

平成27年度

# 研究最前線講演会

## 要旨集

日時: 平成27年5月11日(月) 午後1時より

場所: 大阪市立大学学術情報総合センター

主催: 日本化学会近畿支部

〒550-0004 大阪市西区靱本町1-8-4 大阪科学技術センター6F

Tel:06-6441-5531 Fax:06-6443-6685 e-mail:csjkinki@kinka.or.jp

研究最前線講演会の目的以外の使用ならびに無断で複製・転載することを固く禁じます

## プログラム

講演会 (13:00~16:30)

- 1) 「疑似セラミドによる高含水 $\alpha$ -ゲルの開発と肌上に形成される  
擬似細胞間脂質膜に関する研究」 (13:05-13:50)  
織田 政紀 氏 (花王株式会社 開発研究第一セクター  
スキンケア研究所 主任研究員)
- 2) 「高接着易剥離テープの開発」 (13:55-14:40)  
畠井 宗宏 氏 (積水化学工業(株)高機能プラスチックカンパニー  
開発研究所先進材料開発センター 主任研究員)

休憩

- 3) 「触媒的シアノ化反応によるベンゾニトリル誘導体合成のスケールアップ」  
(14:55-15:40)  
宇津木 雅之 氏 (田辺三菱製薬株式会社 CMC本部 プロセス研究所  
研究主任)
- 4) 「二酸化炭素の分子変換・資源化を目指した人工光合成系の開発」  
(15:45-16:30)  
天尾 豊 氏 (大阪市大・複合先端研究機構  
人工光合成研究センター教授)

講演者を囲む会 (16:45~ )

## 疑似セラミドによる高含水 $\alpha$ -ゲルの開発と 肌上に形成される疑似細胞間脂質膜に関する研究

花王(株) 開発研究第一セクター スキンケア研究所  
織田 政紀

**【背景】** 角層細胞間脂質はラメラ構造を形成し、角層内に水分を保持する重要な役割を担っている。セラミドはその主成分であり、約50%を占めている。セラミドを外用で補うことは、細胞間脂質のバリア機能改善に有効な手段であり、肌への浸透を促進させる乳化技術が開発されてきた。一方セラミドは、有棘細胞内で形成される層板顆粒から放出され、代謝の過程で角層細胞間にラメラ状に再配列すると考えられている。このラメラ構造は、皮膚最表面と平行に広がり積層することで、保湿バリア機能を発揮するものと推定される。我々は、さらなるバリア機能改善の技術革新を狙って、疑似セラミドによる高含水 $\alpha$ -ゲルという新しい製剤化技術を開発した。高含水 $\alpha$ -ゲルは、ラメラの層間に大量の水を保持し、肌上に擬似細胞間脂質膜を形成する製剤である。

**【製剤化技術】** 高含水 $\alpha$ -ゲルの調製は、1)疑似セラミドを含む脂質の混合による安定な $\alpha$ -ゲル形成、2)カチオン界面活性剤様構造を持つ疑似スフィンゴシン塩添加による、二分子膜間に対する静電反発の付与という2つの工程により達成された。安定な $\alpha$ -ゲル相で、平均臨界充填パラメーターCPPをおよそ1とした脂質組成に対して疑似スフィンゴシン塩を加えたとき、10wt%の $\alpha$ -ゲルに対し0.4wt%と極めて少ない量で、高含水構造が形成されることが確認された。小角X線チャートを見ると、6次ピークまでも明瞭に確認でき、二分子膜が、高い秩序性を持って積層していることがわかった。さらに、得られたゲルは透明な外観を呈し(図1)、等間隔に積層したラメラ構造を持ち、固体相でありながら、ラメラ液晶のように見かけ単一相として振舞っていることが、周期構造の解析、電子顕微鏡観察より検証された。

**【疑似細胞間脂質膜形成】** 高含水 $\alpha$ -ゲルを人工皮革に塗布乾燥させた皮膜を走査型電子顕微鏡にて観察したところ、平滑な皮膜の形成が確認され(図2)、表面が均一に覆われていた。この皮膜の垂直方向の断面を透過型電子顕微鏡で観察した結果、表面に対して水平方向に広がって積層した、角層細胞間脂質が形成するラメラ構造に類似の構造であることがわかった(図3)。

**【皮膚への効果】** 高含水 $\alpha$ -ゲルの皮膚への効果を検証した。共焦点ラマンスペクトルにより、6時間後も肌の水分量が高め続けることが確認された。さらに、高含水 $\alpha$ -ゲル製剤に対して、アセトン/エーテル処理により誘導したモデル荒れ肌試験、2週間の実使用試験を行い、従来の $\alpha$ -ゲル製剤(クリーム)と比較した。結果、経皮水分蒸散量の減少、角層水分量の増加に加えて、疑似セラミドの肌への高い浸透性も確認された。また、2週間の実使用試験においても、優位な落屑および角層水分量の改善効果が認められた。

Ref. M. Orita et.al., *J. Cosmet. Chem. Jpn.*, Vol.46, No.1 25-32 (2012)



図1 高含水 $\alpha$ -ゲル外観

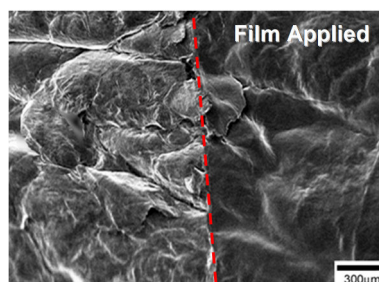


図2 人工皮革への塗布膜のSEM像

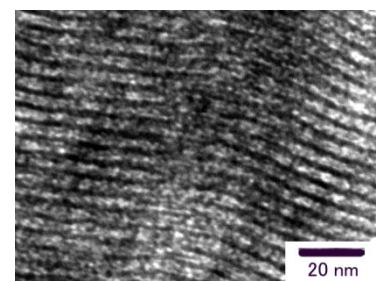


図3 塗布膜断面のTEM像

## 高接着易剥離テープの開発

積水化学工業株式会社 高機能プラスチックカンパニー  
開発研究所 先進材料開発センター  
畠井 宗宏

### 1. 開発背景

近年、電子機器に搭載される最先端の半導体チップの小型化・高機能化が求められている。最先端の半導体チップでは従来にはなかった脆く、割れやすい極薄ウエハの搬送や加熱工程を伴う加工が必要となっている。そこで極薄ウエハを安全に扱うことができ、さらに加熱工程に耐える材料が半導体市場で求められており、我々は、積水化学工業独自の「SELF A」システムを市場に提案している。本報告では、「SELF A」の製品の一つである耐熱性を向上させた「耐熱SELF A-BG」の開発について報告する。

### 2. 自己剥離粘着テープ「SELF A」

「SELF A」の最大の特徴であるUV自己剥離粘着剤はUV硬化型アクリル系ポリマーとUV反応型ガス発生物質から構成されている。図1にUV照射量と剥離挙動との関係を示す。粘着剤にUV光が照射されると粘着剤が架橋され（UV硬化）、接着力が減少する。それと同時に粘着剤内部に発生したガスが粘着剤内部で発泡することなく、自然に接着界面で気泡化し、ガスが溜まることにより、接着面積が減少していく。これにより被着体からの易剥離を可能にする。図1では被着体と接着している部分を青色、ガス発生にて剥離した部分を白色で示している。最終的には接着面積がほぼゼロになるため非常に簡単に被着体を剥離することが可能となる。これにより、従来のUV硬化型のテープでは実現し得なかった剛体同士の剥離を可能にしている。

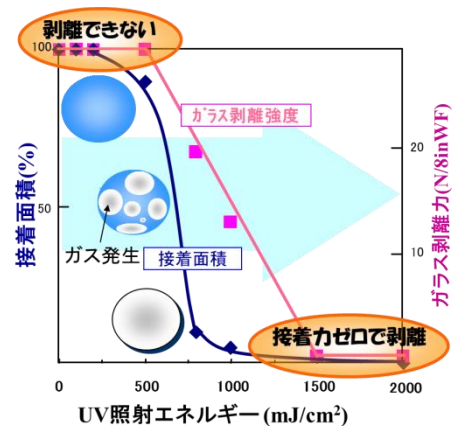


図1: 照射エネルギーと剥離挙動の関係

### 3. 「SELF A」の耐熱化

SELF A-BGの耐熱性の改善として2つの改善を行った。一つはSELF A-BGの含まれるUV反応型ガス発生物質の化学構造を環状化すること、そして結晶化することにより分解温度を上げ、耐熱化を実現している。もう一つはアクリル粘着剤に低分子を加え、表面に偏析させることにより、加熱による接着昂進を抑え、かつ被着体へ残渣が発生することが抑制することができるようになり、耐熱化を実現している。

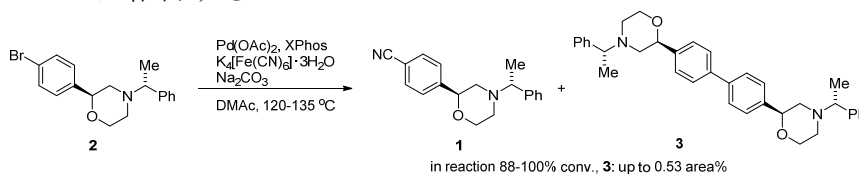
### 4. GWSS (Glass-Wafer-Support-System) の実現

以上のような技術開発により、半導体ウエハと、ガラス基板を、本SELF Aにより貼り合わせた場合、ウエハの薄化处理(100um以下)後でも、ウエハを割らずに取り扱え、加熱処理を施した後でも、UV照射することによりウエハをガラス基板から、安全に剥離することができる。

## 触媒的シアノ化反応によるベンゾニトリル誘導体合成のスケールアップ

田辺三菱製薬株式会社 CMC 本部プロセス研究所  
宇津木 雅之

ベンゾニトリル誘導体は医薬品やその中間体に幅広く用いられている化合物であり、容易な製法の開発は魅力的である。触媒的シアノ化反応は短工程でベンゾニトリル誘導体を得る有用な手法であり、かつシアン源として安価で毒性の低い  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$  を用いる方法は安全な作業を実施可能である。今回、治験原薬中間体(1)の取得を目的にアールブロミド(2)に対して  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$  を用いた Pd 触媒によるシアノ化反応を実施し、反応上の課題の克服、実験計画法 (DoE) を活用した最適化を経て、1 の 100 kg 超の製造に成功したのでここに報告する。



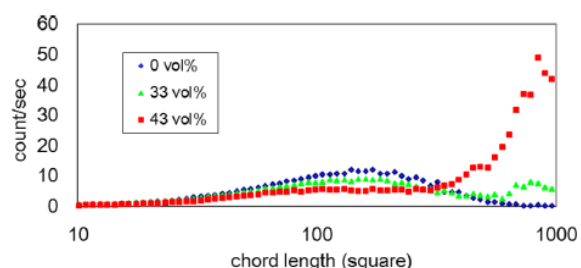
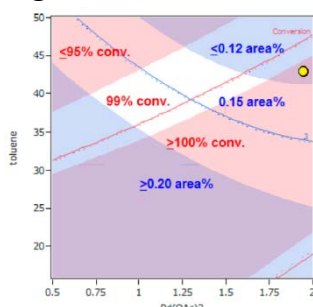
**Scheme 1.** 触媒的シアノ化反応

検討初期に、1) 反応の再現性 (88-100% conv.)、2) 精製が困難な dimer (3) の副生 (up to 0.53%) を課題として抽出した。反応の停止は触媒の失活によるものと推察し、酸素濃度の低減 (気相濃度 < 1%) とシアン源の溶解度の低減を目的に toluene の添加を実施したところ、再現性良く反応が実施できた。さらに、DMAc-toluene の混合溶媒により、3 の生成量が低減することを見出した。

反応条件の最適化では DoE を活用した。反応中にて 99% conv. 以上及び 3 の生成最小化を目的に、Pd 触媒量 (0.5–2.0 mol%)、リガンド量 (0.25–2.25 mol%)、toluene の比率 (16–50%) について 3 因子 3 水準の 14 実験を実施し (Box-Behnken design, 中心点 2 回)、応答曲面を得た (Figure 1)。応答曲面の最適条件における実験にて良好な結果が得られることを確認した (Pd 1.9 mol%, リガンド 1.9 mol%, toluene 43 v/v%, 反応時間 8h, 100% conv., 3 0.07 area%)。

しかし、製造を見据えて同様の条件を 2 g のスケールのマグネティック攪拌から 25 g スケールのオーバーヘッド攪拌にスケールアップすると、conversion が低下し、不純物も増加した (反応時間: 8 h, 65% conv., 3: 0.22 area%)。原因として、懸濁している  $K_4[Fe(CN)_6]$  の粒径の影響が考えられた。原料に細かい粒度の  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$  を購入し、さらに in situ 粒度分布計 FBRM (Mettler-Toledo) を用いて系中の  $K_4[Fe(CN)_6]$  の粒径を確認した。その結果、DMAc-toluene 溶媒の toluene 比率が高まるほどの粒径が大きくなる傾向を確認した (Figure 2)。そこで、適切な溶媒比率を設定し (toluene 33 v/v%), オーバーヘッド攪拌でも良好な結果が得られることを確認した (反応時間: 8 h, 100% conv., 3: 0.18 area%)。

以上の検討結果に基づき、原料 (2) 160 kg へスケールアップし、ラボと同等以上の反応成績でシアノ化を実施でき、収量・品質ともに良好な 1 を取得することに成功した (収量 117 kg, 収率 86%, 純度 99.4%, 100% conv., 3: 0.17 area%)。



**Figure 1.** conversion と dimer (3) の等高線プロット **Figure 2.** 各 toluene 比率の DMAc-toluene 中における  $K_4[Fe(CN)_6]$  のコード長分布

## 二酸化炭素の分子変換・資源化を目指した人工光合成系の開発

大阪市立大学複合先端研究機構人工光合成研究センター 教授  
天尾 豊

古くから常に太陽エネルギーを利用したエネルギー源獲得技術、いわゆる人工光合成技術の確立が切望されている。これは約 45 分の太陽光照射で全世界の年間総エネルギー消費量をまかなえるほどの能力を持ち、枯渇することのないエネルギー源として使用できるからである。太陽光エネルギーの中でも分布強度が大きい可視領域の光エネルギーを有効に利用し水を分解して水素を獲得、直接電気エネルギーに変換、あるいは二酸化炭素を分子変換可能な技術が確立できれば、低炭素社会構築に向けた革新的技術になりうる。太陽光を有効に利用し光合成反応によって水と二酸化炭素を原料にして生命活動を維持している高等植物・藍藻類・光合成細菌等は効率のよい光エネルギー変換システムの手本になる。特に高等植物の光合成反応は、太陽光エネルギーの中でも特に可視領域の光を利用して進行し、駆動する数十段階の電子移動反応がそれぞれ収率 100%という驚異的な光エネルギー変換システムである。

本講演では、二酸化炭素の分子変換・資源化を目指した人工光合成系について紹介する。

二酸化炭素の分子変換触媒として、二酸化炭素をギ酸に変換する反応を触媒するギ酸脱水素酵素 (FDH) がある。FDH に加えて電子供与体、光増感剤、電子伝達体を共存させることによって、光エネルギーを駆動力とし、二酸化炭素からギ酸を生成することができる。さらにこの系にアルデヒド (AldDH) 及びアルコール脱水素酵素 (ADH) を用いることによって、二酸化炭素から低炭素燃料であるメタノールを生成することができる。ここでは水溶性亜鉛ポルフィリン (ZnTPPS) の光増感作用と FDH, AldDH, ADH の酵素機能とを組み合わせた可視光エネルギーで駆動する二酸化炭素-メタノール変換反応について紹介する。具体的には電子供与体としてトリエタノールアミン (TEOA), 光増感剤として ZnTPPS, 電子伝達体としてメチルビオローゲン, 触媒として FDH, AldDH, ADH および二酸化炭素を含む反応系である (図 1)。

一例として ZnTPPS (0.1  $\mu\text{M}$ ), TEOA (0.3M), メチルビオローゲン (0.1mM), FDH, AldDH, ADH をそれぞれ 12.5 units および二酸化炭素を飽和させた反応溶液に 200W タングステンランプを用いて可

視光照射すると光照射時間とともにメタノールが生成する。光照射 240 分後のメタノール生成量は 0.55  $\mu\text{M}$  である。変換効率はまだ低いですが、光増感剤と各種脱水素酵素を用い、二酸化炭素をメタノールへ分子変換可能な人工光合成系が達成できている。

1) Y. Amai, *ChemCatChem*, **3**, 458 (2011).

2) 人工光合成と有機系太陽電池 最新の技術とその研究開発 日本化学会編 化学同人 2011.

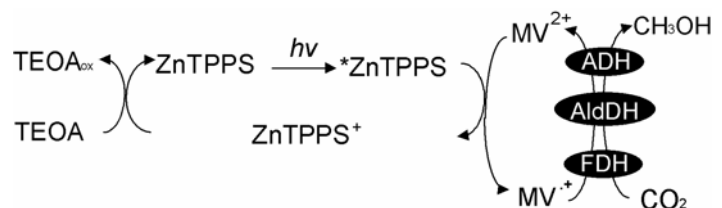


図 1 トリエタノールアミン (TEOA), 光増感剤 (ZnTPPS), メチルビオローゲン (MV<sup>2+</sup>), ギ酸 (FDH), アルデヒド (AldDH) 及びアルコール脱水素酵素 (ADH) で構成される二酸化炭素からのメタノール製造反応系