報を工場管理システムに蓄積させることが可能である。これにより各工程での雰囲気濃度情報と製造ロット情報をリンクさせ、ロット管理や生産ラインへの情報フィードバックに有用となる。

このときは、雰囲気濃度以外に気温や湿度、静電気量などの周辺情報や試薬、ガスなどの材料ロット情報をも活用することでより歩留まり向上につながるデータベース構築が可能と考える。

管理イメージを図12に示す。

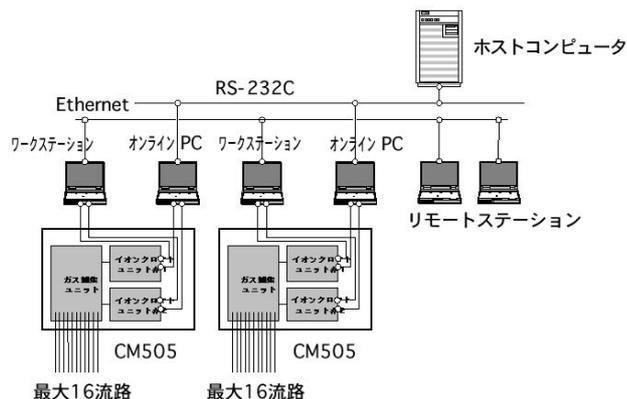


図12 測定値管理

5. まとめと今後の課題

CM505は非常に高感度なガスのモニタリング装置である。サンプルの捕集から分析まで自動的に行なわれるため、 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下のレベルでは取り除くのが非常に困難な、人が介在することによるコンタミネーションの問題を防ぐことができた。

微細化、高集積化の進展がめざましい半導体産業において要求される分析技術はより多種成分、低濃度へと高度なものに移行してきている。今後も次世代プロセスの清浄度評価に答えられるように、評価技術の改善を図り、電子産業の発展に貢献していきたい。

参考文献

- 1) 竹田菊男;化学汚染の評価分析技術、表面技術 vol.50, No.10, P41 (1999)
- 2) 岡田孝夫;クリーンルーム内で発生する分子状汚染物質対策、化学装置、9月号(2000)
- 3) 猪俣保、吉田隆司;クリーンルーム環境での粒子と無機ガス分析の現状と課題、空気洗浄、第39巻、第1号(2001)

<ガスモニター用 関連試薬>

製品番号	製品名	規格	包装	価格
14701-84	溶離液(1mmol/L 硝酸)	アンモニアモニター用	10L	¥ 9,500
38107-96	希釈用標準液(10mg NH ₄ ⁺ /L)	アンモニアモニター用	50mL	¥ 4,300
38108-96	希釈用標準液(1mg NH ₄ ⁺ /L)	アンモニアモニター用	100mL	¥ 4,500
37991-13	1mol/L 炭酸ナトリウム溶液	イオンクロマトグラフィー用	250mL	¥ 3,700
01856-96	陰イオン混合標準液IV F ⁻ :5mg/L, Cl ⁻ :10mg/L, NO ₂ ⁻ :15mg/L Br ⁻ :10mg/L, NO ₃ ⁻ :30mg/L, PO ₄ ³⁻ :30mg/L	イオンクロマトグラフィー用	50mL	¥ 5,500
38085-84	溶離液(4.5mmol/L 炭酸ナトリウム溶液)	ガスモニター用	10L	¥ 12,000

関東化学株式会社 試薬事業本部 試薬部
<http://www.kanto.co.jp>
 E-mail: reag-info@gms.kanto.co.jp
 電話 03-3639-8031

化学分析における基礎技術の重要性(6)

Importance of The Basic Technique on Chemical Analysis(6)

—不確かな試験方法とその工夫—

— Uncertainty in the Analysis Method and their countermeasures —

関東化学株式会社 検査部 井上 達也
TATSUYA INOUE

Inspection Dept., Kanto Chemical Co., Inc.

1. はじめに

近年、化学分析における機器の進歩と自動化は、着実にその速度を増している。しかし、試料全般の取り扱いについては、依然として試験技術者の経験によるところが多く、それが不確かさの算出にも大きく係わり、試験結果の信頼性も異なるという事態に及ぶことがある。試薬の分析では、各種分析技術の習得のみならず、試料となる薬品の特性や取り扱い方の習熟が信頼性向上のため重要な管理の課題になっている。

社会情勢の変化により、粒状水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムの国内製造業者が当社一社となり、供給の社会的責任の重みが増したこともあって、その試験方法の有効性の確保にはことさら配慮している。これらアルカリは、周知のとおり吸湿性が高いことに加え大気中の二酸化炭素を吸収しやすく、試験する際の取り扱い方には種々工夫が不可欠である。それら事例の紹介をはじめ、いくつかの分析手法について試料の取り扱い方を中心に、分析手法が抱える問題点とその解決の一助となる工夫について紹介する。

2. 粒状水酸化ナトリウムの純度測定時の試料の取り扱い方による影響

吸湿性の高い試料を試験する際、試料の秤量時の吸湿によりはかりの指示値がプラス方向に変化し続け、止まらないといった現象に悩まされている試験者も多いことと推察される。この現象は、試料が大気と接触する限り阻止することができない。最良の解決策は、湿度の影響を

除去したグローブボックス等の中で試料を取り扱うことであるが、実分析では作業性を極端に悪化させ現実的ではない。そこで簡易的に試料の秤量精度を向上させる工夫とその効果について粒状水酸化ナトリウムの純度試験を事例として紹介する。基本骨子は、薬包紙に包み込んで秤量することである。

- 1) 精密はかりに薬包紙を乗せ、秤量または風袋除去する。
- 2) 薬包紙をはかりからおろし、粒状の試料をその上に乗せ、直ちにおひねり状に包み込む。
- 3) それを精密はかりで秤量する。
- 4) ビーカー等に粒状試料を移し、薬包紙を少量の水で洗い、洗液を先のビーカーに移す。

きわめて単純な対策であるが、確実に効果が得られる。さらに滴定に至るまでも使用するビーカーの濡れと滴定前の試料溶解も試験精度に影響を及ぼす大きな要因となる。この3つの要因を変化させて試験を行なった結果を表1に示す。

表1 粒状水酸化ナトリウムの試験操作条件による純度及び炭酸塩の影響(1)

操作No.	試験日	秤量形態	ビーカー	事前溶解	NaOH%(n=5)		Na ₂ CO ₃ %(n=5)	
					平均値%	RSD%	平均値%	RSD%
1	A	ビーカー	乾燥	有り	98.062	0.008	0.190	23.19
2	A	ビーカー	乾燥	無し	98.068	0.003	0.091	3.67
3	A	薬包紙	乾燥	無し	98.161	0.009	0.075	11.90
3'	B	薬包紙	乾燥	無し	98.178	0.012	0.098	11.95
4	B	薬包紙	濡れ	無し	98.158	0.093	0.169	53.91

ここで秤量の形態として、前述の薬包紙を用いる方法とビーカーにフィルムでふたをする方法の二者を、そしてビーカーについては、完全に乾燥したものと洗浄後ラックで風乾中の濡れた状態のものを使用する二つの方法

を比較した。また事前溶解の影響をみるため、試料を溶解してから滴定した場合と溶解せずに滴定した場合を比較した。その結果をグラフ化して図1に示した。

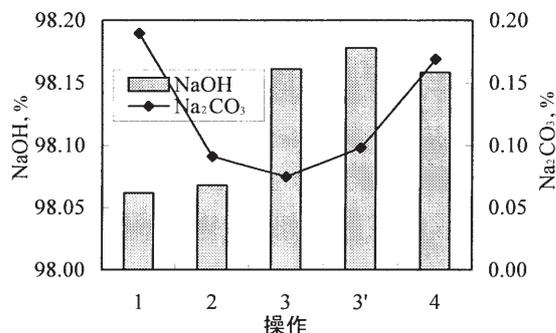


図1 粒状水酸化ナトリウムの試験操作条件による純度及び炭酸塩の影響(2)

薬包紙を用いた操作No.3及び3'では純度が高いことから、試料秤量時の吸湿による重量変化が試験結果に大きく影響していることがわかる。また、操作No.2, No.3及び3'では炭酸塩が低いことから、試料の事前溶解や濡れた器具の使用では、炭酸塩が高くなる傾向が現れている。先の号(No.198)でも述べたように、濃アルカリ溶液やアルカリ固体では二酸化炭素を吸収しにくい、試料を水に溶解することで二酸化炭素が吸収されやすくなる濃度領域に陥ることがわかる。また、pH電極同様に、ビーカーのガラス表面に薄く広がった水は、二酸化炭素を含んでいるため器具の乾燥状態の影響として試験結果に現れることになる。共通すり合わせ三角フラスコに乾燥窒素を通じて試料を採取しても、湿気はいつしか進入してしまう。また、現行市販されている超純水装置は性能が向上し、pH7に限りなく近い水を得ることができるが、誤って泡立てて採水すれば炭酸を含んだ水になり、今回のような分析ではその影響を受けることになる。なお、一連のデータは、メローム社製電位差滴定装置Titrandolにより求めた(塩化バリウム添加)。攪拌にはプロペラスクリューを使用しているが、外国製の自動滴定装置はこの方式が多く、日本製はマグネティック・スターラー方式が多い。滴定時の気泡の巻き込み及び使いやすさから、前者が優れていると感じることが多い。

掲載したデータは、もう一つの教訓を示している。RSDに注目すると偏りの影響を受けているにもかかわらず操作No.2が良好な結果となっている。熟練した試験者の操作は、自動化された計測器のシーケンスを上回る正確な繰り返し操作が可能である。そのため併行精度は良好

となり、その結果が正しいと錯覚を起こしてしまう。やはり試験条件を変化させ、頑健性、堅牢性等を評価することが重要である。ただし、試験は要求される精度によっては、上記のレベルの管理は必要ない場合もある。

3. 乾燥減量試験における静電気の影響

秤量操作で問題を起こす大きな要因として静電気の存在がある。最近になってやっと認識が広まり始めているが、十分な対処がされていない状況をよく目にするので、乾燥減量の試験を例に静電気の影響について事例を紹介する。

有機化合物の試料は、しばしば静電気を帯びる性質を有している。特に医薬品原薬などを微粉末とした場合には特にその影響が強くなる。表2のデータは、ある有機薬品の微粉末試料を、105℃で乾燥減量を試験した結果である。使用した精密はかりは、イオナイザーを装備したザルトリウス社製で、そのイオナイザーの効果を検証した。

表2 乾燥減量試験における静電気の影響

イオナイザー	乾燥前g	乾燥後g	乾燥減量%	判定
OFF	1.00726	1.00404	0.320	不適合
	1.01023	1.00773	0.247	不適合
	1.01222	1.00751	0.465	不適合
ON	1.00918	1.00887	0.031	適合
	1.01123	1.01089	0.034	適合
	1.00727	1.00697	0.030	適合

有機微粉末は、乾燥前から静電気を帯びていることが多いが、乾燥後ではさらに多くの静電気を帯びる。一方、静電気は秤量に対しマイナスに影響する。したがって、試料が乾燥前よりも多くの静電気を蓄えた場合、計測上軽くなったと誤認される。検証に用いた試料の乾燥減量の規格は0.2%以下であり、静電気の影響で判定さえも誤る結果を得てしまう。特に有機微粉末を多用する医薬品原薬の試験では注意が必要である。

筆者自身が静電気の影響を強く認識し始めて20年以上経過している。きっかけは、ふっ素樹脂製(PFA製)分解容器に有機微粉末を薬さじで入れようとした際、試料のほとんどが静電気の影響で容器の外に散らばってしまったことがあった。当初は、これを除去する機器もなく、静電気除去シートや刷毛で対応していた。現在、イオナイザーを装備した精密天秤や天秤台に置いて使用できるイオナイザーが市販され、当社でも両者を使用して静電

気対策をしている。

昨今、RoHS指令によりプラスチック類の金属、難燃性臭素化合物の分析頻度が多くなっているが、ここでも静電気の影響評価は重要である。特に試料がフィルム状の場合、多量の静電気を帯びていることが多い。秤量は、化学分析の基本でありこの部分で大きな誤差を取り込んでしまえば、以後の操作でいくら注意しても取り返しがつかないことになるので、静電気の影響にも配慮されたい。

4. 誘導結合プラズマ発光分析におけるマトリックスの影響

金属分析についても精度を追求していくと、多くの問題に遭遇するが、誘導結合プラズマ発光分析についていくつかの事例を述べる。

近年、電子部品の処理に混合薬品が用いられる傾向が強まっている。従来では、硫酸、硝酸、酢酸、りん酸等、主に鉱酸類を主とする比較的簡単な組み合わせの混酸が多用されていたが、現在では有機・無機化合物を多様に混合した複雑なマトリックスの試料が増加している。分析者側から見れば、不確かな要因が増大することになる。当然、このような新製品の試験方法の有効性も設計しなければならない。その最大の問題は、感度の増減効果と妨害の2点である。例えば過去のデータを解析し、どのような成分が増減に関与するかを知っておくことが重要である。それによって、どのような試験方法を適用するかを決定すれば、比較的短時間で試験方法を設計することができる。その後、必要に応じ妥当性確認を実施すれば、本格生産時にある程度信頼できる品質管理体制を引くことができる。

図2に各種試薬を分析した際の内標準の挙動を示した。ただしこのデータは、各試薬が測定に与える影響を確認するためにあえて収集したものではなく、通常業務のデータを再解析して得たものである。一連のデータは、誘導結合プラズマ発光分析装置(ハリアン社製Vista Pro/トーチ:アキシャル)で同じ条件で測定した空試験液と試料液に添加された内標準(イットリウム)の感度比(試料液の発光強度/空試験液の発光強度)を表したグラフである。

各試料は水で1%に希釈し、内標準を添加して測定したデータである。結晶水を有する試料の場合、結晶水を含めて1%としている。なお紙面の都合で約100種類のデータのうち、名称を表示できているものはごく一部であ

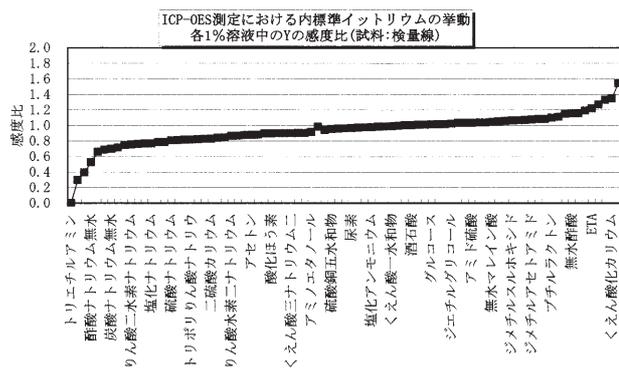


図2 内標準感度比に対するマトリックスの影響

ることをご理解いただきたい。図2から、マトリックスの影響がいかに大きいものであるかが良く分かる。ニトロリエタノールに至っては、1%溶液でプラズマが消えてしまうほどの影響を有している。他にも有機窒素化合物で同様の現象が起きており、いずれもプラズマの励起状態に窒素がダメージを与えているものと推察できる。前処理により、マトリックスの影響が除去できればよいが、それが不可能な場合、少なくとも内標準を使用した分析でその影響を評価し、必要な場合は別法に変えるか、さらに濃度を薄くするなどの処置を施すことが必要である。いずれにせよ掲載したデータは、一定の条件での測定結果であり、別の条件で測定すればまた異なった結果となる。

各試験所では多くのデータが所有されているが、日常業務に追われそれらを解析する時間が無いために、有効なデータが埋もれていることが多い。

測定波長については、最初から1波長で測定すると妨害を見逃すことがある。複雑なマトリックスの試料の場合、どこにどの程度の妨害が現れるか予測することが困難である。また、回収試験で100%に近い結果を得たとしても、試料側と添加側が共に同じ妨害を受けた場合には回収率が100%近くなることもあるため、その試験結果が必ずしも正しいとは限らない。このような場合、複数波長で測定しておけば、仮にいずれの波長において回収率が100%であっても、試料液の結果が異なる値を示すので、妨害の存在に気づくことができる。

5. イオンクロマトグラフィーにおける分離不足による影響

クロマトグラフィーでは、しばしば分離不足による誤った識別が問題になることがあるが、いくつかそのような事例を紹介する。

米国半導体分野のユーザーから、当社塩酸をウェハー処理に用いるとウェハー表面に塩化物イオンが残存するとの報告があった。試験方法がイオンクロマトグラフ法であること及び過酸化水素を共に使用しているという状況であったことから、以下に起因する分離不足による誤った識別を招いているものと経験上直感的に判断できた。その旨を現地法人経由で先方に伝えると興味深い知見だとの反応が返ってきた。この事例では、塩酸に含まれている微量の臭化物イオンが、過酸化水素により臭素酸イオンに変化し、分離度が不足したクロマトグラフにより塩化物イオンとして誤認されたものである。事実、臭素酸イオンと塩化物イオンの分離は大変難しく、臭素酸イオンを塩化物イオンとして取り違える事例がしばしば見受けられるので留意を要する。

このような理由もあって、当社より市販しているイオン混合標準液には、臭素酸イオンは含まれておらず、この事例のような塩化物イオンの分離不足に起因する問題を回避している。

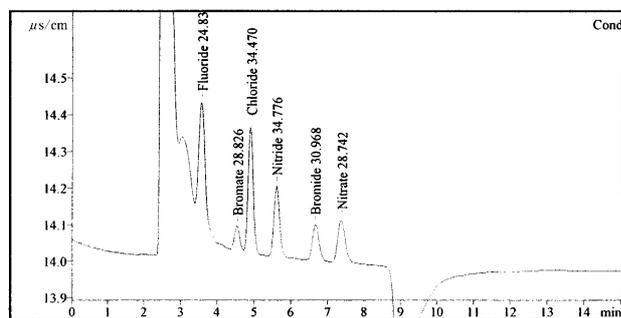


図3 くえん酸三カリウム(標準添加)のイオンクロマトグラム

図3は、試薬のくえん酸三カリウムに各種陰イオンを標準添加した試料のクロマトグラムである。臭素酸イオンと塩化物イオンは、非常に接近しており分離に留意を要することが理解いただけよう。もともと海水に起源を持つ化学薬品には、しばしば臭化物イオンが含まれていることがあるので、この点留意いただきたい。この外にも、硫酸イオンと亜硫酸イオンが条件によっては分離不足となり誤認されやすい。

このような問題の対処としては、分離能の高いカラムに変えるか、あるいはUV検出器など識別を容易にする方法により解決することができる。

同様に、過酸化物の存在も分析に強い影響を与えることが多い。例えば、過酸化水素水によるイオンを

加え、放置後にイオンクロマトグラフで測定すると、大部分の臭化物イオンが臭素酸イオンへ変化してしまう。図4にその様子を示す。

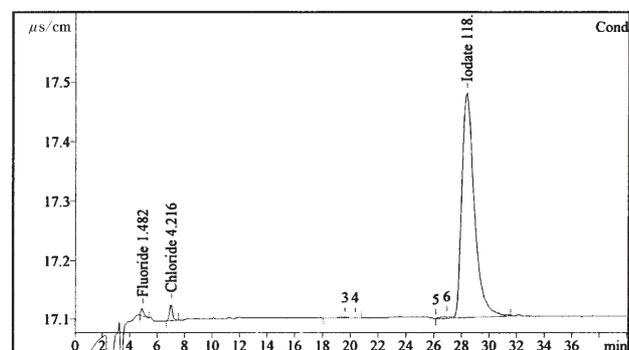


図4 過酸化水素水によるイオンを添加した後のクロマトグラム

類似の事例が身近にも存在する。飲料水の試験項目に臭素酸イオンが新たに追加されたが、その背景には原水のオゾン処理がある。即ち、原水中の臭化物イオンがオゾン酸化で臭素酸イオンへ変化するためであり、上述の過酸化水素の影響による事例と同じである。

そのほか、ジフェニルカルバジド法で6価クロムを測定する際でも、液性がアルカリ性で3価クロムと過酸化物が共存すると、3価クロムが6価クロムに変化することがある。例えば、ポリマーの重合開始剤として過酸化物が用いられていることがあるので、RoHS指令関連でポリマー中のクロムの分析を行うような場合など、若干の注意が必要であろう。

分析は、時として試料の起源を推定しなければ正しく解析できないことがあり、これら事例を参考にいただければ幸いです。

6. グッツアイト法ひ素試験における共存物質の影響

広く認知された試験においても問題が起きることがある。グッツアイト法は、JIS試薬、日本薬局方、食品添加物公定書等の公的規格として広く採用されているひ素の試験方法である。塩酸酸性下臭化カリウムと塩化すず(Ⅱ)でひ素を三価に還元した後、亜鉛末と塩酸の反応で発生する水素でひ素をアルシingasに変え、ジエチルジチオカルバミン酸銀または臭化水銀(Ⅱ)紙に吸収して、前者では吸光度法で、また後者では目視で比色する方法である。特に、臭化水銀(Ⅱ)紙法による場合では、実際には検体にひ素が存在しなくても、不適合の結果を与える場合がある。共存するアンチモンの妨害によるため

あるが、アンチモンもひ素と同様に反応してスチビングスを形成し、それをひ素として取り違えて検出されることがある。従って、この試験方法ではひ素が検出されたとしても、他の方法でも確認することをお勧めする。

分析に際し、その試験方法の弱点を理解しておくことが、誤ったデータを生み出さない予防処置の第一歩である。このような工夫は、試験方法の問題解決だけにとどまらず、精度管理や技能教育のためにも必要な配慮といえる。

7. 吸光光度法における精度管理の工夫

近年、紫外可視分光光度計にもダイオードアレイ検出器を搭載した機種が登場し、従来にも増して豊富な試験データが得られるようになってきた。古くより、分光光度計の波長の定期校正には、校正用光学フィルタや低圧水銀ランプ、重水素放電管の輝線が用いられてきた。図5は、モリブデン青吸光光度法によるけい素の測定例であるが、770nmと810nm付近に極大吸収がある。770nm付近の極大吸収はしばしば妨害が現れやすいので通常810nmの極大吸収が試験に選ばれる。しかし810 nm付近の吸収極大の測定に際しても、その前後の波長の吸収を測定し妨害がないことを確認して測定値の有効性の確保ができるよう工夫されてきた。最近の装置では、190~900 nmの間の測定域が数秒から数十秒と大変迅速に測定できるが、加えて波長の校正基準となる重水素放電管の輝線(656.1 nm)を同時に取り込むよう工夫され、測定ごとの波長の正確さが検証できるようになっている。図5は、16検体を重ね書きしたものであるが、輝線部分は極めて高い再現性を示している。

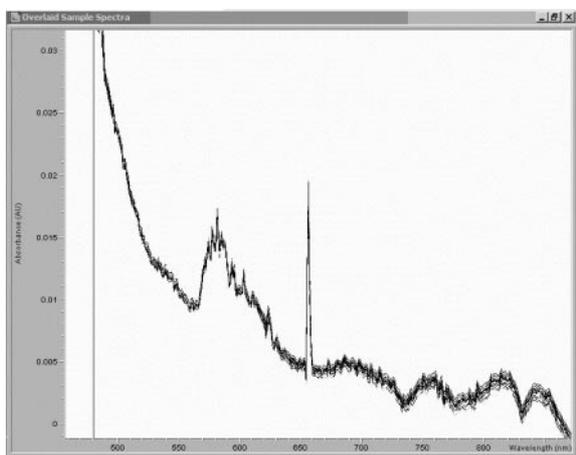


図5 重水素放電管の輝線を取り込んだスペクトル
(機種:Agilent 8453、50 mmセル)

このような分析自体、医薬品に関連しない方には馴染みがなく理解しにくいと思われるが、製造装置の洗浄バリデーションのため測定したものであるが、3日間にわたり試験を実施した。参考にその際の検量線データを次に示した。

表3 けいモリブデン青法検量線データ

Si濃度 mg/50mL	吸光度		
	A	B	C
0.000	0.000951	0.001706	0.001120
0.002	0.193963	0.194890	0.192447
0.004	0.385307	0.378520	0.377127
0.006	0.557680	0.564087	0.558817
0.008	0.753360	0.755737	0.752617
0.010	0.936150	0.932997	0.942460
相関係数	0.9999	0.9999	1.0000
傾き	93.237	93.208	93.841
y切片	0.00505	0.00528	0.00156

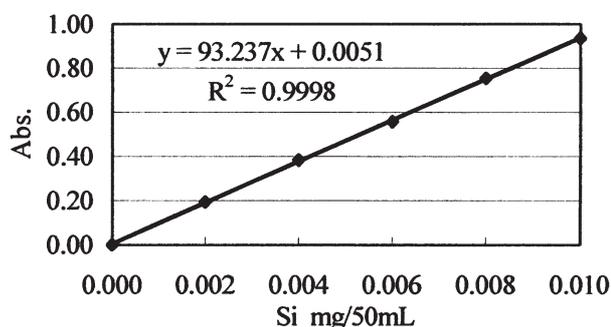


図6 けいモリブデン青法検量線

当試験室では、3日間にわたるA、B、Cの一連のデータをプロットしても、図6に示すように決定係数(R^2)0.9998を示す精度が維持できているが、多分に装置性能の向上が大きく寄与している。とはいえ、さすがに検量線のy切片の微妙な変化まではコントロールしきれていない。全ての試料の測定でこのように高い精度が可能ではないが、工夫のしどころで改善できることがまだまだあるかと思う。

フーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR)の世界に目を転じれば、装置に高純度メタンを校正基準として装備し、測定の都度、試料の測定波数を同時に校正する装置が登場している。今後の分析機器は、何らかの手段で測定毎の正確さを担保する方向に向かうことであろう。

8. 教育資料の収集にも工夫を

旋光度の測定では、多くの方が温度依存性に注意するよう指導されていることであろう。では“旋光度測定における波長の依存性は?”という素朴な疑問についてはいかがであろうか。手元に適切な妥当性を証明するデータがない、としてもうなずける。このような場合でも、最近ではインターネットを通じて多くの情報を集めることができる。

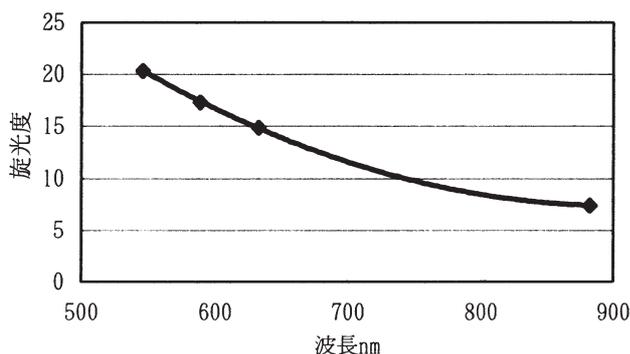


図7 スクロースの旋光度と波長の関係

例えば、NISTのホームページにアクセスして、旋光度の標準物質スクロースの情報を抽出し整理してみると、図7のようなグラフが作成できる。

この結果より、一般的にはナトリウムのD線の波長586nm付近の光が測定に用いられるが、用いる旋光計の光学的な精度によっても影響を受けることが推察できよう。

多くの分析者の方々と交流するなかで、筆者にもしばしば虚を突かれるような格好になることがあって、自分自身にとっても大変勉強になることがある。

インターネット上には試験技術の教育に使える情報もかなりあり、たとえば、分銅のトレーサビリティが知りたい場合、はかりを供給しているメーカーのホームページを探せば、各国が所有するキログラム原器の番号も知ることができる。その他分析機器の基礎理論、不確かさの算出方法、SPC管理等の品質管理技術、標準物質の情報、国際的な技能試験の開催情報など枚挙に暇がない。

9. おわりに

昨今、国際規格が試験の精度を明確にするよう要求することが増えている。ISO 17025による不確かさの見積もり以外にも、QS 9000 (ISO/TS 16949)でも測定システ

ム分析(MSA)の要求等がある。この場合では、評価判定として、「ゲージR&R」の解析を要求している。

$$TV = \sqrt{EV^2 + AV^2 + PV^2} = \sqrt{(R\&R)^2 + PV^2}$$
$$R\&R = \sqrt{EV^2 + AV^2}$$

(R&R: Repeatability & Reproducibility 繰返し性と再現性)

TV: Total Variation 測定値の全ばらつき

EV: Equipment Variation 測定機器によるばらつき

AV: Appraiser Variation 測定者によるばらつき

PV: Part Variation 被測定物のばらつき

$$\left[\frac{R\&R}{TV} \right] \times 100(\%)$$

R&RがTVの10%以下の場合 : 優良

R&RがTVの10%から30%の場合 : 可

R&RがTVの30%以上の場合 : 不可

試験の実施については、精度管理の要求がますます高まりつつあり、試験のプロセスのなかに含まれる不確かな要素の一つひとつに地道な配慮が望まれる。試験結果の有効性を高める手段として、また技術を伝承していく教育にも、こうした配慮の成果が十分に反映されるよう期待する。

触肢には感覚毛が密生しています。感覚毛の多くは、クモの巣に引っ掛かった獲物の震動を感知する“機械的受容器”として機能します。

視覚器は複眼構造を取りません。頭部中央、側面に計8個もありますが、いずれも単眼です。1個のレンズの下に視細胞の束があるといった、ひどく簡単なものです(図3)。また、頭胸部下側には4対の歩脚があります。

3. 出糸突起とクモの糸

クモの歩脚が出て来たついでに、クモの糸について少し説明しましょう。腹部末端の肛門付近に3対の出糸突起があり(図4のa)、それらの突起先端には数百個の吐糸管が開口しています(図4のb)。それらの吐糸管は分泌腺と連絡していて、タンパク質に富んだ粘液物質を放出します。

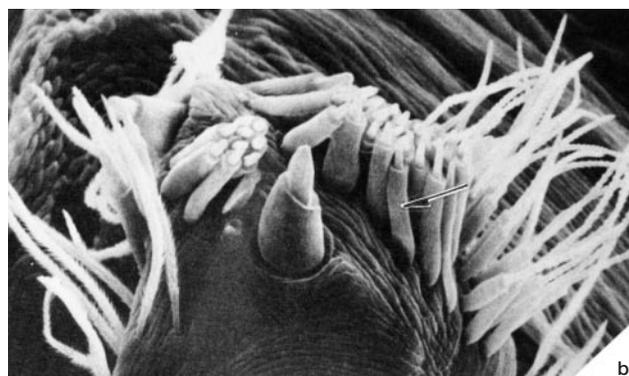
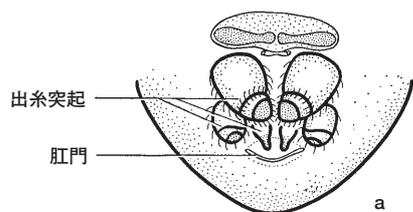


図4 クモの出糸突起と吐糸管。aは腹部末端にある3対の出糸突起を示す。bは出糸突起先端にある吐糸管群(矢印)を示す電子顕微鏡像(R.F.フェリックスによる)

それが空気に触れると、たちまち糸になります(図5のa)。この吐き出された細かい糸が何百本も絡み合って、丈夫な糸になるという訳です(図5のb)。

糸の表面に粘着物質が等間隔で付着しています。クモはどうして自分の糸にくっつかないのでしょうか。実は巣の縦糸には粘着物質がありません。クモは粘着物質のある横糸に触れないように、巧みに縦糸を伝って巣の上を移動するので、自分の糸にくっつかないという訳です。

クモの糸が化石として残ることは極めて稀です。バルト

海沿岸に面したポーランド北部やバルト3国では、海岸の小石の間に美しい鉛色をしたコハクが転がっています。それは今から約5,400万年前(第三紀始新世初期)のもので、波の浸蝕作用によってコハクを含む地層が削られ、海岸に打ち上げられたものです。

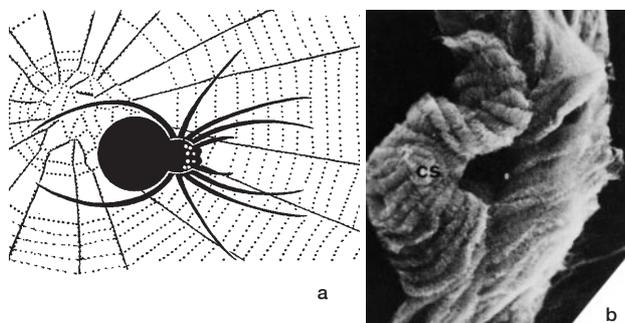


図5 クモの巣と糸。aはクモの巣。縦糸には粘着物質が無い。点線は横糸。bはクモの糸の電子顕微鏡像。無数の細かい繊維の撚糸からなっていることが分かる(R.F.フェリックスによる)

それらのコハクの中に、当時の森林に生息していた昆虫やゴキブリ、クモ類が封じ込められています(図6)。この“バルトのコハク”は学術的にも大変貴重なものです。



図6 バルトのコハク中に保存されていた5400万年前のクモ。aはゾダリッドの仲間、bはマスティグサの1種。大きさは両種とも6ミリメートル前後である。cはフィティプスの仲間。これは俗にジャンピング・スパイダーと呼ばれているもの。写真は頭部正前の拡大像(72倍)。独特の大形の目を持つ(W.ホワイトシャットとW.ウィッチャードによる)

驚いたことに、コハクの内部にクモの糸ばかりか(図7のa,b)、粘着性の糸に絡まったアリまで、当時そのままの姿で保存されています。その様子は現生のクモ類の生態と何ら変わる所がありません。

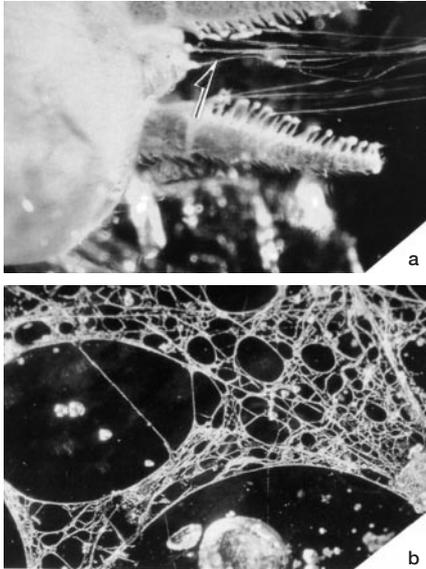


図7 バルトのコハク中に保存されていたクモの糸。aは出糸突起先端の吐糸管から放出される微細な糸(矢印)を捕えた光学顕微鏡像(25倍)。bはクモの捕虫網の一部(6倍)。(W.ホワイトシャットとW.ヴィッチャードによる)

すくむような恐怖感を与えます(図9)。そんなことから、タランチュラは猛毒の恐るべき殺人グモという伝説(?)が生まれたのでしょう。

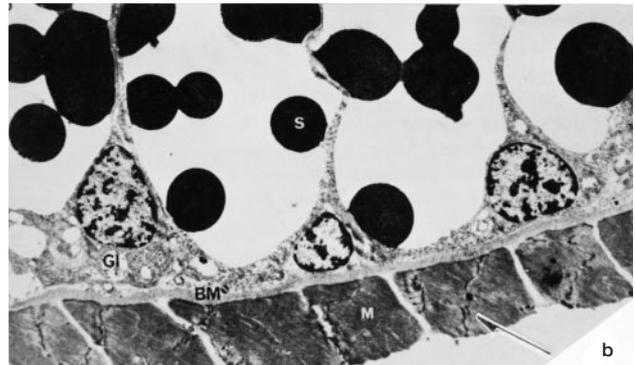
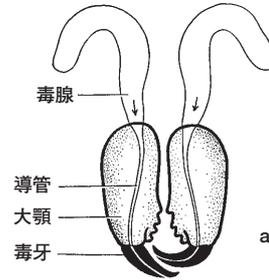


図8 クモの毒腺。aは頭胸部内側に位置する毒腺から、毒液が大顎内を縦走する導管を経て、毒牙に流入する様子を示す(矢印)。bは毒腺横断面の電子顕微鏡像。矢印は毒腺周囲を取り巻く筋繊維。黒色顆粒は毒素を含んだ分泌物(R.F.フェリックスによる)

4. 大顎と毒腺

クモは肉食動物ですが、獲物をムシャムシャと食べるようなことはありません。クモ独特の摂餌法について御紹介する前に、顎の仕組みを説明しましょう。

頭胸部前端から1対の突起が外方に伸び出しています。それは上顎に相当し、その先端に鋭い牙を備えています。それらを総称して大顎と呼びます。一方、下顎は獲物を保持する役目をします。

大顎先端の牙中央を細い導管が走り、それは毒液の通路となっています。毒腺は頭胸部内側に収納されていて、楕円形の腺体を筋繊維が取り巻いています(図8)。この筋繊維はリズムカルに収縮し、導管を介して毒液を獲物の体に注ぎ込む際の、優れた動力装置となっています。

クモは巣に引っ掛かってもがく獲物の振動を触肢によって感知し、スルスルと獲物に接近して、相手の体に毒液を注入するという訳です。皆さんご存知のタランチュラ(リコサ・タランチュラ)は、毒グモの代表とみなされています。

ところが、タランチュラの毒腺はひどく小型で、大顎の窪みに収まっているにすぎません。毒液の力も他の毒グモに比べて、特別に強力ということもありません。タランチュラは超大形のクモで、全身毛に覆われた姿は、人に身の

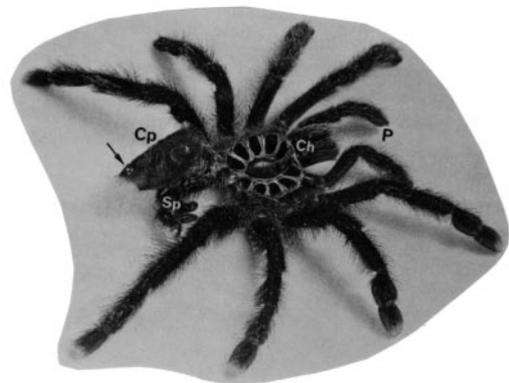


図9 人類の嫌われものタランチュラ。写真は脱皮中の若い個体(右側が前方)。成体では体長8センチメートル前後ある。ヨーロッパ南部に生息する(R.F.フェリックスによる)

さて、クモの毒液は神経と筋肉の結合部を破壊します。その結果、筋運動が阻害され、獲物の動きが止まってしまう。人が毒グモに襲われ、死亡することがあります。それは言うまでもなく、毒液によって呼吸筋が麻痺するからです。そんなことから、クモの毒液は神経毒のカテゴリーに入れられています。

目下、全世界のクモは4万種ほどです。でも、人命に係わるような毒グモは30種前後といったところでは

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達 (16) レオポルド・グメリン

Scientists and Engineers in German Stamps (16). Leopold Gmelin

筑波大学名誉教授 原田 馨
KAORU HARADA

Professor Emeritus, University of Tsukuba.



L. グメリン(ハイデルベルク大学化学教授)誕生200年記念切手。
1988年、ドイツ連邦共和国発行。

レオポルド・グメリン

レオポルド・グメリン (Leopold Gmelin, 1788-1853)、ドイツの化学者。

L. グメリンはバーデン・ヴュルテンベルグ州テュービンゲンから輩出された有名な科学者の家系の一人である。父はゲッチンゲン大学の医学、化学教授のヨハン・F. グメリン (J. F. Gmelin, 1748-1804) で、彼の二番目の息子として、ゲッチンゲン (Göttingen) のホスピタル通りにあるヨハンの住居と研究室を兼ねたゲッチンゲン大学の官舎で生まれた。後年この建物は化学教育が盛んになると共に次々と増築が繰り返され、やがてヴェーラーハウスと呼ばれるようになったが、その理由は後述によるものである。

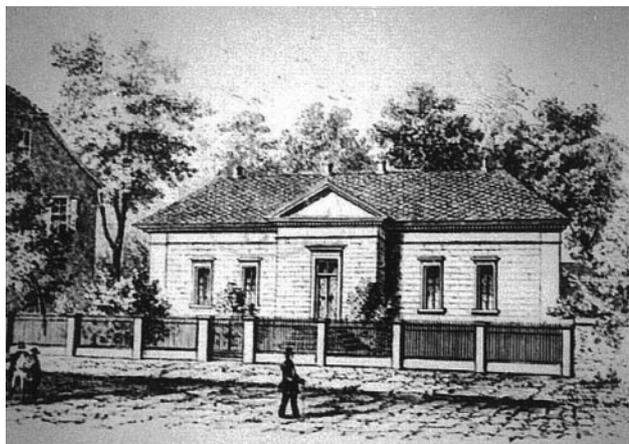
L. グメリンはテュービンゲン、ゲッチンゲン、ミュンヘン大学で化学、医学、数学を学びハイデルベルク大学に落ち着いたが、この間の一年間を、クロム元素の発見者であるパリのヴォークラン (L. N. Vauquelin, 1763-1829) のもとで過ごし、1817年ハイデルベルク大学の最初の化学の正教授 (Full Professor) となった。彼は1851年に引退するまでの34年間この地位にあった。

L. グメリンは教育においても、研究においても一流であったが、多くの化学者に強い印象を与えたのは、1817年に出版された化学事典 (Handbuch der anorganischen Chemie) であり、この書物の初版は3巻よりなる。このようなハンドブックを作ろうとする流れはその後もドイツの学界に続いている。L. グメリンはラボアジエの化学革命の後、未だ整理されていない種々の化学知識から確実な知識を選び、化学を体系づけた功績は大であった。このハンドブックは版を重ねるごとに改訂された。グメリンはこの書物を完全なものにするために大きな努力を払った。1843年に出版された第4版は9巻よりなり、多くの情報が加えられていた。このような化学文献の検索には、有機化合物におけるバイルシュタイン (Beilstein) のハンド

ブックと同じく、次第に歴史的使命を終えつつあるように思われる。世の中はコンピューターの時代となり、ブック型の辞書、事典の時代は終り、書齋での脇役となりつつある。間もなくこれらの書籍をはじめ、情報(インフォメーション)に関するものは殆どすべてコンピューターが関連することになるだろう。

ゲッチンゲン大学の化学教授で、尿素の無生物的生成に成功し、またアルミニウム元素の発見者でもあるF. ヴェーラー(Friedrich Wohler, 1800-1882)は、L. グメリンの学生でもあったが、後に父ヨハン・F. グメリンの後任教授となり、このゲッチンゲン大学の官舎に46年間住み、そしてまたテルペン化学の創始者O. ヴァルラハ等も住み、研究を行っていた。やがてこの建物はF. ヴェーラーの高名さから、その名を冠して人々からヴェーラーハウスと呼ばれるようになった。

L. グメリンの名と一緒に住んだ父の名や、他の研究者の名と共に記念板に掲げられている。



初期のヴェーラー研究所。左端の建物がヴェーラーハウス。

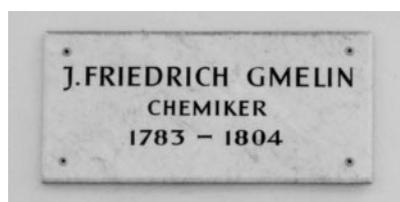


現存するヴェーラーハウス。現在は化学ではなく別の研究所になっている。ここに、L.グメリン、F.ヴェーラー、O.ヴァルラハ等かつての著名入居者の記念版が掲げられている。

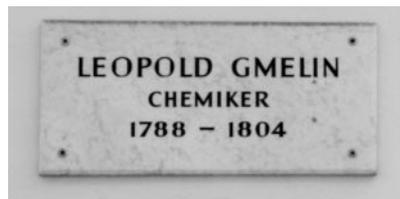
グメリンは食物の消化について研究し、またフェロシアン化カリウム(赤血塩)、タウリンを発見し胆汁色素に対するグメリン試験法を見出した。彼は化学物質の命名法にも貢献したが、ケトン、エステルと云う一般名称はグメリンの命名によるものである。

L. グメリンの墓はハイデルベルクの山墓地にあり、淡色の砂岩の墓石で大分風化を受けているが山墓地の中でも最も古い墓石の一つに属するだろう。

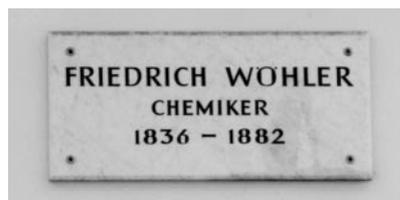
※本稿に掲載の写真は、全て著者の撮影によるものである。



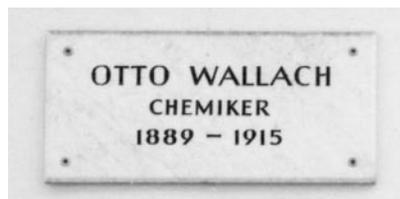
L. グメリンの父、ヨハン・F. グメリンはゲッチンゲン大学で医学と化学を教えた。古い時代には化学は医学に属するものと考えられた。



L. グメリンはゲッチンゲンの父の化学研究室兼官舎(ヴェーラーハウス)で生まれ、比較的早く化学、医学、数学学習の旅を終え、29才(1817年)にはハイデルベルク大学の正教授となった。



F. ヴェーラーの時代に化学教室兼官舎(ヴェーラーハウス)は新しくなり、以後化学教育が盛んになると共に増築が繰り返された。



1889年にはテルペン化学を創始したO. ヴァルラハがヴェーラーハウスに入居した。ヴァルラハ入居以後化学のみならず他の学科の者もヴェーラーハウスに入居した。

ゲッチンゲン大学化学教授の官舎(ヴェーラーハウス)の記念板。記念板に表示されている年号が、それぞれの入居期間。

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(16) レオポルド・グメリン



若き日のL. グメリン。



ハイデルベルク市のL. グメリンの住居あとの記念板。



加齢したL. グメリン。



ハイデルベルクの山墓地にあるL. グメリンの墓。

表紙写真

キバナヤマオダマキ(黄花山苧環) キンポウゲ科

山で良く見かけるヤマオダマキは普通がく片が青紫色ですが、がく片も花弁と同じ淡黄色のものをキバナヤマオダマキと呼んで区別しています。撮影場所はハケ岳、赤岳鉱泉を目指して北沢を登り、大同心が良く見える岩の位置にひとかたまりとなっていて咲いていました。上高地あたりでは、青紫色よりこの黄色のオダマキの方が多いと言われていました。

(写真・文 北原)

編集後記

新年あけましておめでとうございます。弊誌ケミカルタイムズにご寄稿いただきました著者の皆様、そして読者の皆様には、さぞかし良いお正月をお過ごしになられたことと存じます。輝かしい新年を皆様と一緒に迎えることができましたことに心より感謝申し上げます。

ケミカルタイムズは、季刊誌として年に4回、毎回約1万部を皆様にお届けしておりますが、快くご執筆をお引き受け頂きました著者の皆様や、

読者の皆様からの多数の暖かいお言葉にも励まされ、今年も無事に新年を迎えることができました。編集委員一同、皆様のご愛読にお応えできるよう、猛進を讃える亥年の良き例えの如く、編集活動に勤しむ覚悟でございます。ご愛読のお申し込み、ご意見、ご希望など皆様からのお声を心よりお待ち申し上げます。

本年もご愛顧のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。
古藤 薫 記



関東化学株式会社

〒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
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>
編集責任者 古藤 薫 平成19年1月1日 発行