

3B06

iso-ブトキシエタノール-水混合溶液のナノ秒温度ジャンプ誘起相分離過程
(東北大院・理¹, 東北大・理²)○深井 隆達¹, 横須賀 巧², 梶本 真司¹, 福村 裕史¹

Nanosecond temperature jump-induced phase separation process of iso-butoxyethanol-water mixtures

(Graduate School of Sci., Tohoku Univ.¹, Faculty of Sci., Tohoku Univ.²)

Takamichi FUKAI¹, Takumi YOKOSUKA², Shinji KAJIMOTO¹, Hiroshi FUKUMURA¹

【序】いくつかの2成分混合溶液は下部臨界温度をもち、温度上昇に伴って2相に分離する。このような混合溶液にパルスレーザーを照射し、臨界温度を大きく上回る温度へと瞬間的に温度上昇させると、相分離を誘起することが可能となる。このレーザー誘起相分離(LIPS)のダイナミクスは、ラマン散乱分光法・シャドウグラフ法・構造化照明法・時間分解光散乱法などの実験手法により研究されてきた[1-3]。一般に相分離の初期過程はCahn-Hilliardの線形理論に従い、ある波長をもった濃度ゆらぎがその波長を保ったまま急激に成長し、相を形成することが知られている[4]。その後、平衡濃度に達した相のサイズが時間とともに大きくなるように相分離が進む。2-butoxyethanol(2BE)-水混合溶液のLIPSにおいても、300 nm程度の波長をもった濃度揺らぎがその波長を保ったまま10 μs程度の時間をかけて相へと成長し、その後時間とともに相のサイズが成長する過程が時間分解光散乱法によって観測された[2]。このような溶液における相分離の初期過程に関しては、一般的に湯浴を用いた数10 mKの小さな温度上昇によって調べられてきたため、大きな温度上昇に対する初期過程の変化は詳しくわかっていない。レーザー温度ジャンプ法では瞬間的に温度を数10 K上昇させることが可能であるため、様々な温度における相分離過程を観測することが出来る。しかし、水-2BE混合溶液の下部臨界温度は322 Kと室温に比べて高温であり、温度依存性をとることが困難であった。そこで本研究では、室温付近の300 Kに下部臨界温度を持つ*iso*-butoxyethanol(*i*BE)-水混合溶液[5]を対象として様々なレーザー強度で相分離過程を誘起し、相の成長過程を時間分解光散乱法によって調べることにより、LIPSの初期過程における温度依存性を明らかにすることを目的とした。特に、初期過程に要する時間と形成する相のサイズを調べることで、相分離初期過程における拡散の影響について議論する。

【実験】臨界濃度の水-*i*BEの混合溶液(*i*BEのモル分率が0.0664)に蛍光色素として 5.0×10^{-4} M Rhodamine Bを溶解させ、試料とした。2枚のスライドガラスを用いて試料を挟み、液厚が約10 μmとなるようにした。試料温度は295 Kとし、ナノ秒近赤外光パルス(1.9 μm, 8 ns)を照射して温度上昇を誘起した。この試料の吸光度と熱容量から、 $1.0 \text{ J} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{pulse}^{-1}$ の近赤外光パルスを照射することで、温度が29 K上昇すると見積られる。レーザー強度を変えることによって、温度上昇幅 ΔT を制御した。ナノ秒Nd:YAGレーザーの第二高調波(532 nm, 6 ns)をプローブ光とし、対物レンズ(40x, N.A. 0.6)のバックアパチャーに集光することで倒立顕微鏡上の試料に平行光として照射し、試料の上に設置されたスクリーンに現れる散乱像をCCDカメラによって取得した。また同時に別のCCDカメラを用いて蛍光像も取得した。2つのパルスの遅延時間を変える

ことで、相のサイズの時間変化を観察した。

【結果と考察】295 K から 317 K ($\Delta T=22$ K) に温度ジャンプした時に得られた散乱像とその動径積算から得られた散乱曲線を Fig.1 に示す。遅延時間は 150 μs とした。散乱像にはリング状のパターンが現れた。これは相分離過程において相サイズを表す特徴的な波長が存在することを示している。散乱曲線のピーク位置からその相サイズを求めた。例えば、Fig.1 に示した散乱曲線からは、相サイズが 860 nm であると決定出来る。各遅延時間の散乱曲線から求めた相サイズを Fig.2 に示す。到達温度が 317 K のとき、近赤外パルス照射後 20 μs から 40 μs 程度まで相のサイズは約 360 nm でほぼ一定であった。その後はべき乗則に従って相サイズが成長していく様子が観測され、40 μs 程度まで初期過程が続いたと考えられる。一方、到達温度が 328 K のときには、10 μs 程度まで相のサイズが約 320 nm とほぼ一定であることが観測された。このことから初期過程に形成される相のサイズだけではなく、初期過程が終了する時間も温度上昇幅に依存することが分かった。Cahn-Hilliard の線形理論によれば、初期過程に形成される相のサイズは臨界温度と到達温度の差の平方根に反比例することが知られている。今回観測された初期過程の相サイズはおおよそこの関係に当てはまり、LIPS においても Cahn-Hilliard の線形理論に従うことが分かった。一方、相サイズの変化が 10% 程度であったのに対して、初期過程の時間の長さは 4 倍と大きく変化した。これはそれぞれの到達温度における拡散の早さの違いによると考えられ、相の形成が拡散によって支配されていることを示唆している。発表では開始温度を変えた実験結果も加え、LIPS の初期過程における相の成長過程の温度依存性について詳しく議論する。

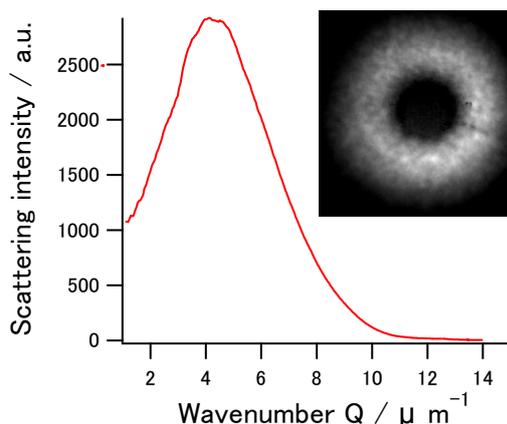


Fig.1 レーザー誘起相分離過程に観測された散乱像(右上)とその散乱曲線。到達温度は 317 K, 遅延時間は 150 μs 。

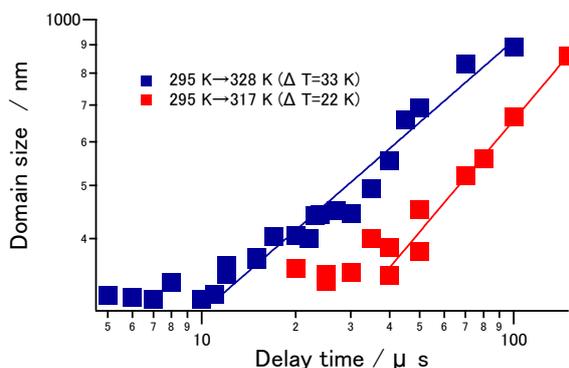


Fig.2 開始温度 295 K における、到達温度 328 K (■) と 317 K (■) の各遅延時間における相サイズの比較。

【参考文献】

- [1] A. Takamizawa, S. Kajimoto, J. Hobley, H. Fukumura. *Phys. Rev. E*, 68, 020501 (2003)
- [2] 豊内秀一, 梶本真司, 戸田昌利, 赤間陽二, 川勝年洋, 小谷元子, 福村裕史, 第 8 回分子科学討論会, 2B02 (2014)
- [3] S. Toyouchi, S. Kajimoto, M. Toda, T. Kawakatsu, Y. Akama, M. Kotani, H. Fukumura. *Chem. Lett.*, 43, 1838 (2014)
- [4] J. W. Cahn, J. E. Hilliard, *J. Chem. Phys.*, 28, 258 (1958)
- [5] T. Lapp, M. Rohloff, J. Vollmer, B. Hof, *Exp. Fluids*, 52, 1187 (2011)

超臨界状態における水と疎水性物質の全濃度領域ゆらぎ構造

(千葉大院・融合科学) ○澁田諭, 森田剛, 西川恵子

Structural fluctuation of water and hydrophobic material system over entire concentration range at supercritical condition

(Chiba Univ.) ○Satoshi Shibuta, Takeshi Morita, and Keiko Nishikawa

【序】常温常圧で水と疎水性物質は、ほとんど混じり合わない。疎水性相互作用によって濃度の不均一性は増加し、系は相分離へ向かう。しかしながら、それらは超臨界状態で完全に混じり合い、均一相を形成する[1]。疎水性物質の超臨界水溶液は、反応場として高い能力を有しており、多くの分野で応用されている。そしてその特性は、分子分布の不均一性に強く反映される[2]。

本研究では、疎水性物質の超臨界水溶液の分子分布の不均一性を全濃度領域で決定した。疎水性物質は、*n*-ペンタンを選択し、濃度は*n*-ペンタンのモル分率 x_p で 0.0, 0.088, 0.2, 0.4, 0.7, そして 1.0 の 6 点である。測定点を図 1 に示す。測定点は、*n*-ペンタンの超臨界水溶液の液体的な領域と気体的な領域の 12 点である。気体的な領域と液体的な領域の境目は、等温圧縮率から得られる密度因子（単成分系の場合、密度ゆらぎに対応）より実験的に決定した。温度は水の臨界温度である 647 K の等温条件である。

【実験】分子分布の不均一性は、3 種のゆらぎ（水の密度ゆらぎ F_w 、*n*-ペンタンの密度ゆらぎ F_p 、そして交差項 F_c ）を用いて評価した[3]。 F_w と F_p は、系内の水と *n*-ペンタンのみの不均一性を反映している。また F_c は、水と *n*-ペンタンの間の attractive と repulsive 相互作用[4]を反映している。これらのパラメーターを決定するために、密度測定と小角 X 線散乱実験を行った。本実験では新規に開発された高温高压 64Ti サンプルホルダーを使用した。図 2 にサンプルホルダーの断面図を示す。サンプルホルダーに封入された試料に X 線を照射し、入射 X 線と透過 X 線の強度比から Lambert-Beer の法則を用いて密度を決定した。また散乱 X 線から散乱プロファイルを得た。

【結果と考察】図 3 に得られたゆらぎ挙動を示す。ゆらぎ挙動は、大きく二つに分けられる。*n*-ペン

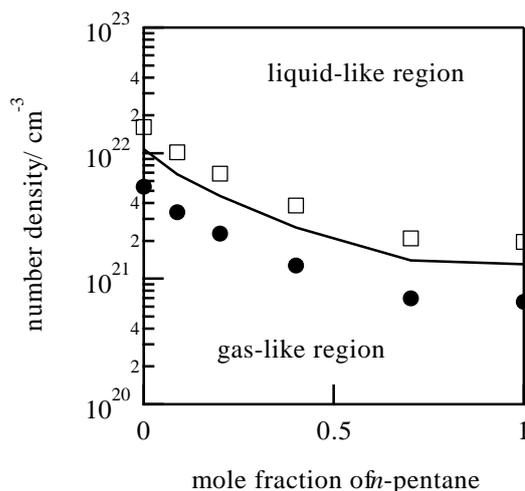
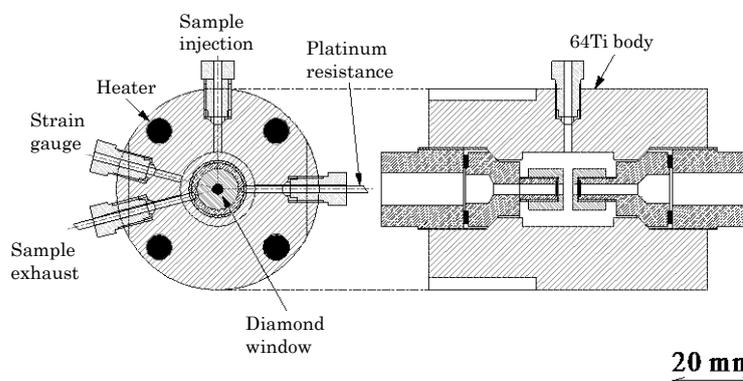
図 1. *n*-ペンタンの超臨界水溶液の相図

図 2. 高温高压高耐食性 6V-4Al-Ti サンプルホルダー

タンのモル分率 0.088 以外のゆらぎの濃度依存性は、気体的な領域と液体的な領域でほとんど同じ挙動を示している。そして水の密度ゆらぎは、気体的-液体的な領域共に超臨界流体らしい大きな密度ゆらぎを有している[4]。この挙動は、水分子が、系内で水の密な部分と疎な部分が共存した分子分布の不均一性が高い状態を有していることを示している。一方、*n*-ペンタンの密度ゆらぎは、水の密度ゆらぎよりも小さく、その値はほぼゼロである。常温常圧下では、相分離を生じさせるほどの分子分布の不均一性を有して

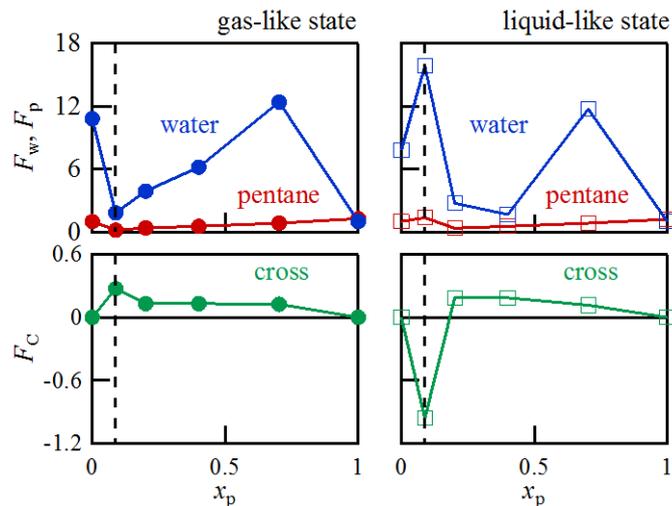


図 3. *n*-ペンタンの超臨界水溶液のゆらぎ構造の濃度依存性

いる *n*-ペンタンであるが、この結果は、*n*-ペンタンが系内で均一分散していることを示している。また水と *n*-ペンタンの関係性を反映した交差項は、すべて正の値を有している (attractive interaction)。これは *n*-ペンタンが、水の疎な領域だけでなく、密な領域にも、すべての空間中で均一に分散している。

n-ペンタンのモル分率 0.088 では、気体的な領域から液体的な領域への変化に伴い、水と *n*-ペンタンの密度ゆらぎが大きく増加している。さらに交差項が正の値から負の値へと変化している (repulsive interaction)。これらの結果は、気体的な領域から液体的な領域への変化に伴い、相分離が進行していることを示している。

n-ペンタンのモル分率 0.088 で観測された相分離挙動は、他の濃度では観測されず、この濃度特有の現象である。実際、液体的な領域で相分離曲線を有しているのは、モル分率 0.088 のみである。図 4 に各濃度における *n*-ペンタンの超臨界水溶液の相図を示す[5]。理想状態においてゆらぎが最も大きくなる条件は、各成分の体積分率が 1:1 になる濃度である。本系の場合、これは *n*-ペンタンのモル分率 0.088 に対応する。相分離が生じるためには各成分の分子が高い確率で出会わなければならない。このとき水と *n*-ペンタンが、同様にその条件に達するためには、分子体積が 1:1 になるモル分率 0.088 でなければならない。

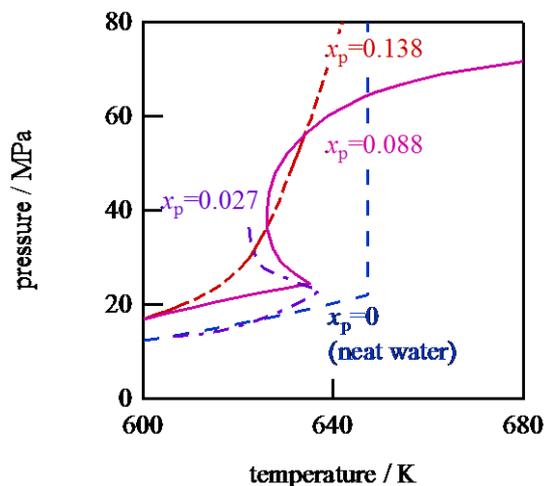


図 4. 超臨界状態における水-*n*-ペンタン系の相分離曲線の濃度依存性

[1] E. Brunner, *J. Chem. Thermodyn.*, **22**, 335, 1990. [2] M. Boero, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6280, 2004. [3] K. Nishikawa, *Chem. Phys. Lett.*, **132**, 50, 1986. [4] T. Morita *et al.*, *J. Chem. Phys.*, **112**, 4203, 2000. [5] S. M. Rasulov *et al.*, *J. Chem. Eng. Data*, **55**, 3242, 2010.

アセトニトリル結晶中における

4'-*N,N*-dimethylamino-3-hydroxyflavone の励起状態ダイナミクス(日大文理¹, 千葉工大・工², 愛知教育大³, 九大院理⁴)○古川 一輝¹, 山本 典史², 日野 和之³, 関谷 博⁴Excited-state dynamics of 4'-*N,N*-dimethylamino-3-hydroxyflavone doped in acetonitrile crystals(Nihon Univ.¹, Chiba Inst. of Tech.², Aichi Univ. of Edu.³, Kyushu Univ.⁴)K. Furukawa¹, N. Yamamoto², K. Hino³, H. Sekiya⁴

【序論】固相中では励起された溶質分子の周囲の溶媒分子の再配向が阻害されるために、溶液中とは異なる励起状態ダイナミクスが生じ、これに伴って、特異な電子スペクトルが観測されることが期待される。

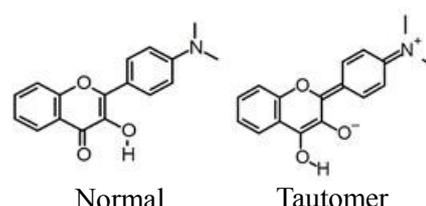
4'-*N,N*-dimethylamino-3-hydroxyflavone (DMHF, 図1)は、dimethylamino 基や phenyl 部位をもつ flexible な構造をもつ。そのため、これらの部位のねじれ運動が

励起状態分子内プロトン移動(ESIPT)や緩和ダイナミクスに影響を及ぼすと考えられる。本研究では、217 K で固相/固相相転移が生じるアセトニトリル結晶中に DMHF をドーピングして、相転移に伴う分子間相互作用の変化が DMHF の励起状態ダイナミクスに及ぼす影響を調査した。

【実験】キセノンランプを励起光源とし、クライオスタットを用いて 77–295 K の温度範囲で蛍光分光を行った。また、ピコ秒時間分解測定はダイオードレーザー(浜松 PLP-10-040, 402 nm)を励起光源とし、分光器(浜松 C11119)を通したのち、ストリークカメラ(浜松 C10627)で検出して行った。

【結果と考察】図2にアセトニトリル中の DMHF の蛍光スペクトルの温度変化を示す。アセトニトリル溶液中における蛍光スペクトルには、Normal 蛍光(N*)と Tautomer 蛍光(T*)によるピークが、それぞれ 520 nm と 570 nm に観測された。

77 K におけるアセトニトリル固相中の DMHF の蛍光スペクトルには、N* 蛍光(475 nm)と T* 蛍光(555 nm)に帰属される2つのピークが観測された。N* 蛍光のピークは、温度が上昇するにつれて徐々にレッドシフトするが、T* 蛍光のピーク波長は殆ど変化しない。210–218 K の間で、蛍光スペクトルの形状が著しく変化し、218 K では 540 nm を中心としたブロードな蛍光スペクトルが観測された。アセトニトリルの固相/固相相転



Normal Tautomer
図1. DMHF の Normal 体と Tautomer 体の分子構造

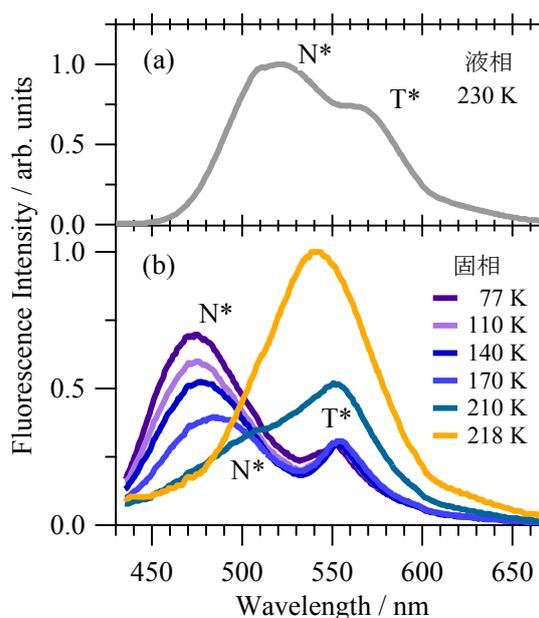


図2. 400 nm で励起した(a)溶液中(230 K)と(b)固体中(77–218 K)における DMHF の蛍光スペクトル (1.0×10^{-5} M).

移は 217 K で生じることから、蛍光スペクトルのシフトと形状の変化は、低温相 (<217K) から高温相 (>217K) への固相/固相相転移に伴う環境の違いを反映している。

図 3a および b に 77 K と 200 K における DMHF の時間分解蛍光スペクトルを示す。77 K では、 $t = 3$ ns において、T* 蛍光のピークが観測されている。時間発展に伴い、N* 蛍光がレッドシフトするのに対して、T* 蛍光は殆どシフトしない。温度上昇に伴い、N* 蛍光のレッドシフトと T* 蛍光の強度増大が促進されている。固相においては、DMHF 分子の周囲のアセトニトリルの配向変化ができないため、N* 蛍光のレッドシフトは Normal 体の構造緩和に起因する。時間分解蛍光スペクトルと蛍光寿命曲線の解析より、光励起後に N* 蛍光の構造緩和と N* 体から T* 体への ESIPT が競争的に起こる事が示唆された。

図 3c に 220 K における時間分解蛍光スペクトルを示す。N* 蛍光が時間発展に伴い、3 ns までに 470 nm から 530 nm までレッドシフトする。一方、T* 蛍光の明瞭なピークは観測されない。従って、定常光励起の蛍光スペクトルで観測されたブロードな発光は、N* 蛍光に帰属され T* 蛍光が存在するとしてもその寄与は小さい。220 K のアセトニトリル固相中とアセトニトリル溶液中の DMHF の N* 蛍光のピーク波長を比較すると、高温相中の N* 蛍光は液相よりもレッドシフトが大きい。アセトニトリル結晶の高温相では、格子定数が大きくなるので、DMHF とアセトニトリルの平均分子間距離が長くなる。従って、分子間相互作用は弱くなると予測される。ところが、N* 状態の安定化が顕著に増大している。高分子膜中における電場変調分光の結果から、Normal 体の S₁ 状態の双極子モーメント(μ)は~17 Debye と見積もられた[1]。このことから、高温相における N* 状態の安定化には、N* 状態の構造緩和に加えて、N* 状態と溶媒分子の双極子-双極子相互作用の寄与が大きいことを示している。2次元 NMR より、高温相においてアセトニトリルは 76° の配向変化が起こると報告されている[2]。以上のことから、高温相では DMHF 近傍のアセトニトリルの配向変化によって N* 状態が著しく安定化し、ESIPT が抑制されたと考えられる。

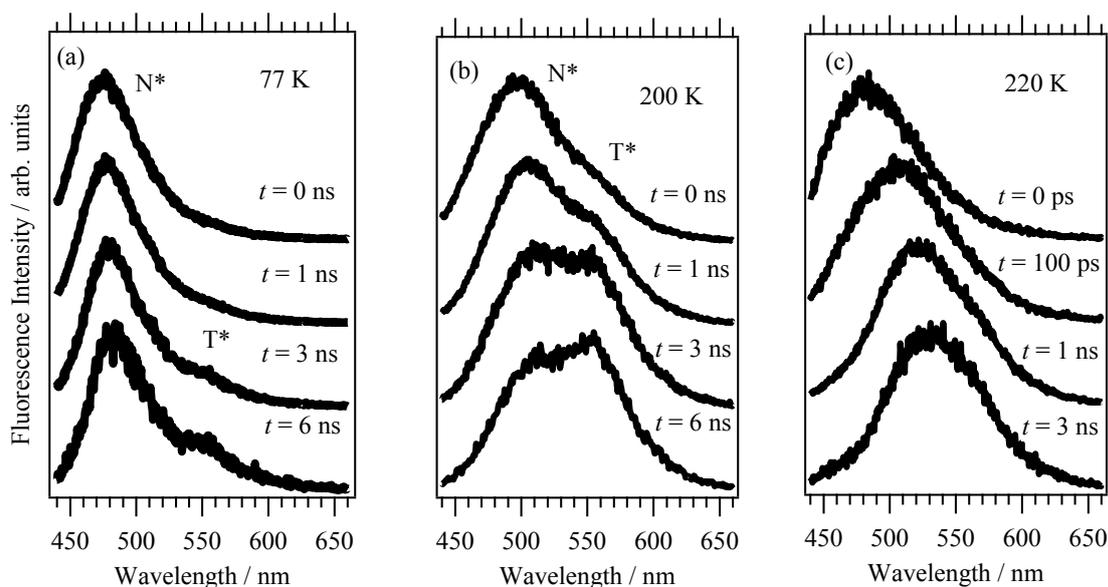


図 3. 402 nm で励起した(a)77 K, (b)200 K および (c)220 K におけるアセトニトリル結晶中の DMHF の時間分解蛍光スペクトル。

[1] K. Furukawa et al., *J. Phys. Chem. A*, **119**, 9599 (2015).

[2] Y. Suzuki et al., *J. Phys. Chem. A*, **112**, 13481 (2008).

3B09

イブプロフェン/リドカイン混合物の複合体形成が膜透過性に与える影響

(東京理大・薬) ○片岡 洗, 塩野 香菜子, 建内 遼, 島田 洋輔, 後藤 了

The effects of the complex formation in ibuprofen/lidocaine mixture on their membrane permeability

(Fac. Pharm Sci., Tokyo Univ. Sci.) ○Hikaru Kataoka, Kanako Shiono, Ryo Tateuchi, Yohsuke Shimada, Satoru Goto

【背景・目的】有機カチオンとアニオンで構成された塩は室温で液体状態となり、これをイオン液体という。イオン液体は医薬品の経皮吸収を促進させる効果が見出されているが、人体に対し毒性を持つものが多い。近年、塩化コリンと尿素のように水素結合を介した共融混合物による液体が Deep Eutectic Solvents (DES) として研究されている¹⁾。これらは比較的毒性が低く、生体投与を見込んだ研究が進んでいる。従来、我々は消炎鎮痛剤であるインドメタシン(IDM)と局所麻酔薬であるリドカイン(LDC)を混合することで共融混合物を得た²⁾。これらには IDM のみかけの分配係数を向上させることが見出された³⁾。本研究では、IBP に対し同様に LDC を混合したところ室温で融解することを見出した。そこで、この混合物を pH 7.18 の緩衝液に加えたところ水相から分離する疎水相が得られた。これは DES と類似した液体を形成していると考えられるため、この混合物の性質について熱力学的測定を行い、水相で形成される疎水相が IBP の溶解性と膜透過性に与える影響を調べた。

【方法】様々なモル比の IBP/LDC 混合物を調製し示差走査熱量測定(DSC)を用いて相図を作成した。また、IBP/LDC 等モル混合物に対しサンプル温度 70°C、DMSO を溶媒として、¹H-NMR を用いて分子間相互作用の影響を測定した。溶解性について、100 mmol で一定量の IBP に LDC をモル比 1 : 1、3 : 1、1 : 3 となるように加熱融解させた IBP/LDC 混合物を試験管に加え、リン酸緩衝液(0.1 M Na-Pi, pH=7.18) 5 mL で 0~72 h の間で溶解させ IBP 濃度を測定した。膜透過性について、フランツ拡散セルを用いてセルロース膜を通過した IBP の濃度を測定した。ドナー容器にモル比 1 : 1 の IBP/LDC 溶液を、レセプター容器に生理食塩水を加え、24 h 後にサンプルを回収した。

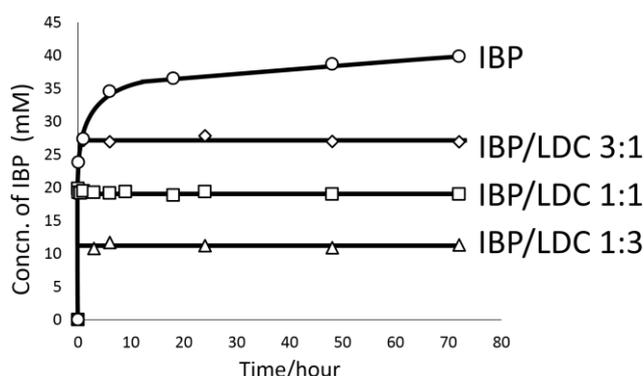


Fig.1. IBP と IBP/LDC 3 : 1, 1 : 1, 1 : 3 混合物におけるそれぞれの IBP の溶解度

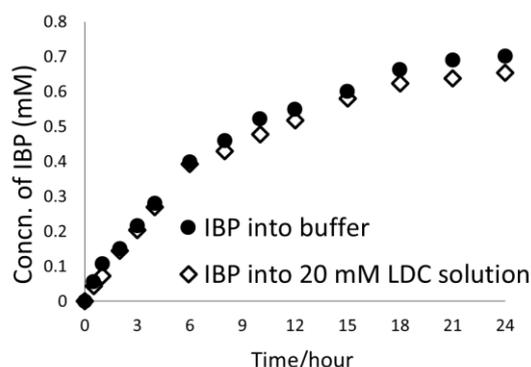


Fig.2. セルロース膜透過後の IBP と IBP/LDC 1 : 1 混合物における IBP 濃度

【結果】 相図を作成したところ、IBP/LDC 混合物はモル比に関わらず、IBP (m.p. 51°C)や LDC (m.p. 68°C)より低い約 17°Cで融解した。次に、¹H-NMR より IBP/LDC 混合物において IBP のカルボニル基と LDC のアミン、アミド基において分子間相互作用が確認された。また、IBPとLDCにおける¹H-NMR スペクトルのシグナルの積分比は1:1であることが分かった。IBP/LDC 混合物はIBP 単独より速やかに溶解するが、IBP の溶解度はモル比に関わらず低下した。(Fig.1)。

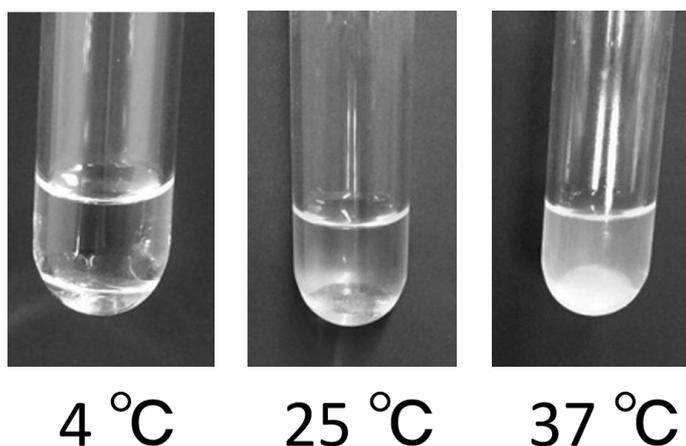


Fig.3. IBP/LDC 1 : 1 混合物における 4, 25, 37°Cにおける溶液変化の観察

また、IBP/LDC 混合物のモル比が 1 : 3 のとき IBP の溶解度が顕著に低下し、IBP/LDC 混合物のモル比が 3 : 1 のとき、IBP の膜透過性実験の結果、Fig.2 より IBP と IBP/LDC 溶液において、膜透過した IBP の濃度に有意な差は得られなかった。加えて、IBP/LDC 1 : 1 混合物は溶液中で、温度が高いほど疎水相の形成が不安定になり溶液の均一性も低下したが、温度が低いほど溶液は均一となり安定した疎水相を形成した (Fig.3)。

【考察】 相図と ¹H-NMR の結果から、IBP/LDC 混合物は分子間相互作用により DES に類似する安定した 1 : 1 の複合体を形成することが示唆された。溶解性について、IBP 単独の溶解度より IBP/LDC 混合物の IBP の溶解度が低下したが、これは温度応答性のある複合体が液中の IBP を取り込み、IBP の飽和濃度を低下させると考えられた。また、IBP は均一に溶解した LDC の存在下でもセルロース膜の透過において影響を受けないことが分かった。

【結論】 医薬品の溶解性に対し影響を及ぼすこのような薬物間の分子間相互作用は種々の場面で見られる。例えば、医薬品の一包化において、その組み合わせ次第で分子間相互作用による医薬品の変色や融解の報告がなされている。薬物間の分子間相互作用により、見た目の変化だけでなく、薬の溶解性変化を見出した本研究結果は、DES を用いた医薬品のみならず別々に投与された医薬品においても同様に溶解性の変化が起こることを示唆した。

【参考文献】

- 1) Andrew P. Abbott, David Boothby, Glen Capper, David L. Davies, and Raymond K. Rasheed, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2004**, *126*, 9142-9147
- 2) Y. Shimada, S. Goto, H. Uchiro, H. Hirabayashi, K. Yamaguchi, K. Hirota, H. Terada, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2013**, *103*, 664-665.
- 3) R. Tateuchi, N. Sagawa, Y. Shimada, S. Goto, *J Phys Chem B.* **2015**, *30*, 9868-9873