

和歌山県工業技術センター

# 研究報告

REPORTS OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY CENTER OF  
WAKAYAMA PREFECTURE



WINTEC

未来に結ぶ技術の架け橋

令和5年度



## 研究報告発刊にあたって

和歌山県工業技術センターでは、研究紀要として「研究報告」を毎年1回発行し、当センター研究員を中心に行った研究の成果を皆様に御報告しています。

本年度については、平成24年度から令和4年度までの研究のうち、6報を掲載しています。これらの研究内容が、少しでも皆様方のお役に立つことを願っています。

なお、平成31年4月にセンター内の組織を再編し、部名の見直しを行ってまいりました。本誌に掲載している部名は、現在の部名となっておりますので、御了承ください。

### 参考

令和4年度に当センターで実施した研究事業は、以下のとおりです。これらの研究概要については、「令和4年度 業務年報」（令和5年11月発行）を御参照ください。

#### ・ 県事業

地域産業活性化促進事業 18件、コア技術確立事業 3件、一般共同研究 2件、農林水産業競争力アップ技術開発事業 2件

#### ・ その他事業

農林水産研究推進事業委託プロジェクト研究（農林水産省）1件、成長型中小企業等研究開発支援事業（経済産業省）1件、環境対応革開発実用化事業（特定非営利活動法人 日本皮革技術協会）1件、公益財団法人松籟科学技術振興財団 研究助成事業1件、公益財団法人水産無脊椎動物研究所 研究助成事業1件、一般財団法人内藤泰春科学技術振興財団 研究助成事業1件

#### ・ 企業からの依頼による研究 5件

本誌について、御意見、御質問等がある場合には、次の問合せ先まで気軽にお問合せください。

問合せ先 和歌山県工業技術センター 企画総務部 企画調整課  
〒649-6261 和歌山市小倉 60 番地  
電 話：(073) 477-1271  
ファックス：(073) 477-2880  
ウェブサイト：<https://www.wakayama-kg.jp/>

(ウェブサイトにおいて、本誌のカラー版や「業務年報」等の刊行物を公開しています。)



## 目次

1	気相重合導電性高分子のパターニング技術の開発	森 岳志、森 智博	1
2	ダブルチャンバー方式電気加熱気化法を用いた 誘導結合プラズマ質量分析による鉄の高感度分析	大崎秀介、松本明弘	5
3	近赤外吸収スペクトルによるポリウレタンの劣化評価	大崎秀介、宮崎 崇	7
4	2D-LC システムを利用したクロマトピークの高分離	大崎秀介、増田 剛	10
5	イタドリ根茎の有効利用について 藤原麻紀子、大楠剛司、笠松隆二、林 知仁、森 めぐみ、宮井一行		14
6	マイクロリアクターを活用した4-クロロニトロベンゼンの芳香族求核置換反応 森 一、西山靖浩、藤井 亮		17



# 気相重合導電性高分子のパターニング技術の開発

(化学技術部) 森 岳志、森 智博

## 要 旨

ポリエチレングリコール系ブロックコポリマー(PEG-PPG-PEG)を含有させたアクリル硬化膜上に気相重合した導電性高分子(PEDOT)は著しく導電性が低下する。XPS、NMR 解析により、この現象は PEG-PPG-PEG により PEDOT の重合が阻害されていることが要因とわかった。解析結果をもとに、気相重合及びパターニングを最適化し、有機 EL 素子を作製した結果、任意の文字の発光を確認することができた。

### 1. 緒言

リアルタイムで体の情報を送信、記録できるウェアラブルデバイスなどフレキシブルな電子機器の要素技術において、柔軟で伸縮性があり、そして曲げることのできる導電基板の開発は実用化に向けて重要な位置付けとなっている。現在広く使用されているITO(Indium tin oxide)は、表示デバイスなどの電極として非常に優れた化合物であるが、固く脆いため上記のウェアラブルに求められる性能を満たすことは困難である。そこで筆者らは ITO 代替として導電性高分子、poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT)に着目し、フレキシブル電極を目指した基礎研究に取り組んできた。

PEDOTはPETなど樹脂基板との密着性が期待でき、電子基板のフレキシブル化には非常に適している。一方で電極として利用するためにはパターン形成が非常に重要となってくる。しかしながら PEDOT は不溶なため加工性に乏しいことが電極パターン形成の課題となっている。これまで加工方法として、例えばインクジェット印刷技術の利用が考えられているが、その分解能はせいぜい 20 $\mu$ m程度であり、微細なパターンニングを実現するためにはより精密なプリンターの開発が必要となる<sup>1)</sup>。またレーザー加工では、非常に微細な加工が可能であるが、樹脂基板を用いた場合、基板を残して PEDOT 層のみ削ることは容易ではなく、さらに電極を積層していく場合は難易度が高くなることが考えられる<sup>2)</sup>。このようにいずれの方法も一長一短であり、より簡便なパターンニング方法の提案が望まれている。

筆者らはこれまでの研究で、アクリル硬化膜上に導電性高分子である PEDOT を成膜すると、シート抵抗が約 10,000 倍に増加し、導電性が著しく低下する現象を見出した。この結果から、アクリル硬化膜をフォトリソグラフィでパターンニングし、その上に PEDOT を成膜すれば電極パターンを形成できると考えた。しかし

ながら、導電性が低下する原因を明確にすることができず、微細なパターンニングを制御するためには解決しなければいけない課題となっている。そこで本研究では導電性低下のメカニズムについて多角的に分析及び解析を行い、パターンニング条件を最適化し、パターンニングした電極でEL素子を試作した結果について報告する。

### 2. 実験方法

パターン形成は、図1に示す方法で行った。硬化モノマーに使用した Pentaerythritol propoxylate triacrylate (PEPTA)の構造を図2に示す。また成膜用

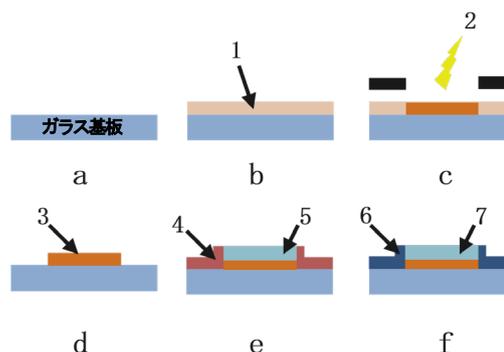


図1 パターン形成

1. アクリルモノマー
2. 光
3. アクリル硬化膜
4. 鉄触媒層(ガラス上)
5. 鉄触媒層(アクリル硬化膜上)
6. 導電部
7. 非導電部

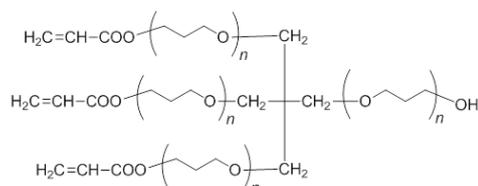


図2 PEPTAの構造

の溶液は硬化モノマーに poly(ethylene glycol) (PEG) と poly(propylene glycol) (PPG) のブロックコポリマー (PEG-PPG-PEG) 及び光開始剤 Irgacure819 を含有させてメタノール溶液として調製した (PEPTA : PEG-PPG-PEG : Irgacure819 = 30 : 61 : 9 (wt%))。

硬化モノマーの成膜は、以下の手順で実施した。まず、モノマー溶液を 70°C に温めた基板の上にスピコート (4,000rpm, 加速時間 5s, 動作時間 60s) で塗布した後 (図 1b)、デシケータに入れロータリーポンプで約 1 分脱気を行った。硬化は、波長 300~400nm の紫外線を 35°C、窒素雰囲気下で 2~5 分間照射することで行った (図 1c)。パターンニングを行う時は、フォトマスクを用いて照射した。硬化後はエタノールで洗浄して乾燥させた (図 1d)。気相重合は、過去の文献を参考にを行った<sup>3-5)</sup>。一方触媒溶液として、鉄触媒 Iron(III) p-toluenesulfonate hexahydrate (Fe(III) Tos) (16wt%) に、PEG-PPG-PEG (15wt%) を添加したエタノール溶液を調製した。アクリル硬化膜が成膜された基板の上にスピコート (1,000rpm, 30s) で触媒溶液を塗布した (図 1e)。その後、速やかにモノマーの 3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT) と一緒にデシケータに入れ、30~45°C に保ち  $3.3 \times 10^3 \sim 2.13 \times 10^4$  Pa に減圧して重合を行った (図 1f)。

アクリル硬化膜及び PEDOT 膜の膜厚はレーザー顕微

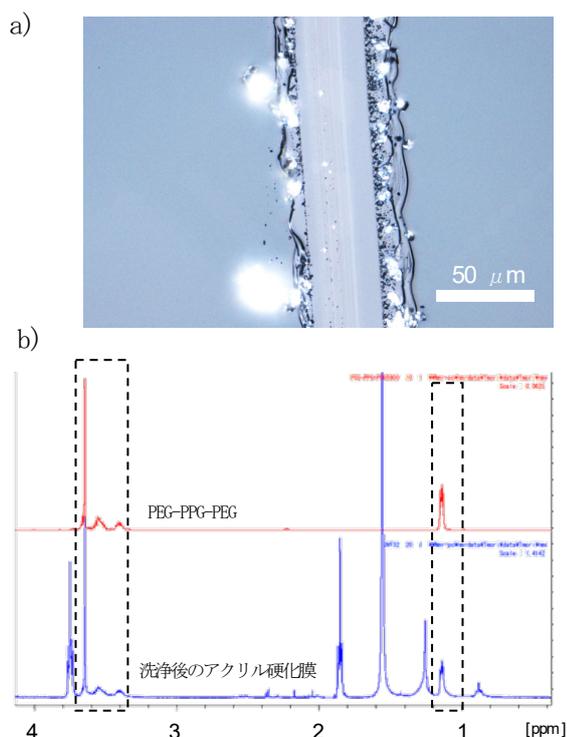


図3 a) 洗浄後のアクリル硬化膜の画像 (上面から)  
b) 硬化後の膜と PEG-PPG-PEG の <sup>1</sup>H NMR チャート

鏡 OLS4000 (オリンパス (株) 製) を用いて、膜をピンセットで削って段差測定を行った。<sup>1</sup>H NMR は AVANCE III HD 400 (Bruker 製) を用いて解析した。膜表面の化学結合状態については X 線光電子分光法 (Al Kα) により分析した。

### 3. 結果と考察

まず得られたアクリル硬化膜 (図 1d) をレーザー顕微鏡で観察した結果を図 3a に示す。洗浄後のアクリル硬化膜の膜厚は約 0.8 μm で、膜の状態はわずかにオイル状であった。そのため未硬化のモノマーまたは PEG-PPG-PEG が含まれていると考えられた。膜に含まれている物質を調べるため溶解成分の NMR 測定を行った結果を図 3b に示す。解析の結果、アクリル由来のピークは確認できなかったことから、未硬化モノマーは含まれていないとわかった。一方 1.1 ppm と 3.3~3.5 ppm あたりに特徴的なピークが見られた。これらのピークは PEG-PPG-PEG と一致したため、エタノール洗浄後のアクリル硬化膜は PEG-PPG-PEG を含有していると考えられる。

次にこのアクリル硬化膜を用いて気相重合を行った。得られた膜を調べると、アクリル硬化膜上に導電

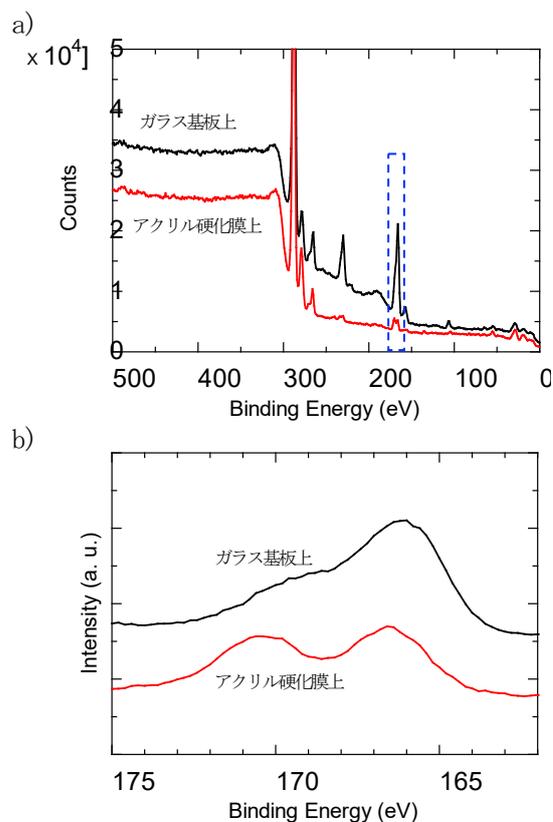


図4 PEDOT 膜の XPS スペクトル  
a) ワイドスキャン b) ナROWSキャン

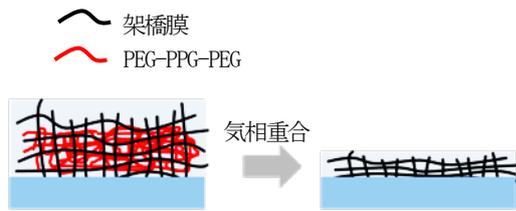


図5 アクリル硬化膜の膜厚減少イメージ

性が低いPEDOT膜が薄く成膜されていた。導電性が低下したアクリル硬化膜上のPEDOT膜(約 $1 \times 10^6 \Omega/\square$ 以上)とガラス上の導電性が高いPEDOT膜(約 $500 \Omega/\square$ )の表面の状態を比較するため、XPS(日本電子(株)製)により化学結合状態を調べた(図4)。これまでの研究から、 $170\text{eV}$ あたりのピークはトルエンスルホン酸の $S(2p)$ に、 $166\text{eV}$ あたりはPEDOTの $S(2p)$ に由来していることが報告されている<sup>9)</sup>。図4の結果から、アクリル硬化膜上に成膜したPEDOTではガラス上に成膜したものと比較して、いずれの $S(2p)$ のピークも非常に小さくなっている。またトルエンスルホン酸とPEDOTの $S(2p)$ ピークを比較すると、アクリル硬化膜上PEDOTではほぼ同じ大きさに対して、ガラス上PEDOTではPEDOTの $S(2p)$ ピークが大きくなっている。このことからアクリル硬化膜上PEDOTでは重合が進まず、均一なPEDOT膜が形成されていないことが示唆された。

さらに気相重合後の基板を洗浄し、その膜厚を測定したところ、全体の膜厚が気相重合前の約半分になっていることがわかった。この膜厚の減少は、未架橋成分であるPEG-PPG-PEGのブリードアウトに起因すると考えられ、図5に示したとおり、気相重合時にPEG-PPG-PEGが膜外に除去され、硬化膜洗浄後は架橋膜だけが残存していると推察された。

続いて気相重合時にPEG-PPG-PEGがアクリル硬化膜から除去される原因を調べるため、アクリル硬化膜上に触媒を塗布した後、モノマーのEDOT無しで気相重合条件下に置いた。気相重合後エタノール洗浄してから膜厚を測定すると、同様に約半分( $0.7\mu\text{m} \rightarrow 0.3\mu\text{m}$ )になった。さらにアクリル硬化膜上に触媒を塗布後、大気下で17分間置くだけでも膜厚の減少( $0.7\mu\text{m} \rightarrow 0.2\mu\text{m}$ )が見られた。この結果から、触媒溶液が原因でPEG-PPG-PEGが除去されると推察された。

以上の結果から、導電性が低下するメカニズムを図6aのように考えた。まず触媒層及びアクリル硬化膜をそれぞれPEG-PPG-PEG溶液とした場合、触媒層は溶質(鉄触媒)を含む濃い液、アクリル硬化膜は溶質を含まない薄い液と考えることができる。すなわち、硬化膜が半透膜の役割を果たし、PEG-PPG-PEGが触媒層側へ浸透していく(①)。その結果、触媒層の鉄触媒の濃度が薄くなり、気相重合反応の進行が遅くなる(②)。

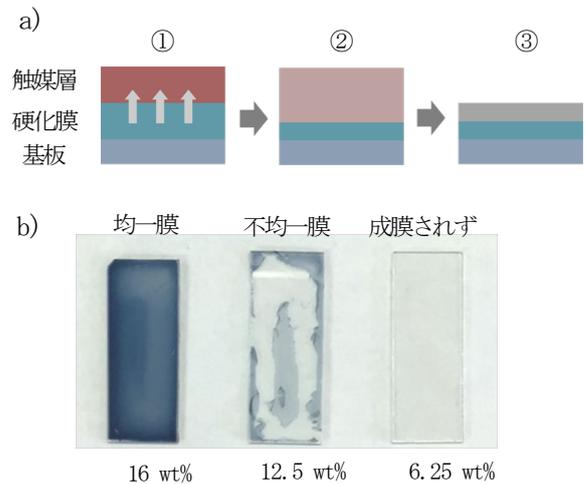


図6 a) 導電性低下のメカニズム  
b) 鉄触媒の濃度による気相重合膜の違い

そのため導電性が低いオリゴマーができる。さらにこのオリゴマーは、気相重合後の洗浄により除去され、導電性の低い膜が少しだけ残ることになる(③)。このメカニズムを確認するため、次のような再現実験を行った。

触媒溶液中の鉄触媒の濃度を、 $16\text{wt}\%$ 、 $12.5\text{wt}\%$ そして $6.25\text{wt}\%$ となるように調製した。これら調製した触媒溶液を使用して気相重合を行った結果を図6bに示す。考察したメカニズムの通り、鉄触媒の濃度が小さくなることで均一な膜が成膜されない、または重合反応が進行していないという結果となった。

最後に、実験方法に記載の触媒溶液及びアクリル硬化膜組成を用いてパターンニングを行い、この有機EL素子(glass/PEDOT(気相重合)/PEDOT:PSS/MEH-PPV/LiF

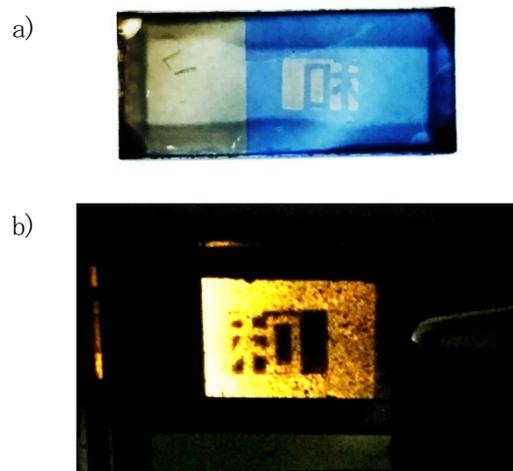


図7 a) “和”をパターンニングしたPEDOT膜(EL発光はガラス基板側から確認するため、パターン面は文字を逆にした)  
b) パターンニングしたPEDOT基板を用いてのEL発光の様子

/A1)を作製した。図7に示すように、パターン通りの発光を確認することができ、電子デバイス基板への応用が期待できる。

#### 4. まとめ

本研究ではPEDOTの導電性低下の理由を解析した結果、PEG-PPG-PEGがアクリル硬化膜中から触媒層側へ浸透し、鉄触媒の濃度が小さくなっていることがわかった。このことが気相重合を遅らせ、導電性が低い膜を形成していると考察した。この考察結果を踏まえ、電子デバイスへの応用を考え、パターンニングした基板を用いて実際に有機ELを作製したところ、約5Vから発光を確認できた。一方で、本研究で実施した手法によるパターンニングでは気相重合を遅らせることは可能であるが、触媒は失活せず存在しているため重合時間

を長くすることで導電性が高いPEDOTが成膜されてしまい、パターンニングができない。そこで今後の改良としては、鉄触媒を完全に失活させる物質をPEG-PPG-PEGの代わりに用いることが考えられる。この方法では完全に重合を停止でき、精度の高いパターンニングが可能となると予想される。

#### 参考文献

- 1) de Gans, B.-J. *et al.*, *Adv. Mater.*, **2004**, *16*, 203-213.
- 2) Lee, K. K.C. *et al.*, *Adv. Mater.*, **2012**, *24*, 1243-1246.
- 3) Fabretto, M. V. *et al.*, *Chem. Mater.*, **2012**, *24*, 3998-4003.
- 4) Takano, T. *et al.*, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 3859-3865.
- 5) Winther-Jensen, B. *et al.*, *Macromolecules*, **2004**, *37*, 4538-4543.
- 6) Bubnova, O. *et al.*, *Nat. Mater.*, **2011**, *10*, 429-433.

# ダブルチャンバー方式電気加熱気化法を用いた誘導結合プラズマ質量分析による鉄の高感度分析

(化学技術部) 大崎秀介、松本明弘

## 要 旨

試料気化部に石英製のインナーチャンバーを装着した電気加熱気化(ETV)装置を誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)に接続し、鉄の高感度分析について検討を行った。その結果、ETV 気化温度を 2,600℃、ETV のキャリアガス流量を 0.2L/min.、ICP-MS のキャリアガス流量を 0.1L/min. と設定することで、1~100 $\mu$ g/L の濃度範囲において良好な検量線が得られた。また実試料において僅か 10 $\mu$ L の試料量で、河川水などに含まれる  $\mu$ g/L オーダーの鉄を定量することができた。

## 1. 緒言

電子製品に関連する部材やその原材料に対し、高機能化や製品性能の維持を目的とした「高純度化」が求められている。特に、樹脂原料のように製造プロセスの川上に位置する化成品は、製造工程から混入しやすいアルカリ金属や遷移金属に対して厳密な濃度管理が要求される。そのため、より迅速で高感度な微量金属分析法の確立が望まれている。

電気加熱気化(ETV)法は、電気的に高熱を発生させることで、金属元素を気化させ検出部に導入する手法であり、原子スペクトル分析において優れた検出感度を得ることができる。我々は、試料導入効率と再現性を向上させることを目的とし、試料気化部に石英製のインナーチャンバーを装着したダブルチャンバー方式 ETV 装置(図1)を用い、ICP 発光分光法による微量元素の高感度分析を試みてきた<sup>1,2)</sup>。今回、この ETV 装置を、ICP 発光分光分析装置よりも高感度分析が可能な誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)に接続し、鉄の高感度分析について検討を行ったので報告する。

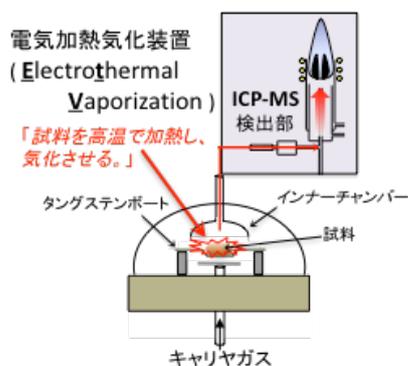


図1 ダブルチャンバー方式ETV装置の概略図

## 2. 実験方法

ICP-MS(7500cx, Agilent 製)のメイクアップガス流

表1 各装置の測定条件

ICP-MS		ETV	
RF power	1.5kW	乾燥温度	90 °C (110s)
Sampler cone	nickel	気化温度	1,000~2,900°C (1s)
Skimmer cone	nickel	洗浄温度	1,200~3,000°C (1s)
Plasma gas	15 L/min.	Carrier gas [H <sub>2</sub> (7%)-Ar]	0.1~0.5L/ min.
Carrier gas	0.1~0.5L/min.		

入口に、テフロンチューブを用いて ETV 装置(RH-20, 洛陽技研(株)製)を接続し、種々の測定を行った。具体的には、ETV 装置のタングステンポート上に試料溶液 10 $\mu$ L を注入し、乾燥温度を経て試料気化温度まで加熱することで、目的元素である鉄を ICP-MS に導入した。また、導入された鉄は、コリジョン・リアクションセル(CRC)を H<sub>2</sub>モードとし、質量数 56 (<sup>56</sup>Fe)を時間分析することで測定した。各装置の測定条件を表1に記す。

鉄の標準溶液は、富士フイルム和光純薬(株)製の原子吸光用標準液(1,000mg/L)を純水で希釈することで調製した。また、実試料として Nation Metrology Institute of Japan(NMIJ)の認証標準物質である河川水(NMIJ CRM7201-a, NMIJ CRM7202-a)及び European Reference Materials(ERM)の認証標準物質である Hard Drinking Water(ERM-CA010a)を用いた。

## 3. 結果と考察

### 3. 1 最適条件と検量線

はじめに、分析感度に大きく影響すると思われる各装置の測定条件(ETVの気化温度、ETVのキャリアガス流量、ICP-MSのキャリアガス流量)に対する最適条件を検討した(図2)。鉄の標準溶液(100 $\mu$ g/L)を 10 $\mu$ L 添加し、諸条件において検出された鉄のピーク面積をプロットした結果、ETVの気化温度を 2,600℃、ETV

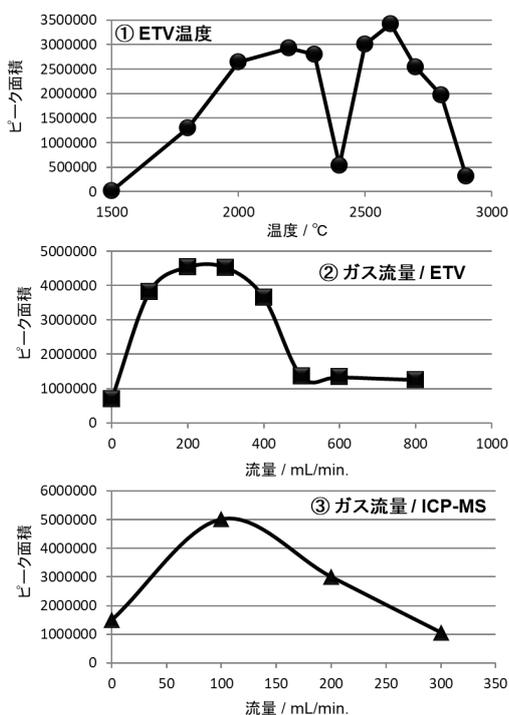


図2 各条件における鉄のピーク面積

①ETV気化温度 ②ETVガス流量 ③ICP-MSキャリアガス流量

のキャリアガス流量を0.2L/min.、ICP-MSのキャリアガス流量を0.1L/min.と設定することで、最も効果的に鉄を検出することが確認された。

なお、鉄の沸点は2,863°Cであることが知られているが、今回の検討ではその沸点未満の温度でピーク面積が最大化している(図2①)。これは、装置の設定温度と試料が加熱されるタングステンボート上の加熱温度に誤差が生じているためと考えられる。また、2,400°Cの設定温度においてピーク面積の極端な減少が確認されている。これは、タングステンボート上の鉄が何らかの要因でタングステンとの合金を形成するなどして、気化できなかったため

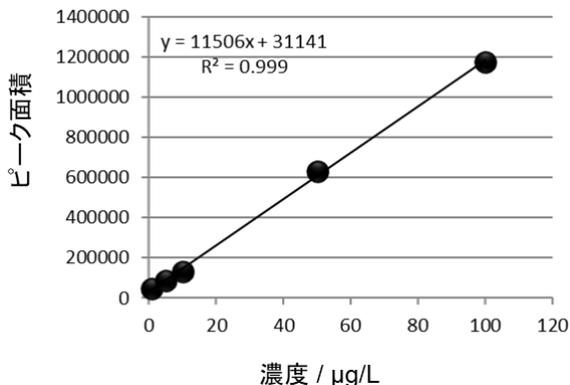


図3 ETV-ICP-MSを用いた鉄に対する検量線

あると考えられるが、詳細は定かではない。

次に、上記の測定条件において、鉄標準溶液の濃度変化に対するピーク面積をプロットすることで検量線を作成した(図3)。その結果、1~100µg/Lの濃度範囲で良好な検量線が得られ( $R^2=0.999$ ,  $3\sigma=0.1\mu\text{g/L}$ )、10µLと極少量の試料量でも鉄に対して高い検出感度を示すことが確認された。

### 3. 2 実試料(認証標準物質)に対する定量

本法の実試料への適応を確認するために、河川水などの水試料に対する鉄の定量を試みた。測定試料として、鉄濃度が既知である3種の認証標準物質を用いた(NMIJ CRM7201-a、NMIJ CRM7202-a及びERM-CA010a)。

各試料における定量値、および認証値に対する回収率を表2に示す。今回選択した3種の試料において得られた鉄の定量値は、それぞれ認証値に近い値となり、本法により良好な回収率で鉄を定量することが可能であることが確認された。

表2 実試料における定量値、認証値及び回収率

試料 <sup>a</sup>	定量値 <sup>b</sup>	認証値 <sup>b</sup>	回収率/%
1. 河川水(無添加)	2.1 ± 0.5	2.02 ± 0.14	104
2. 河川水(添加)	29.2 ± 2.8	30.1 ± 0.9	97
3. Hard Drinking Water <sup>c</sup>	216 ± 32	236 ± 6	92

a 1. NMIJ CRM7201-a 2. NMIJ CRM7202-a 3. ERM-CA010a

b µg/kg

c 10倍希釈した試料を測定

### 4. まとめ

ダブルチャンバー方式 ETV 装置を ICP-MS に接続し、鉄に対する高感度分析について検討を行った。その結果、諸条件を最適化することで1~100µg/Lの濃度範囲において良好な検量線が得られ、僅か10µLの試料量で、河川水などに含まれるµg/Lオーダーの鉄を定量することが可能であった。

### 参考文献

- 1) 松本明弘、大崎秀介、小畑俊嗣、大下裕司、山下哲司、橋本文寿、内原博 *BUNSEKI KAGAKU*, **2009**, *58*, 393-397.
- 2) 橋本文寿、内原博、大下裕司、山下哲司、大崎秀介、松本明弘、小畑俊嗣 *BUNSEKI KAGAKU*, **2010**, *59*, 4 11-414.
- 3) Matsumoto, A.; Osaki, O.; Kobata, T.; Hashimoto, B.; Uchihara, H., *Microchem. J.*, **2010**, *95*, 85-89.

# 近赤外吸収スペクトルによるポリウレタンの劣化評価

(化学技術部) 大崎秀介  
(地域資源活用部) 宮崎 崇

## 要 旨

劣化度の異なるポリウレタンの NIR スペクトルに対して多変量解析(回帰分析)を行い、その劣化度に対する予測モデルを作成した。劣化促進試験での暴露時間が短い範囲と、暴露時間が長い範囲に分けることで、良好な相関を示す予測モデルを作成することができた。また、FT-IR 測定の結果から、加水分解の進行に由来する NIR スペクトル変化が一因となり、劣化度の予測モデルの構築が可能となっていることが示唆された。

### 1. 緒言

樹脂製品は劣化の進行に応じて力学物性等が変化するため、その劣化度が製品性能に大きな影響を与える。また、SDGs の概念普及により長寿命製品が求められている中、製品に使用されている樹脂の劣化度を評価する不良解析等のニーズが増している。しかしながら、樹脂製品の劣化が進行し力学物性に変化が現れても、非破壊による種々の分析による測定値からその進行を判断することが難しいのが現状である。また、力学物性に变化が生じる前の初期段階の劣化を判断することも既存の分析法では困難な場合がある。

一方、近赤外吸収(NIR)スペクトルなどの測定データに対して多変量解析を行うことで、これまで判断できなかった樹脂の初期段階の劣化を判断することが可能であることが新澤等により報告されている<sup>1)</sup>。ここでは劣化度の異なるポリプロピレンの NIR スペクトルを解析することで、初期状態の劣化度を評価している。

本研究では、汎用樹脂の一つであり、県内企業の製品にも使用されているポリウレタンを対象試料とし、樹脂の劣化度を容易に判断する評価方法の構築を目的に検討を行った。具体的には、劣化度の異なるポリウレタンの NIR スペクトルに対して多変量解析(回帰分析)を行い、劣化時間に対する予測モデルの構築を試みた。

### 2. 実験方法

#### 2.1 測定試料

食品搬送用ベルトに用いられるエステル系ポリウレタンシートを測定試料として用いた。

#### 2.2 劣化促進試験

測定試料(厚さ約3mm)を50×100mm程度に裁断し、人工汗液ジャングル試験により劣化促進試験を実施した。ガラス製のデシケーターに5倍濃度の人工汗液(塩化ナトリウム 4g、リン酸二ナトリウム 4g、酢酸 2.5g、水 89.5g)を加え、試料が直接人工汗液に触れな

いように吊るして密閉した。その後、デシケーターを恒温器に入れ、70°Cで一定の期間(2h, 4h, 10h, 20h, 30h, 50h, 70h, 4日, 5日, 6日, 7日, 9日)人工汗液の飽和蒸気に暴露させた。

#### 2.3 分光分析

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分光光度計:FT-IR(IR Prestige-21, (株)島津製作所製)を用いて、一回反射型全反射(ATR)法により測定した。NIR スペクトルは、紫外可視近赤外分光光度計(UV-2550, (株)島津製作所製)を用いて、反射法により測定した。

#### 2.4 多変量解析(回帰分析)

劣化促進試験の暴露時間を目的変数、各サンプルから得られる NIR スペクトルの情報を説明変数とした回帰分析(OPLS)を行い、試料の劣化度と NIR スペクトルの相関(予測モデル)を検証した。解析には多変量データ解析ソフト SIMCA17(インフォコム(株)製)を用いた。

### 3. 結果と考察

#### 3.1 FT-IRによる加水分解の評価

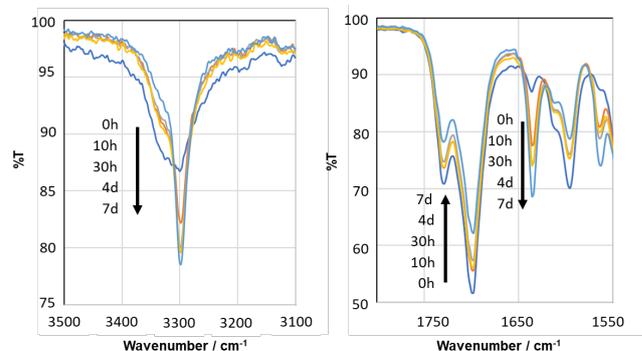


図1 ポリウレタンのFT-IR スペクトル

劣化促進試験(人工汗液ジャングル試験)に供したポリウレタンの加水分解の進行を確認するため、試料表面のFT-IR スペクトルを測定した。ポリウレタンの加水分解に関わる、水酸基、アミノ基及びアミド結合等に由来するピークの変化を確認したところ、劣化促進時間に応じて、アミノ基の-NH 結合に由来する  $3,300\text{cm}^{-1}$  付近のピーク強度が増加し、アミド結合のカルボニル基に由来する  $1,700\text{cm}^{-1}$  付近のピーク強度が減少した(図1)。このことから、劣化促進試験によりポリウレタンの加水分解が進行していることが確認された。

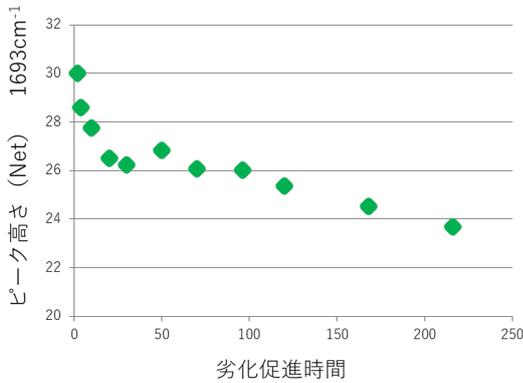


図2 FT-IR スペクトルにおける、劣化促進時間に対するピーク強度( $1,693\text{cm}^{-1}$ )の変化

また、アミド結合のカルボニル基に由来するピーク強度の経時変化を確認するため、当該ピークのピークトップに当たる  $1,693\text{cm}^{-1}$  におけるベースラインからのピーク高さを劣化促進時間に対してプロットした(図2)。その結果、劣化促進時間が短い範囲では急激にピーク強度が変化し、およそ 50 時間以降では比較的緩やかな変化を示すことが確認され、加水分解が暴露時間に応じて比例的に進行していないことが示唆された。

### 3. 2 NIR スペクトルによる劣化度の予測モデル

劣化度の異なるポリウレタンシート of NIR スペクトル(図3)に対して回帰分析を行い、劣化促進試験の暴

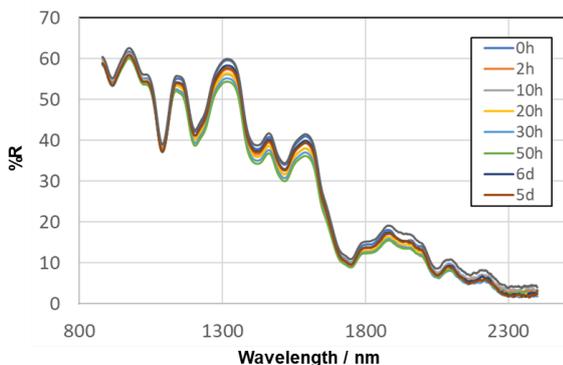


図3 劣化度の異なるポリウレタンシート of NIR スペクトル

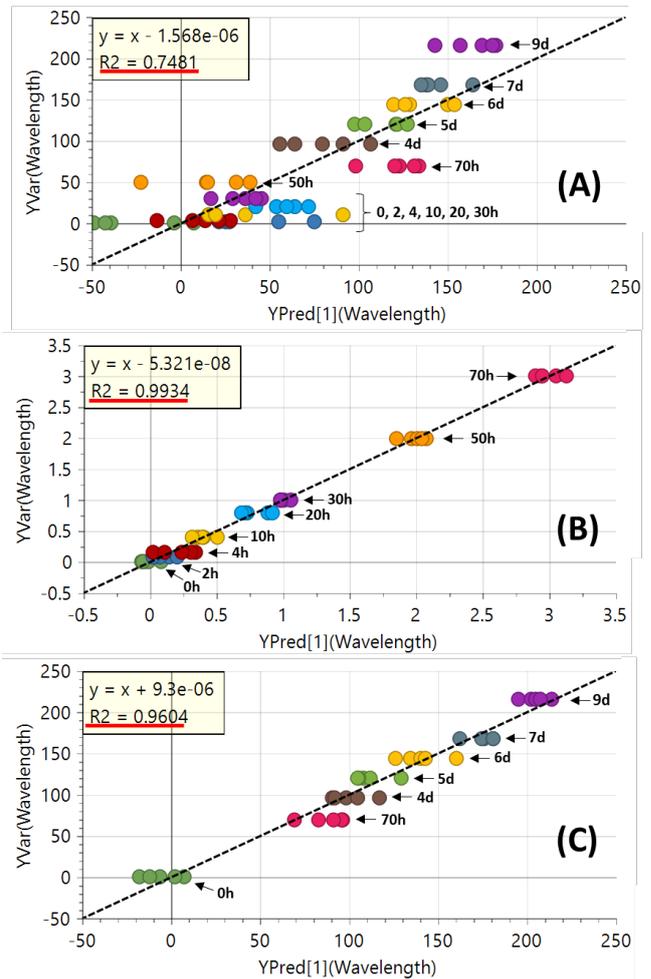


図4 劣化度の予測モデル

(A) 0h~9日 (B) 0h~70h (C) 70h~9日(0hを含む)

露時間が0h から9日までのデータを用いた予測モデルを作成した(図4 (A))。図中の横軸は予測値を、縦軸は実測値を示しているが、予測値と実測値のばらつきが大きく、決定係数 $R^2$ 値は「0.7481」と予測モデルとしての精度は低いものであった。

図2に示すように、今回用いた測定試料については、劣化促進試験の暴露時間が初期には急激に加水分解が進み、その後進行が緩やかになることが確認されている。そのため、図4 (B)及び(C)に示すように、予測モデルに供するデータを劣化促進試験での暴露時間が短い0h から70h までと、暴露時間が長い70h から9日までの期間(0h を含む)に分けて解析したところ、それぞれ良好な決定係数の予測モデルを作成することができた( $R^2:0.9934(0h\sim70h)$ 、 $0.9604(70h\sim9日(0h\text{を含む}))$ )。この結果は、暴露時間とNIR スペクトル間の相関が、加水分解によるものだけとは限らないが、その一因になっていると言え、条件を適切に設定することでポリウレタンの劣化度に対する予測モデルの構築が可能であることを示唆された。

#### 4. まとめ

劣化度の異なるポリウレタンのNIR スペクトルに対して多変量解析(回帰分析)を行い、その劣化度に対する予測モデルを作成した。劣化促進試験での暴露時間が短い範囲と、暴露時間が長い範囲に分けることで、良好な相関を示す予測モデルを作成することができた。また、FT-IR 測定の結果から、加水分解の進行に由来するNIR スペクトル変化が一因となり、劣化度の予測モデルの構築が可能となっていることが示唆された。

今後、本法のポリウレタン以外の汎用樹脂に対する適応性などを検討し、県内企業の製品における不良解析における原因究明やより高度な品質管理等の技術支援に繋げていく。

#### 参考文献

- 1) Shinzawa, H.; Watanabe, R.; Yamane, S.; Koga, H.; Hagihara, H.; Mizukado, J., *J. Near Infrared Spectrosc.*, **2021**, 29, 259-268.

# 2D-LC システムを利用したクロマトピークの高分離

(化学技術部) 大崎秀介、増田 剛

## 要 旨

液体クロマトグラフィー質量分析装置の2D-LC システムを活用し、クロマトピークの高分離についての検討を行った。特定アミン類 14 種類の混合溶液を測定試料として測定を行った。その結果、1D カラムでは複数の成分が分離されずに検出されているピークを、2D-LC システムを使用することで各成分に分離することができた。また、良好なピーク分離を行うためには、ACD 法による導入成分の水相による希釈が重要であることが確認された。

### 1. 緒言

令和3年度に導入された液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)は、これまで当センターに設置されたLC-MSにはない新たな機能として2D-LC システムを搭載した装置となっている。2D-LC システム(図1)は、1本目のカラム(1D)から溶出される成分を、流路を切り替えることで2本目のカラム(2D)に導入し、対象成分を分離(高分離)する機能である<sup>1)</sup>。

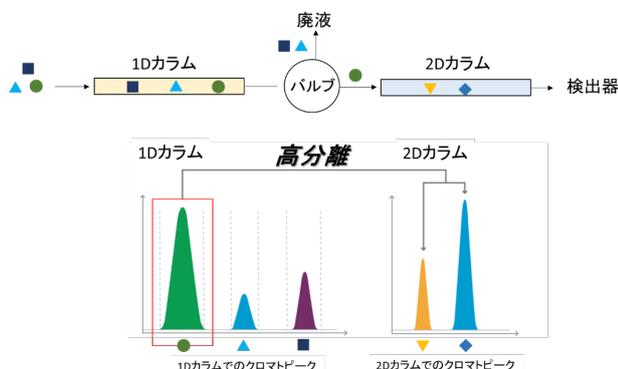


図1 2D-LC システムの概略図

今回、県内化学系企業で扱われることが多い芳香族アミン類のうち、規制対象物質<sup>※1)</sup>にもなっている特定アミン類をモデル試料として選定し、2D-LC システムを活用したクロマトピークの高分離について検討を行ったので報告する。

※1 2015年4月1日に有害な化合物の家庭用品への使用を規制する「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」にて、24種類の特定芳香族アミンが規制されている。

### 2. 実験方法

#### 2.1 用いた試薬

移動相(有機相)のアセトニトリルは、LCMS グレード(富士フィルム和光純薬(株))を用いた。また、水相には、ギ酸(特級、富士フィルム和光純薬(株))及び酢酸アンモニウム(特級、富士フィルム和光純薬(株))を超純水に添加し調製した。

測定試料として用いた特定アミン類14種類(図2)については、それぞれ東京化成工業(株)から購入したものをを用いた。

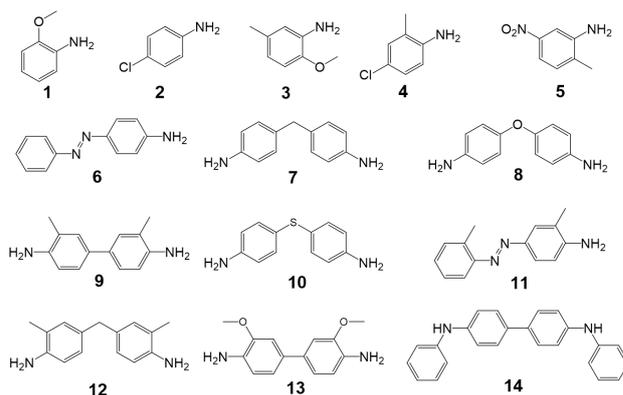


図2 用いた特定アミン類14種類

#### 2.2 測定溶液調製

1 mLのアセトニトリルに、各化合物10mgを溶解させた(10,000mg/L)。その後、各試料溶液10 $\mu$ Lを同一のバイアル瓶に加えた後に、アセトニトリル 860 $\mu$ Lを加え全容量1 mLとすることで、特定アミン類14種の混合溶液を調製し、更に10倍希釈した溶液(10mg/L)を測定溶液とした。

#### 2.3 使用機器及び測定条件

##### 【使用機器】

LC装置 Acquity UPLC I-class(Waters 製)

MS装置 SQD2(Waters 製)

##### 【分離条件】

###### ■1D

移動相A	0.1%ギ酸水溶液
移動相B	アセトニトリル
グラジエント条件	A/B(v/v)=60/40(0.5分)→6.5分→5/95(1.0分)
カラム	ACQUITY UPLC BEHC18(1.7 $\mu$ m, 100 $\times$ 2.1mm)

カラム温度	40°C
流量	0.25mL/分
導入量	2μL

■2D

移動相A	10mM 酢酸アンモニウム水溶液
移動相B	アセトニトリル
グラジエント条件 <sup>※2</sup>	A/B(v/v)=95/5(1.0分)→3.0分→5/95(3分)
カラム	ACQUITY UPLC BEHC18 (1.7μm, 50×2.1mm)
カラム温度	40°C
流量	0.2mL/分

■希釈ポンプ

移動相	10mM 酢酸アンモニウム水溶液
流量 <sup>※2</sup>	0.5mL/分(1.0分)→0.1分→0.05mL/分

■バルブイベント

時間 <sup>※2</sup>	Left valve	Right valve
0分	Position 1	Position 2
0.8分	Position 2	Position 2
1.0分	Position 1	Position 2

※2 0.9分付近のピークを対象とした場合

上記の 1D の測定条件でクロマト情報を取得し、成分の分離が十分ではないピークの保持時間に併せて流路中のバルブを切り替えることで、対象成分を 2D の流路に送液した。図 3 にバルブの切替え時の流路図を示す。

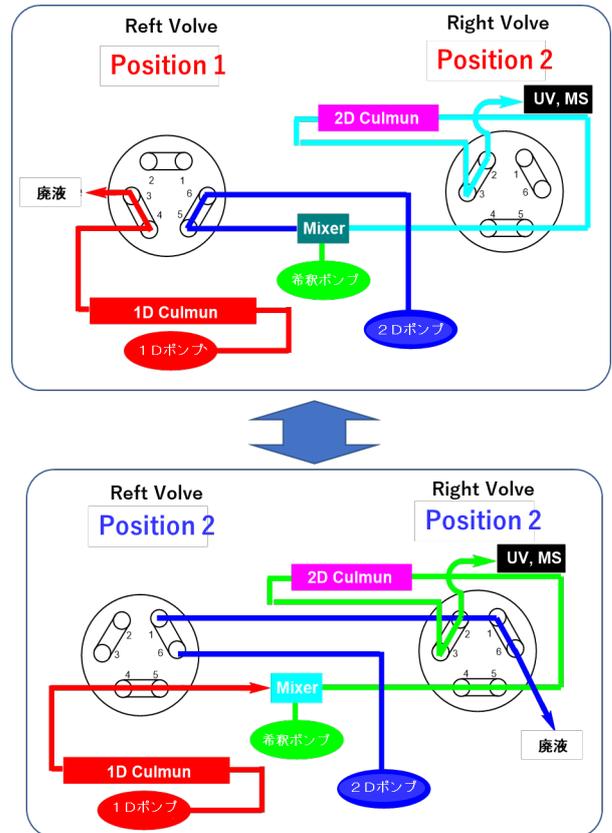


図3 バルブ位置の切り替時の2D-LCシステムの流路図

3. 結果と考察

3. 1 クロマトグラムの確認

特定アミン類14種の混合溶液を1D条件で測定した場合のクロマトグラムを図4に示す。移動相の水相に10mM 酢酸アンモニウム水溶液を用いた場合と0.1% 酢酸水溶液を用いた場合で、クロマトパターンが大きく異なることが確認された。これは、特定アミン類のアミノ基が、10mM 酢酸アンモニウム水溶液の場合では

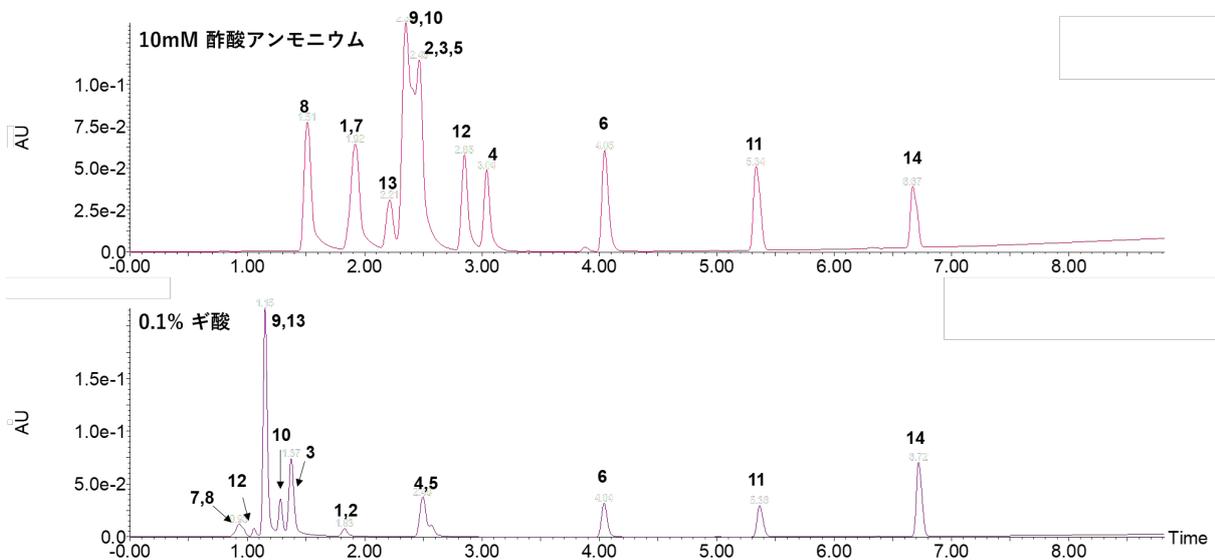


図4 特定アミン類14種のクロマトグラム

-NH<sub>3</sub>の状態であるが、0.1%ギ酸を用いた場合にはプロトン化され-NH<sub>4</sub><sup>+</sup>となっているために、同じ分析条件であっても異なるクロマトグラムとなっているためである。

この結果から、以降の2D-LC測定では、1Dの移動相に0.1%ギ酸水溶液を、2Dの移動相に10mM酢酸アンモニウム水溶液を用いて測定することとした。

### 3. 2 2Dシステムによるピーク分離

移動相に0.1%ギ酸水溶液を用いて測定した場合、保持時間0.9分(A)、1.2分(B)及び2.5分(C)付近のピークは複数の成分が分離されずに1本のピークとして検出されている。これらピークA、B及びCを、バルブにより流路を切り替え2Dカラムに導入し、1Dとは異なる溶離液(10mM酢酸アンモニウム水溶液)で

溶出させた結果、各成分をそれぞれ分離することができ、ピークAが化合物7、8、ピークBが化合物9、13、ピークCが化合物4、5であることが確認された(図5)。

なお、2D-LCシステムを利用する場合は、1Dカラムから溶出する成分を1Dカラムの出口で流路を切り替え、2Dカラムに導入する。この時、2DカラムがODSカラムの場合には、成分導入時の移動相を「水相の割合が多い状態」としておかなければ2Dカラムの入口付近に成分が保持されず、ブロードなピークとなってしまふ。そのため、「At-Column Dilution(ACD)法<sup>2)</sup>」と呼ばれる希釈専用ポンプを用いた水相による導入成分の希釈が重要となる。

実際、2Dカラムへの試料導入時に、希釈ポンプの

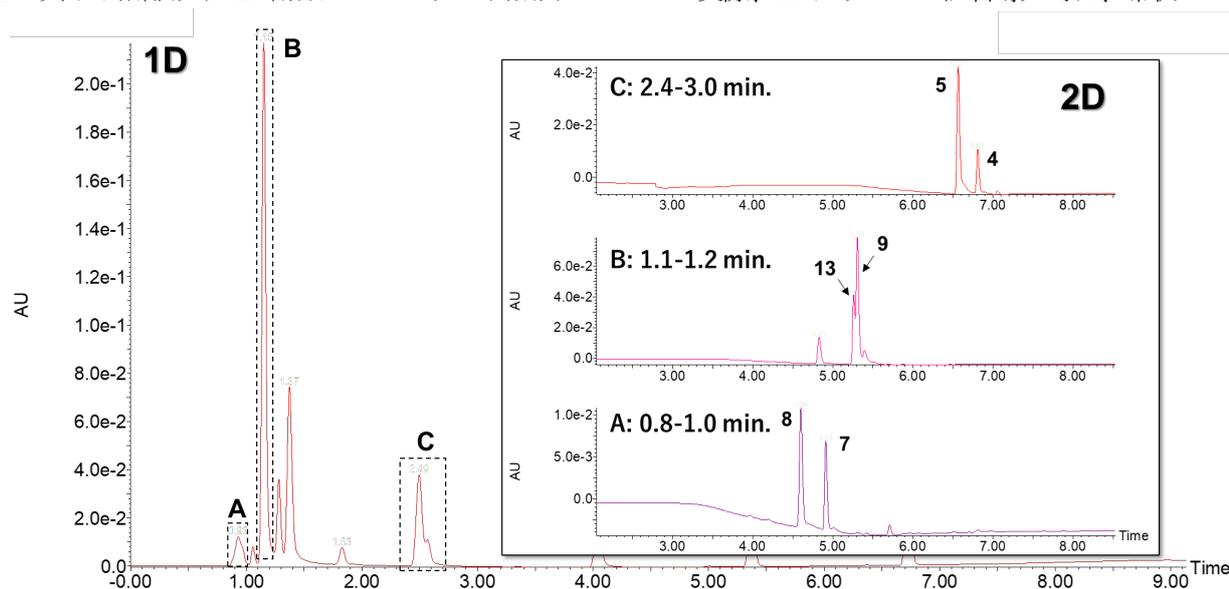


図5 2Dシステムによるピークの高分離

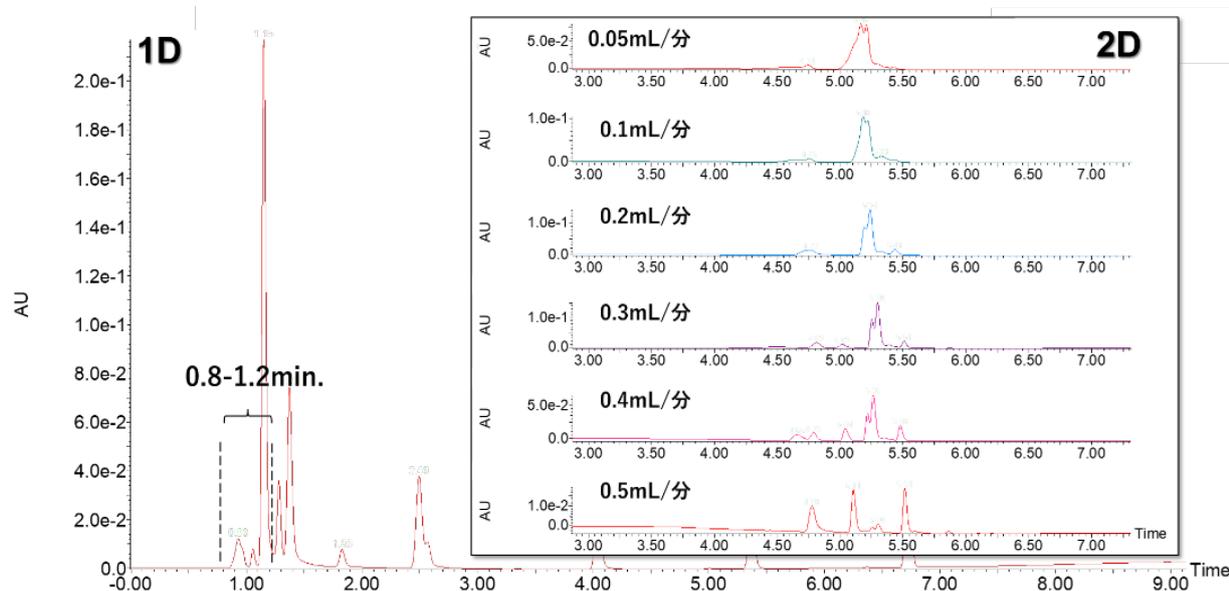


図6 希釈ポンプの流量制御による2Dピークの形状確認

流量を変化させた場合のピーク形状の違いを図6に示す。ここでは、希釈ポンプの流速を 0.05~0.5mL/分 で変化させた際のピーク形状の違いを示している。希釈ポンプの流量が 0.05mL/分の場合では、ほとんどピークが分離していないが、流量を増加させていくと共にピーク形状がシャープになり、ピークの分離能が向上していることが確認できた。

#### 4. まとめ

特定アミン類 14 種類の混合溶液を測定試料として、当センターに新たに設置された液体クロマトグラフィー質量分析装置の 2D-LC システムを活用した、クロマトピークの高分離についての検討を行った。その

結果、1D カラムでは分離されずに1本のピークとして検出されているピークを 2D カラムに導入し、それぞれの成分を分離することができた。また、良好なピーク分離を行うためには、ACD 法による導入成分の水相による希釈が重要であることが確認された。

今後、2D-LC システムを活用することで、受託試験及び受託研究等において、より高度な LC-MS を利用した技術支援に繋げていく予定である。

#### 参考文献

- 1) *Application Note*, Waters, 720004546EN.
- 2) *Application Note*, Waters, 71500078010, RevisionA

# イタドリ根茎の有効利用について

(薬業振興部) 藤原麻紀子、大楠剛司、笠松隆二、林 知仁、森 めぐみ、宮井一行

## 要 旨

本研究では、医薬部外品・化粧品の原料として利用可能なイタドリ根茎について、利用促進のため、指標成分(*(E)*-ピセイド及び*(E)*-レスベラトロール)の確認試験法の設定、及びエキスの簡易的な抽出方法について検討を行った。また、得られたエキスについて、医薬部外品原料規格(外原規)<sup>1)</sup>による確認を行った。その結果、薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いた確認試験法により、*(E)*-ピセイド及び*(E)*-レスベラトロールは、イタドリに特徴的な成分の組合せと認められた。また、得られたエキスが、外原規に適合することを確認し、抽出方法として、時々振り混ぜながら静置する、特殊な技術や機械を要しない方法を確立した。

## 1. 緒言

イタドリ *Reynoutria japonica*(別名：*Fallopia japonica*, *Polygonum cuspidatum*)は、東アジア原産のタデ科の植物である。その根茎は、中国では、中国薬局方に”Hu Zhang(虎杖)”として記載され、黄疸、肝炎などの治療に用いられている<sup>2)</sup>。また、ヨーロッパでは、2017年から欧州薬局方に記載されている<sup>3)</sup>。

一方、日本では、かつて日本準薬局方<sup>4)</sup>に「虎杖根」として記載されていたが、現在、日本薬局方や日本薬局方外生薬規格に記載されておらず、生薬としての利用はない。さらに、イタドリの根茎は、食薬区分<sup>5)</sup>で「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に分類されるため、健康食品として利用することもできない。しかしながら、外原規には「イタドリエキス」として記載されており、エキスとすることで医薬部外品や化粧品の原料としての利用は可能である。

イタドリエキスは、外原規では「イタドリの根茎からエタノール溶液で抽出して得られるエキスである」と記載されている。一方、化粧品では名称が「イタドリ根エキス」<sup>6)</sup>であり、「イタドリの根のエキスである」と記載されている。外原規及び化粧品のいずれにおいても、その抽出方法は特に指定されていない。

加えて、イタドリエキスの外原規における確認試験は、①糖類の呈色反応、②イソフラボノイドを除くフラボノイドの呈色反応、及び③フラボノイドの呈色反応であり、イタドリの特徴的な成分による確認試験は設定されていない。

そこで本研究では、イタドリ根茎の特徴把握のため、TLCを用い、指標成分の確認試験法を設定した。

また、簡易的なイタドリエキスの抽出方法を確立するため、得られたエキスについて、外原規による試験及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた指標成分の測定を行い、評価した。

## 2. 実験方法

### 2. 1 試料

イタドリ根茎は全て日高郡日高川町弥谷の圃場で採取し、水で洗い、室内で乾燥したものをを用いた。

令和4年5月23日に採取した10検体を、粉碎機でチップ状試料とし(スクリーン径7mm及び4mm)、その一部を更に粉碎し微粉末試料とし(スクリーン径156 $\mu$ m)、エキス抽出方法の検討に用いた。

また、TLCにおけるクロマトグラムの比較のため、イタドリと同じタデ科 *Polygonaceae* に属するダイオウ *Rheum sp.* の根茎(中国産、刻み、(株)ウチダ和漢薬)及びソルドクダミ *Reynoutria multiflora* の塊茎(中国産、刻み、(株)栃本天海堂)をミキサーで粉末とし、用いた。

### 2. 2 試薬

*(E)*-ピセイド、*(E)*-レスベラトロールの標準品は、それぞれ長良サイエンス(株)製の *trans*-Polydatin、*trans*-Resveratrol を用いた。エモジンは東京化成工業(株)製を用いた。

### 2. 3 *(E)*-ピセイド及び*(E)*-レスベラトロールのTLC確認試験

各試料0.2gにメタノール5mLを加え、超音波を15分間照射した後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とした。別に*(E)*-ピセイド5mg、*(E)*-レスベラトロール10mg及びエモジン10mgを、それぞれメタノールに溶かして50mLとし、標準溶液とした。これらの液につき、以下のTLCによる分析を行った。

まず、試料溶液及び標準溶液5 $\mu$ Lずつを、シリカゲルを塗布した薄層板(メルク(株)製、シリカゲル60)にスポットした。次に、展開溶媒としてトルエン/アセトン/ギ酸混液(3:3:1)を用い、約7cm展開した後、薄層板を風乾し、紫外線(主波長366nm)を照射した。

### 2. 4 簡易的なエキス抽出方法の検討と評価

簡易的なエキス抽出方法を確立するため、時々振り

混ぜながら静置する方法(以下「冷浸法」という。)を用いた。試料(各3検体)約5gを精密に量り、25%エタノール50mLを加え抽出した。静置時間は1日、3日、7日とし、静置後ろ過を行い、各エキスを調製した。得られた各イタドリエキスについて、性状の確認、確認試験(①糖類の呈色反応、②イソフラボノイドを除くフラボノイドの呈色反応、③フラボノイドの呈色反応)及び純度試験(④重金属、⑤ヒ素)を行い、外原規への適否を確認した。また、指標成分による評価のためHPLC分析を行った。得られた各イタドリエキス1mLを正確にとり、25%エタノールを加えて正確に10mLとし、試料溶液とした。また、微粉末試料を超音波抽出して得られた溶液を比較対象として設定した。微粉末試料約0.5gを精密に量り、25%エタノール15mLを加え、超音波を15分間照射し、遠心分離した。残留物は25%エタノール15mLを用いて、更にこの操作を2回行った。全上澄液を合わせ、25%エタノールを加えて正確に50mLとした。この液1mLを正確にとり、25%エタノールを加えて正確に10mLとし、比較溶液とした。試料溶液及び比較溶液について、次の測定条件で試験を行い、比較溶液に対する試料溶液の抽出率を求めた。

<測定条件>

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：300nm)

カラム：InertSustain C18, 5 $\mu$ m, 4.6mm $\phi$ ×25cm

カラム温度：40℃

移動相A：水/アセトニトリル/リン酸混液

(800：200：1)

移動相B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を表1のように変えて濃度勾配制御する。

表1 移動相A及び移動相Bの混合比

時間(分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 12	100	0
12 ~ 20	100 → 0	0 → 100
20 ~ 30	0	100
30 ~ 38	0 → 100	100 → 0
38 ~ 50	100	0

流量：1.0mL/分 注入量：5 $\mu$ L

## 2. 5 統計処理

簡易抽出による指標成分含有量の比較については各群3検体とし、平均値±標準偏差で示した。有意差検定は、一元配置分散分析及びTukey's HSD検定に従い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。いずれの統計処理も、統計分析ソフトRを用いた。

## 3. 結果と考察

### 3. 1 (E)-ピセイド及び(E)-レスベラトロールのTLC確認試験

イタドリの試料溶液から、(E)-ピセイドの青色のスポット( $R_f=0.41$ )及び(E)-レスベラトロールの青色のスポット( $R_f=0.72$ )が検出された(図1)。(E)-ピセイドのスポットは、ダイオウ及びツルドクダミからは確認されなかった。一方、(E)-レスベラトロールのスポットは、ダイオウからもわずかに検出されたが、ツルドクダミからは確認されなかった。

また、イタドリ、ダイオウ及びツルドクダミの試料溶液からエモジンの黄赤色のスポット( $R_f=0.78$ )が検出された。エモジンは、タデ科、マメ科等の植物に広く分布するアントラキノン誘導体である<sup>7)</sup>。

以上のTLCの結果から、(E)-ピセイド及び(E)-レスベラトロールは、イタドリに特徴的な成分の組合せと考え、指標成分とした。

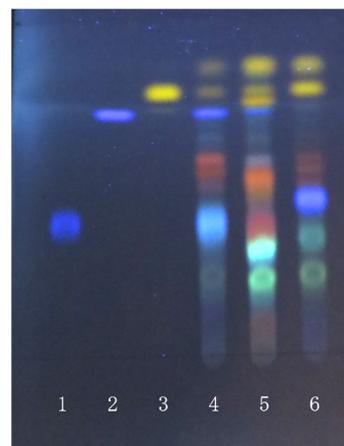


図1 薄層クロマトグラム

数字に対応する溶剤、以下のとおり。

1：(E)-ピセイド 2：(E)-レスベラトロール 3：エモジン

4：イタドリ 5：ダイオウ 6：ツルドクダミ

### 3. 2 外原規による確認

2. 4で得られた各エキスについて、外原規に基づき、規格試験を行った結果を以下に示した。

#### (1) 性状

いずれのエキスも褐色～赤褐色の液で、わずかに特異なにおいがあった。

#### (2) 確認試験

- ①いずれのエキスも赤紫色を呈した。
  - ②いずれのエキスも淡赤色～赤色を呈した。
  - ③いずれのエキスも淡黒色～暗緑色を呈した。
- ただし、①及び②の試験では、色を呈したものの、一部反応が乏しい、又はより時間を要するものもあった。また、静置時間による差異は認められなかった。

#### (3) 純度試験

- ④重金属 いずれのエキスも10ppm以下

⑤ヒ素 いずれのエキスも2ppm以下

以上の結果から、今回得られた各エキスは、外原規のすべての項目について適合することが確認できた。

### 3. 3 抽出効率の確認

2. 4で得られた各エキスについて、HPLC 分析を行い、指標成分の抽出率について調べた結果、(E)-ピセイドでは3日の群で4mm チップ試料が7mm チップ試料

及び微粉末試料に比べ、有意に高い抽出率を示し(図2 A)、(E)-レスベラトロールでは7日及び3日の4mm チップ試料が7mm チップ試料及び微粉末試料に比べ、有意に高い抽出率を示した(図2 B)。

これらの結果から、冷浸法では、微粉末よりも粗い粉砕の方が効率よく抽出できると考えられる。また、微粉末試料で抽出率が低かった原因としては、静置により溶媒と試料が上手く混ざらなかったためと考えられる。

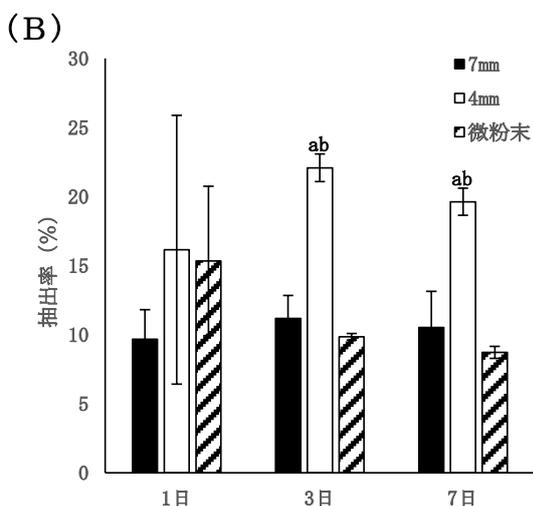
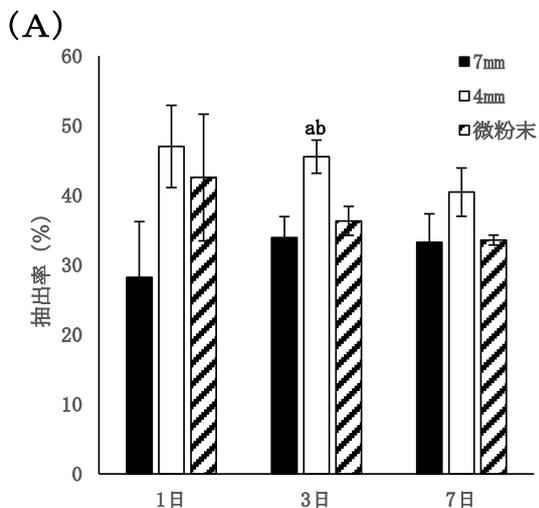


図2 抽出時間・粒子径別の(E)-ピセイド(A)及び(E)-レスベラトロール(B)の抽出率(n=3)

a:  $p < 0.05$  (vs. 7mm)、b:  $p < 0.05$  (vs. 微粉末)  
(Tukey's HSD)

### 4. まとめ

(E)-ピセイド及び(E)-レスベラトロールは、イタドリエキスに特徴的な成分の組合せであり、指標成分に適していると考えられる。

また、イタドリエキスについて、外原規に適合する簡易的な抽出方法(冷浸法)を確立することができた。ただし、原料の状態や抽出溶媒のエタノール濃度が低い場合には、外原規に不適合となる可能性も考えられる。

今後は、必要に応じてイタドリエキスを有効活用した商品開発の支援などを行う。

### 謝辞

イタドリ試料を採取いただいた和歌山県林業試験場 特用林産部の坂口和昭部長と杉本小夜主査研究員に心より感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) 令和3年3月25日付け薬生発0325第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医薬部外品原料規格2021について」
- 2) Zhang H. et al., *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2013**, 2013, 208349.
- 3) Nawrot-Hadzik I. et al., *Med.Sci. Monit.*, **2019**, 25, 3279-3287.
- 4) 日本薬学会(編) 第三改正日本準薬局方日本薬学会 1948, 国立国会図書館デジタルコレクション <https://dl.ndl.go.jp/info:ndl/jp/pid/1064650/87>
- 5) 令和2年3月31日付け薬生監麻発0331第9号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いの例示」
- 6) 日本化粧品工業連合会 化粧品の成分表示名称リスト
- 7) Izhaki I., *New Phytol.*, **2002**, 155, 205-217.

# マイクロリアクターを活用した4-クロロニトロベンゼンの芳香族求核置換反応

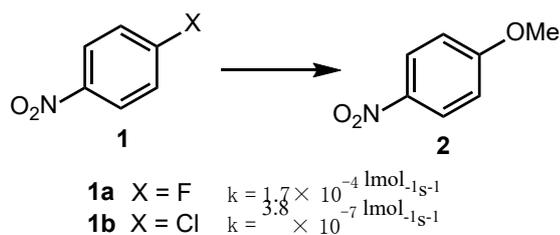
(化学技術部) 森 一、西山靖浩、藤井 亮

## 要 旨

マイクロリアクターを利用した4-クロロニトロベンゼンの芳香族求核置換反応を検討した。クロロニトロベンゼン類はフルオロニトロベンゼン類と比べて芳香族求核置換反応が遅いことが知られているが、塩基、触媒濃度等を検討した結果、求核剤がメタノールの系において4分程度で反応をほぼ完結できる条件を見いだした。

## 1. 緒言

芳香族求核置換反応は、最も重要な芳香族化合物変換反応の一つであり、様々な基質で本反応の検討が行われている<sup>1a)</sup>。本反応では、一般的に脱離基としてはフルオロ基が好適に用いられているが、反応系内での腐食性の強いフッ化水素の発生及び高い原料価格が問題となっている。より実用的な基質として脱離基としてクロロ基を有する化合物が想定されるが、フルオロ基と比べて反応速度が極めて遅いことが知られている。実際に4-ハロニトロベンゼン類のメトキシ基による芳香族求核置換反応では、クロロ基ではフルオロ基の場合の1/400以下でしか反応が進行しないことが報告されている(Scheme 1)<sup>1b)</sup>。そのため、クロロ基を脱離



Scheme 1 脱離基の違いによる反応速度の差の例  
(芳香族求核置換反応)

基とした芳香族求核反応では反応促進のための検討も行われており、過去の例ではメトキシ基を求核剤とした反応において、クラウンエーテル触媒存在下、マイクロ波加熱(170°C)を行うことで78%の収率で目的化合物が得られることが報告されている<sup>1c)</sup>。ただこの条件は高価な触媒及び特殊な装置を用いた例であり、実用的にはより汎用性の高い条件での反応の実施が求められている。

我々はこれまでにフルオロニトロベンゼン類の芳香族求核置換反応において、水/有機溶媒二相系でのフロー反応において、反応が加速される条件を見出している<sup>2)</sup>。

本検討ではこれらの知見をもとに、クロロ基が脱離基となる基質として4-クロロニトロベンゼン **1b** を選択し、反応条件の最適化を行った結果について報告する。

## 2. 実験方法

マイクロリアクターシステム((株)中村超硬製:図1)を用いて反応を実施した。装置付属の送液ポンプを用い、**1b** のジイソブチルケトン(DIBK)溶液(0.2M)、及び相関移動触媒としてテトラブチルアンモニウムブロミド(TBAB)0.05Mを含む30%エタノール/2N NaOH水溶液をそれぞれ送液し、充填型混合器(コメット型混合器



図1 マイクロリアクターシステム

のミキサーユニット部分にモノリスを充填)<sup>2)</sup>を用いて混合させた。モノリスは疎水性タイプ((株)エマオス京都製)で細孔径が5µmのものを用いた。送液チューブはPTFE製のチューブを用い、ミキサー部までは内径0.25mmのものを、ミキサー出口からは内径0.75mmのものを用いた。反応部はステンレス製のチューブ(内径1mm、長さ3m)を用い、得られた反応液は2N HCl水溶液でクエンチした。採取した液の有機層を一部採取し、*t*-ブチルベンゼンを内部標準として<sup>1</sup>H-NMR測定を行い、収率を算出した。

### 3. 結果と考察

過去の4-フルオロニトロベンゼン **1a** を基質とした芳香族求核置換反応の検討<sup>2)</sup>において、反応溶媒、混合器について種々検討した結果、溶媒として DIBK、混合器として充填型ミキサーを用いることで反応が加速されることを見いだしている。充填型ミキサーはコメット型混合器の内部にモノリスを充填した充填型混合器で、充填剤により形成された細い流路内を液層が流れ、お互い衝突することで微小液滴が形成されやすくなる効果を有する。微小液滴の形成により両層の接触面積が増加し、芳香族求核置換反応が促進されると

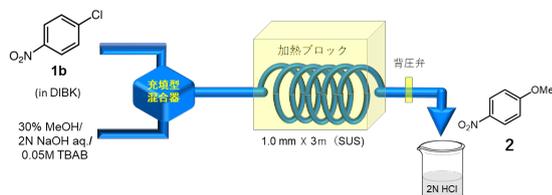


図2 フロー系での芳香族求核置換反応

考えている。**1b** での反応においても同様の効果が得られると期待し、検討を行った(図2)。反応は**1b**のDIBK溶液(0.2M)及び相関移動触媒TBABを含むアルカリ性メタノール溶液をそれぞれ流速0.3mL/minで送液し、反応温度120°Cで反応を行った(滞留時間236s)。塩基濃度、触媒濃度、反応チューブ長を変化させて検討を行った結果を表1に示す。従来と同様の塩基、触媒濃度での検討では、求核置換生成物**2**が62%の収率で得られた(Run 1)。滞留時間を長くするため反応チューブ長を2倍にして検討した結果、収率は77%にまで向上した。さらなる収率向上を目指して塩基、触媒等の当量を検討した結果、相関移動触媒であるTBABを0.15M用いることで、92%の収率で目的物**2**が得られることを

表1. 条件検討の結果

Run	塩基	触媒 [ mol/L ]	反応チューブ長さ [ m ]	<b>2</b> の収率 [%]
1	2N NaOH	0.05	3	62
2*	2N NaOH	0.05	6	77
3	5N NaOH	0.05	3	68
4	2N NaOH	0.15	3	92

\* 滞留時間 472 s

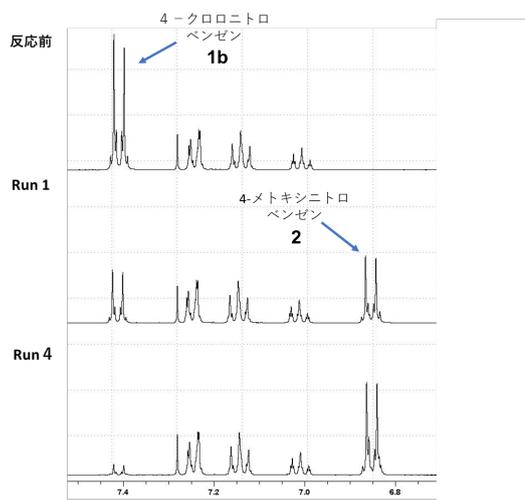


図3 <sup>1</sup>H-NMR スペクトルの変化

見いだした(Run 4)。反応液の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルの変化の拡大図を図3に示す。反応の進行により7.4ppm付近の**1b**由来のシグナルが減少し、6.85ppm付近の**2**由来のシグナルが増加している様子が確認できる。先に紹介したように同じ反応基質、求核剤を用いた先の報告では、マイクロ波装置を活用した条件でも170°C、20分で78%の収率であり<sup>1)</sup>、今回の反応条件(120°C、236s)が従来と比べて大きく反応を加速できていることが改めて確認できた。

### 4. まとめ

フロー系反応条件で**1b**の芳香族求核置換反応を検討した。以前の最適化条件を参考に、溶媒としてジイソブチルケトン、混合器として充填型ミキサーを用いて種々検討した結果、相関移動触媒の当量を増やすことにより、滞留時間4分程度で目的物を90%以上の収率で得ることができた。今後反応基質、試薬等に合わせさらに条件を最適化することでより効率的な反応も期待される。

### 参考文献

- 1) a) Terrier, F., *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, 205 Wiley-VCH, b) *ibid.*, 26, c) *ibid.*, 241.
- 2) Mori, H.; Nishiyama, Y.; Saito, A.; Torikai, H.; Hanasaka, T.; Koishi, H., *React. Chem. Eng.*, **2021**, 6, 720-725

---

和歌山県工業技術センター研究報告（令和5年度・第33号）

令和6年2月発行

編集・発行 和歌山県工業技術センター

和歌山市小倉 60 番地

TEL (073) 477-1271

FAX (073) 477-2880

印刷所 有限会社 隆文社印刷所

TEL (0738) 22-0115

FAX (0738) 23-3805

---



WINTEC

未来に結ぶ技術の架け橋  
和歌山県工業技術センター